OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	最近の癌研究の潮流
Author(s)	濱岡, 利之
Citation	癌と人. 1998, 25, p. 6-8
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23772
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

最近の癌研究の潮流

濱岡利之*

はじめに

最近の癌研究の動向について，癌研究全体を発癌，癌生物学，癌の診断・治療の流れをもった基礎研究として捉え，まとめてみることにした。そしてその中に占める最近の癌免疫学研究の位置づけや，その今後について述べてみることとする。本財団が行っている研究助成事業の方向性を設定する際の参考情報として役立てばと考えている。

1　最近の癌研究の動向

発癌の問題に関しては，癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活性化に伴って，発癌過程が多段階的に進行することが最近次々と明らかになってきた。未だ同定されない癌関連遺伝子も数多くあると予想されるが，このような遺伝子に突然変異を引き起こす大きな要因としては，環境中の物質，放射線，およびウイルスがある。しかし如何なる要因がどのような機構で，どの程度の重要性をもって実際のヒト発癌に関与しているかは未だ不明のことが多いが，これら発癌要因と発癌機序に関する研究は今後直接癌の予防に連なるものである。他方，発癌の高危険度群や癌体質の研究も癌予防のために重要性を増しており，発癌物質の代謝やDNAの修復，発癌抑制等の研究を含め積極的に推進する必要がある。

癌生物学は，癌の生物学的特性を明らかにすることによって，癌の診断，治療に貢献するところが大きい。細胞の増殖と分化と細胞死，細胞の構造と機能，細胞間相互作用，生体内ホメオスタシス維持機構など生命科学のもっとも基本的な問題，およびヒト癌の特性，浸潤・転移などの癌固有の問題が癌の生物学的研究領域での研究対象となる。すなわち最近，細胞の増殖・分化・細胞周期の機構は遺伝子レベルで急速に明らかにされつつある。しかし，それらの調節シグナルは細胞内で複雑に交叉し，その全容はまだ不明のまま残されている。癌細胞を中心に，分子生物学，細胞生物学，生化学など多方面からの研究が進められるべきであろう。

また癌の診断・治療の基礎研究では，全体として難治性癌の診断・治療法の開発に重点をおいて，癌の適確な診断法，有効な治療法を確立するべく，その基礎となる新たな生物学的知見を集積することが必要とされている。すなわち，癌の診断では，難治性癌の早期診断法の確立，微小癌や前癌病変の検出，治療に直結した癌個性の質的診断法，各種抗癌治療後にみられる再発の早期予知法や治療効果の先行指標の確立など，新しい生物学的診断法が主体となった研究が望まれる。また癌の治療では，癌細胞の生物学的特徴が最近の免疫学や分子細胞生物学などの進展によって明らかになったことを踏まえ，これを標的にすることによって有効な免疫療法，遺伝子治療，分子標的治療の開発など，今後の癌治療の大きな可能性を開拓することになる。すなわち，効果的な化学療法剤の創製・選別，薬剤耐性の克服，細胞生物学的見地に立った転移制御，さらには腫瘍・宿主相関に基づく分子・遺伝子研究を基盤とした新しい癌免疫療法の開発が望まれている。例えば，サイトカイ

＊大阪大学医学部教授　(財)大阪癌研究会一般学術研究助成選考委員長

ンや造血幹細胞移植などを併用することにより多量多剤併用化学療法を可能ならしめるなど，集学的な癌治療の開発に向けた基礎研究の展開がある。また，放射線治療では，粒子線や温熱療法の効果増強法の開発や放射線治療抵抗性の克服に関する基礎研究が重点となる。

2　癌と免疫との関わりあい

免疫機能が低下すると癌になりやすい（いわゆる弱り目に祟り目の一例である）とか，免疫機能を増強しておくと癌の発生の低下や防止ができるとかがささやかれることがある。このことは感覚的にはなんとなく理解されても，それではこのことが果して科学としてみた時にどの程度本当であろうか？実際，色々な病気に免疫が密接に関連する。おそらく癌もその例外ではないだろう。しかしどのように関連するのか？癌の研究をこのような観点から研究していくのが癌免疫学である。また癌を免疫によって克服することは人類の長い夢でもある。

最近の免疫学の進歩から，免疫系は癌細胞を異物として識別し有効に排除し得ることが多くの証拠と共に示されるに至った。癌細胞と宿主との関係を免疫学的に考える場合，宿主免疫系が標的とする腫瘍抵抗性抗原の実体，抗腫瘍エフェクター細胞機構，担癌宿主で見られる免疫抑制機構の実体，という三つの重要な問題がある。

このうち癌細胞を宿主が異物として識別し，有効に排除する腫瘍抵抗性（拒絶）抗原の実体が最近急速に明かにされつつあり，これを癌患者に免疫して癌に対する特異免疫を引き起こすことで癌の治療を行うことに大きな期待が生まれてきた。事実この動きはアメリカを中心としてメラノーマ患者で臨床治療実験が積極的に展開されつつあり，その効果に期待がかかっている。

