OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	新しいがん治療をめざして ： 筑波大学での養子免疫遺伝子細胞治療
Author(s)	小野寺, 雅史
Citation	癌と人. 2006, 33, p. 34-35
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23667
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

新しいがん治療をめざして
——筑波大学での養子免疫遺伝子細胞治療——

小野寺　雅　史*

がんは遺伝子の異常によって起こります。ただ，こうした遺伝子の異常は常に私たちの身体の中で起こっていて，なんらかのチェック機構がなければいつのまにか私達の身体はがんによって支配されてしまいます。実はこれは，20世紀初頭，有名な免疫学者が考えたことで，その後，免疫学の進歩によりこのチェック機構ががんに対する免疫監視機構，すなわち「がん免疫」として認識されるようになってきました。ただ，現在でもがん免疫を明確に定義することは困難で，大まかに言ってしまえば「がん細胞を他の正常細胞と区別し，がん細胞のみを攻撃する反応」と言っても良いかもしれません。そして，このがん免疫を担っている細胞がTリンパ球とよばれる細胞で，これらTリンパ球は血管やリンパ管を介して各臓器を巡り，自分とは異なる細胞（がん細胞）を見つけては周囲の細胞に連絡を送り，自らもがんを攻撃する細胞です。すなわち，私達の身体はこれらT細胞の免疫監視機構により常にがんの発症から免れているわけで，これがなんらかの理由により破綻した場合，もはやTリンパ球はがんを認識できず，がんが増殖し始めるわけです。

近年，新しいがん治療として免疫療法が脚光を浴びるようになってきました。その基本原理はがんを認識できなくなったTリンパ球を再活性・再教育することで，再びがんを攻撃させることです。現在，主に行われている免疫療法としては，試験管内でサイトカインとよばれる刺激剤で患者さんのリンパ球を活性化し，再び患者さんに投与する方法（活性化リンパ球輸注療法）と，がん細胞に発現しているタンパク質の一部（ペプチド）を患者さんに接種して，体内でリンパ球を活性化させる方法（がんペプチド療法）などがありますが，やはり一度がんを認識しなくなったリンパ球を再びがんに立ち向かわせる困難で，あまり有効な治療成績は上げられていません。

そこで，より強力な免疫療法を確立するため，がん患者さんに自分のリンパ球を投与するのではなく，他人（ドナー）のリンパ球を投与するドナーリンパ球輸注療法（DLI）が行われるようになってきました。この治療法は他人のリンパ球をあたかも養子のように患者さんに投与するために養子免疫療法ともよばれ，ある種のがんに対しては高い治療効果を示しています。ただ，この治療法には大きな問題が二つあり，その一つはこの治療法が造血幹細胞移植を受けた患者さんにしか行えないことで，そのため治療の対象が主に造血系腫瘍に限られしまうことです。しかし，最近では比較的侵襲製の低い幹細胞移植も行われるようになってきましたから，今後は腎がんや膵臓がんなどの固形腫瘍に対しても行われるようになってくると思います。

もう一つは，投与された他人のリンパ球ががん細胞のみを攻撃するのではなく，患者さんの正常細胞も攻撃するということです。これは移植片対宿主病（GVHD）とよばれ，重いGVHDの発症の際には有効な沈静法がないため，時に患者さんは重篤な状態に陥ってしまいます。つまり，DLIにおけるドナーリンパ球は，一方で患者さんのがん細胞を攻撃し，他方で患者さんの正常細胞を攻撃する諸刃の剣として作用しているのです。これに対し，筑波大学附属病院では自殺遺伝子であるヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子をレトロウイルスベクターにてドナーリンパ球に組み込み，これら遺伝子導入ドナーリンパ球を患者さんに投与するTK-DLIを行っています。HSV-TKは正常細胞にとって無害な薬剤のガンシクロビルを強い毒性を有する物質に変換することができます。すなわち，HSV-TKを組み込んだドナーリンパ球を患者さんに投与することでがん細胞

を攻撃し，不幸にして重い GVHD が発症した際には患者さんにガンシクロビルを投与することで HSV-TK 遺伝子をもつドナーリンパ球のみを破壊し，GVHD を沈静化させるわけです。つまり，この TK-DLI はドナーリンパ球に自爆装置（自殺遺伝子）を組み込み，必要な時（重い GVHD 発症時）にスイッチ（ガンシクロビルの投与）を入れ，GVHD の原因であるドナーリンパ球を破壊できるという，安全装置付きの養子免疫療法なのです。TK-DLI は始まったばかりで，現時点でその有効性や安全性を評価することは困難ですが，ただ，私たちはがんに対する強力な治療薬を手に入れたことは間違いないと考えております。今後は造血系腫瘍のみならず，前述の固形腫瘍に対してもこの TK-DLI の臨床応用を検討しており，将来は汎用性の高い有効ながん治療薬として役立てたいと考えております。尚，本 TK-DLI に関しましては私たちのホームページを参考にして頂ければ幸甚です。

最後になりましたが，これらがんに対する免疫療法の開発研究にあたり財団法人大阪癌研究会の一般学術助成金を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

＊筑波大学人間総合科学研究科
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者
http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/celltherapy/

■喫煙率と肺ガン

肺ガンは、いま、わが国でたいへんな勢いで増えつづけています。これは戦後の喫煙の大流行（一九六〇年代の成人男子の喫煙者率は八〇％）の結果の表われともいえます。

最近、ようやくわが国でも、高齢者を中心にたばこ離れが始まっているものの、成人男子の喫煙者率は一九九一年で六〇％と、先進国のなかで飛び抜けた高さです。ちなみに、米国の成人男性の喫煙者率はすでに三〇％を割っています。また、わが国の喫煙開始の低年齢化と、若い女性での喫煙者率の増加も、懸念されるところです。

このような状況にあるため、わが国の肺ガン死亡は当分は年々増えつづけ、近年では胃ガンを追い越して、ガン死亡の第一位を占めるようになっています。一方、米英、北欧諸国などでは、一九六〇年代後半から国をあげて禁煙対策にとり組み、国民のたばこ離れをすすめましたが、その成果は最近の肺ガン死亡率の減少となって表われています。

このことからも、肺ガン予防のためには、喫煙者本人の自覚と並んで国レベルでのたばこ離れを支援する環境づくり対策（たとえば、たばこの広告の禁止、たばこ税の値上げ、公共の場所や交通機関での喫煙規制など）が何よりも重要であることをここで強調しておきます。