OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	感染免疫を腫瘍免疫に活かす ： 有効な癌免疫療法の開発に向けて
Author(s)	門脇, 則光
Citation	癌と人. 2003, 30, p. 38-40
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23717
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

感染免疫を腫瘍免疫に活かす

——有効な癌免疫療法の開発に向けて——

門脇則光*

心臓病や脳卒中といった血管の病気は日頃の摂生でかなり防げるが，癌となると，摂生していてもなる人はなってしまう（禁煙などである程度は防げるだろうが）。したがって，個人的には心臓病や脳卒中を対象とした保険に入るつもりはないが，がん保険には入っている。そして，癌は進行してしまうと恐ろしい病気といわざるを得ない。私が専門としている白血病や悪性リンパ腫といった造血器腫瘍は，進行しても化学療法や骨髄移植などでかなりの程度治癒が望めるが，胃癌や肺癌といった固形癌が進行してしまうと悲しい結末が待っている。

このように，「進行した固形癌の治療」は医療に突きつけられた最も解決の難しい問題のひとつであり，しかも治療法の芳しい進歩がみられない分野でもある。従来の化学療法（抗癌剤

の治療）では明らかに限界があるため，近年は分子標的療法といった，癌の進展に必要な分子の機能を抑える薬剤の開発が進んでいる。詳細な知識を持ち合わせていないので正確なことは言えないが，こうした分子の多くは重要な生理機能も担っているため，予想外の副作用が危惧されるように思われる。すなわち，従来の化学療法と同様，癌細胞だけを殺すという「特異性」の面で十分注意を払う必要があるように思う。

免疫反応の神髄は，この「特異性」である。つまり，対象とする抗原だけを攻撃し，それ以外のものには大きなダメージを与えない。この「免疫」という生理機能を癌細胞に集中させれば，効果的でかつ副作用の少ない夢の癌治療が実現するのではないか...　と少なからぬ人が期待し，昔から研究が続けられている。しかし，現在までのところ，他の内科的治療と同様に芳しい成果は上げられていない。成果が上がらないのはなぜか，どこに問題があるのかを考え，それに基づいて効果的な癌免疫療法を開発するのが，私の研究テーマである。

基本的に，免疫系は，癌を攻撃するためにできたのではなく，細菌やウイルスといった病原微生物を排除するために進化した生理機能である。したがって，免疫系は微生物を排除するのに好都合なしくみをもっている。この「感染免疫」と「腫瘍免疫」の違いを考え，前者で起こっていることを後者で再現することが，有効な癌免疫療法の開発につながるというのが，私の基本的なスタンスである。

では，免疫系がもっている，微生物を排除するのに好都合なしくみとは何か。それは，自然免疫系とよばれる免疫系の前半部分である。つまり，免疫系は，自然免疫系と獲得免疫系というふたつの部分から成り立っており，病原微生物が侵入すると，まず好中球やマクロファージといった下等な生物から存在する自然免疫系の細胞が活性化し，強い炎症反応を誘導して病原微生物の増殖を食い止める。そうしている間に，抗原提示細胞とよばれる一群の細胞，その中でも特に樹状細胞という特殊な細胞が微生物を貪食し，これを消化してT細胞とよばれるリンパ球の一種に提示することにより，抗原特異的な獲得免疫反応を惹起する。そして，自然免疫反応と獲得免疫反応が協同して初めて病原微生物が効率よく排除されるわけである。

T細胞やB細胞といった，精緻な受容体を介して抗原を特異的に認識する細胞からなる獲得免疫系は，高等生物になって初めて現れ，先に述べた「特異性」という免疫系の神髄を具現していることから，免疫学者を魅了し，その研究が精力的に行われてきた。それに対し，自然免疫系というのは下等な生物からあり，微生物が入ればとにかく活性化し，しばらくがんばって獲得免疫反応が起こるまで微生物の増殖を食い止めるという「つなぎ」の役割を果たすにすぎないと少し前までは考えられており，研究分野としても地味であった。ところが近年，自然免疫系にはこの「つなぎ」という役割だけでなく，「獲得免疫反応の誘導」というきわめて重要な役割をもつことが認識され，自然免疫の研究は免疫学の表舞台に上ってきた。つまり，獲得免疫系は，それ自体の存在だけでは機能を発揮することができず，「反応を始めよ」という自然免疫系からの指令を受けて初めて動き出す。したがって，自然免疫系は「つなぎ」などという不当な扱いを受けるものではなく，むしろ免疫系全体の指令役として獲得免疫系の上に立ち，T細胞やB細胞といった機動部隊を動かす参謀本部といえる。

以上より，有効な癌免疫療法を開発するためには，まず自然免疫系を活性化することが大きな鍵を握っていると考えられる。では，自然免疫系はどのようにして活性化するのか。自然免疫系に属する細胞は，微生物だけがもつ特殊な分子を認識するさまざまな受容体を発現しており，この受容体を介した微生物の刺激により自然免疫系は活性化する。この，「菌体成分による自然免疫系の活性化」こそが，免疫反応の最初の引き金を引くきわめて重要なイベントであるということが，近年ようやく認識されるようになった。

一方，癌細胞というのは自己の正常細胞が少し変化して起こったものであり，自然免疫系を活性化する分子などは多くの場合持ち合わせていない。したがって，何もしなければ，癌に対する免疫反応など起こりようもない。それを起こすにはどうしたらよいか。これまでの話から答えは明らかで，菌体成分のような，自然免疫系を活性化する分子を用いればよいということになる。実は，このようなことは昔から経験的に知られており，抗原を投与して免疫するときに，菌体成分が混じったアジュバントとよばれるものを加えることにより，強い免疫反応を起こすことが行われていた。この菌体成分を活かした癌免疫療法として，100年ほど前のニューヨークの外科医Coleyが，熱処理して殺した細菌を進行癌患者に何回も投与して免疫反応を強烈に高めることにより，癌の種類によっては5年無病生存率（治ったとみなされる）が50%以上という，現代の“進んだ”医療では到底及びもつかない驚異的な成績を上げた。ただ，患者は連日高熱に苦しむという激しい治療だったようである。

結局，こうした「自然免疫療法」と，癌特異抗原を投与するという「獲得免疫療法」を有機的に融合させ，生体のもつ免疫系を総合的に活性化する方法を，基礎免疫学の知見に基づいて科学的に考案することが，癌を消す「夢の」治療には至らないまでも，癌と共存した状態で大きな苦痛なく長期間生きることを可能にする「相当有効な」治療につながると信じている。

＊ 京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学
平成13年度一般学術研究助成金交付者