ところで宿主免疫系は腫瘍細胞に対して種々の抗腫瘍エフェクター細胞活性を発現させ腫瘍細胞に立ち向かう。この際，腫瘍拒絶抗原に特異的なキラーT細胞や，抗体を介する補体依存性殺作用や抗体依存性細胞媒介性殺作用を介して，腫瘍拒絶抗原をもつ腫瘍細胞を特異的な標的として細胞傷害作用を示す。また抗原非特異的に殺細胞性機構が作動し腫瘍細胞に対し選択的な細胞傷害活性を示す場合もある。これにはナチュラルキラー（NK）細胞やインターロイキン－2で誘導されるリンフォカイン活性化キラー細胞（LAK），インターフェロン－γ（IFN－γ）で誘導される活性化マクロファージといった細胞群により媒介される殺細胞機構がある。ちなみに腫瘍拒絶抗原を特異的に認識するキラーT細胞も，その誘導過程ではクローンの増殖分化のためにヘルパーT細胞から産生されるサイトカインによる刺激を必須とする。また腫瘍を非特異的に殺すエフェクター細胞群もヘルパーT細胞由来のサイトカインによって活性化を受ける。このことから抗腫瘍性エフェクター細胞群が有効に腫瘍局所で刺激されその活性を発現するためには，腫瘍拒絶抗原によって開始される抗原提示細胞（APC）－ヘルパーT細胞間の相互作用が不可欠である。従って有効な抗腫瘍免疫が発動するためには，腫瘍細胞はヘルパーT細胞により認識される抗原とキラーT細胞により認識される抗原との両者を持っていることが必要とされ，これら腫瘍拒絶抗原のそれぞれの同定とペプチドレベルでの構造解析が現在急がれているところである。

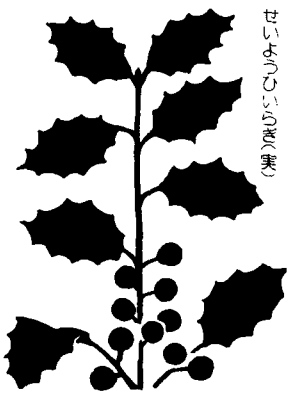
なお担癌宿主では通常強い免疫抑制がみとめられ，これが腫瘍の完全拒絶に結び付く抗腫瘍免疫機構の有効な発動を妨げる大きな障害となっている。担癌宿主ではサイトカインネットワークの異常が惹起されており，これが担癌宿主での免疫抑制現象に大きな関わりをもっている。しかしある種のサイトカイン（IL－12等）をうまく使うと，このような厄介な担癌状態における抗腫瘍免疫能の低下を回復させ，有効な腫瘍拒絶能を惹起させうることも最近明らかに

なってきた。また担癌宿主免疫系に腫瘍を拒絶させる際，腫瘍局所に多数のＴ細胞の浸潤が認められる。これらを使って腫瘍局所での事象に焦点を合わせ分子レベルで詳細に機構解析を行うことが可能になった。その際，腫瘍血管内皮細胞を含め如何なる細胞表面分子間の相互作用が必須であるのかが今後の重要課題となる。

3　癌免疫学の今後

癌拒絶抗原の実体の解明によって，細胞の癌化と深い関わりを持つ癌遺伝子，癌抑制遺伝子の多くが癌拒絶抗原に成りうることは重要な知見である。しかもその発現が癌ユニークと思わせる点で癌特異免疫療法への将来への応用で大いに希望を抱かせる。しかしこれを如何に生体に実際に免疫し，担癌状態でみられる免疫抑制を凌駕して，効率的に癌特異免疫応答を起こさせるかは今後の問題である。

癌拒絶抗原の有効な免疫に関しては，経皮的に或いは経粘膜的に投与された抗原のリンパ球への有効な抗原提示機構の解明がなされ，それぞれの経路でユニークにみられる抗原提示機構の発動が期待できる有効な免疫アジュバントが開発されることによって，生体免疫機能の人為的制御の試みが盛んになるであろう。またリンパ球の複数からなる副側刺激経路の全貌も明らかになり，それぞれの経路を選択的に刺激したり或いは遮断することによって，免疫機能の人為的制御が行われる。なお自己抗原や腫瘍拒絶抗原の同定と構造決定もなされ，それらの情報を元に抗原特異的な免疫制御の道も開かれることになる。

加えてリンパ球の増殖・分化およびその活性発現に至る細胞内シグナル伝達機構の解明により，細胞内シグナル伝達機構の種々のステップに関与する諸分子の活性制御によるリンパ球活性制御も可能となってくる。

このように免疫現象で関与する諸分子の活性を人為的に制御することによって，癌免疫，免疫不全，感染症，移植免疫，アレルギー等の免疫現象が正或いは負の意味で直接関与する種々の疾患の制御や治療に至る道程が明らかになることを期待したい。