OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	癌に対するT細胞の特異的免疫応答とTCR遺伝子治療の可能性
Author(s)	松浦, 晃洋
Citation	癌と人. 1997, 24, p. 41-42
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23901
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌に対するT細胞の特異的免疫応答とTCR遺伝子治療の可能性

松　浦　晃　洋*

1）自己の腫瘍に対する免疫応答は起こりうるのか？

腫瘍細胞が他の正常細胞と異なっていることは，形態や局所での浸潤性，遠隔転移などで明かである。癌細胞は原癌遺伝子や抑制遺伝子の変異により増殖に有利な形質が前面に現れたものと考えることができる。腫瘍細胞に共通した特性に基づく特異抗原が存在することが推測され，実際，腫瘍化に伴って発言の増加する蛋白，糖鎖，糖脂質などが腫瘍関連抗原（tumor associated antigen）としてとらえられている。これらのいくつかは臨床診断に大いに役立っている。しかし，突き詰めてみると腫瘍特異的とは言えず，多くは胎児抗原であったり，正常のいずれかの時期に発言する分化抗原であった。さらに考えてみると，このような抗原性はウサギやマウスなどの異種の動物にとってのものであって，その腫瘍を発生する個体が自らの腫瘍を異物や外来抗原のように認識し破壊するということはまずない。動物実験では比較的簡単に腫瘍に対する免疫応答が誘導できるのとは大きく違っている。

こういったジレンマは免疫学的監視機構のバリアを越えたものが腫瘍として確立されたためであると解釈されている。そのような癌細胞に宿主は反応しないため，拒絶されることはないのであろうという推測がなされていた。自己腫瘍に対する抗体が血中に現れることは非常に稀である。しかし，腫瘍局所には症例により多寡はあるものの好中球やマクロファージ，リンパ球などの炎症細胞浸潤が見られる。これらの免疫系細胞の中に腫瘍に対して特異的に反応するものがないのであろうか？

2）腫瘍内浸潤Tリンパ球

腫瘍組織（胃がん）からRNAを抽出して逆転写酵素によりcDNAを作成し，それを鋳型としたポリメラーゼ増幅反応を行った。プライマーは各々のT細胞レセプター（TCR）V領域特異的なセンスプライマーとC領域に共通したアンチセンスプライマーを用いた。症例によりパターンはことなり，様々なV遺伝子が使用されていた。次に，腫瘍細胞株とリンパ球を別々に培養したものを共培養すると（MLTC），特定のV遺伝子の使用頻度があがった。さらに，培養を続け樹立した細胞傷害性T細胞クローンでも同じV遺伝子が使用されていた。塩基配列を見ると，CDR 3 部分も含め同一であった。このことから，腫瘍浸潤リンパ球には腫瘍細胞に特異的に反応するTリンパ球があることが示唆された。このようなCTLクローンの細胞傷害活性は極めて弱く直接生体に戻してやっても効果は期待できそうにない。このＴＲＣ腫瘍特異的認識能を利用できないものであろうか？というのが今回の私の発想であります。

3）TCRによる腫瘍特異性の移入

T細胞の特異的認識能はT細胞レセプター・CD 3 複合体のなかでも $\alpha\beta$ 鎖ヘテロダイダイマーが担っている腫瘍を認識するT細胞が生体内にあるのだから，その特異性を担うTCRをクローニングして細胞傷害活性の高い細胞ある

* 札幌医科大学第１病理　平成７年度研究助成金交付者

いは前駆細胞に遺伝子導入し，効果細胞に特異性を付与できれば，腫瘍を異物のように排除できるのではないかと考え試みてみる。

“言うはやすく行うは難し”を実感しているが，TCRを素早くクローニングして発現させることができるようになった。あとは最終的な効果細胞をどうするか考えているところである。

今回，大阪癌研究会より研究助成をいただくことができここまで研究を進めることができました。深謝いたします。

ガンの代表的な症状

ガンには特異的な症状はないものの，つぎのような代表的症状がいくつか考えられます。

●しこり・腫れ

からだの表面に近いところにできたしこりや腫れは，手で触れることができる場合があり，目で見て確認できる場合もあります。

乳ガンでは，乳房にほかの部分よりかたいしこりを触れることがあり，甲状腺ガンでは，くびの前側の部分にできたしこりを触れることがあります。

胃ガン，肝ガン，膵ガン，大腸ガンなどの腹部にできたガンでは，おなかにしこりを触れることがあります。

また，わきの下や腿のつけ根などのリンパ節が腫れてきて受診し，ガンが発見されることもあります。ただし，リンパ節の腫れは，ガン以外の病気でもおこってくるので，それだけで必ずしもガンだとはいえません。

さらに，皮膚ガンの場合は，目で見て異常に気づくことができます。痛みやかゆみのないできものが発生して，比較的短時間の間に，大きさ・色・形などの変化がおきた場合や，いつまでも治らない潰瘍が皮膚にできていたら，早く皮膚科医を受診しましょう。

●出　血

ガン細胞からの出血は，ガンの種類や発生した部位によっていろいろな症状となって現われてきます。代表的なものは，血痰，吐血・喀血，血便・血尿などですが，これらの症状はガン以外の病気でもおこるため，やはりこれだけでカンとは診断できません。

〈血痰，喀血，吐血〉 肺ガンが進行してくると，少量の血痰が連日出るようになります。喀血も肺ガンなどで現われる症状です。吐血・下血は胃ガンなど消化器にできたガンなどでおこってきます。

〈血尿〉 血液（赤血球）が混じっている尿を血尿と呼び，含まれている血液の量が多く，見た目にも血尿とわかる肉眼的血尿と，血液の量がわずかで，尿を顕微鏡でしらべなければわからない**顕微鏡的血尿**とがあります。

このうち自覚できるのは肉眼的血尿だけですが，腎臓，膀胱などの尿路系にガンが発生すると，血尿が現われてきます。とくにいったん現われた血尿が短時日のうちに消えてしまい，半年以上もたってかた再発する場合は泌尿器にガンが発生していることを知らせる信号のことがあります。

血尿に気づいたら，すぐに泌尿器科医を受診してください。

〈下血や血便〉 大腸ガンの代表的な症状です。肛門に近い直腸や下行結腸の場合は，見た目にもわかる出血となって現われますが，肛門から遠い上行結腸や胃からの出血では，黒っぽい便として出るだけで，なかなか血便とは気づかないことが多いものです。

〈不正性器出血〉 女性性器のガンで現われる不正性器出血は，月経による出血とまちがわれることがよくあります。ふだんから，生理のサイクルとそのときの特徴をよく知っておくことが必要です。

●痛　み

ガンの病巣が骨・筋肉・神経をおかしたり，神経を圧迫したりすると，いろいろな痛みがおこってきます。

食道ガン，肺ガンなどでおこってくる胸痛，脊髄腫瘍などでおこる背部痛や腰痛，消化器のガンや女性性器のガンでおこってくる腹部の痛みなど，痛みはガン特有の症状ではないものの，もっとも強く自覚できる症状です。

いままでに感じたことがない痛み，時間を追って痛みが強くなる場合などは，ガンをはじめ重い病気の症状のことがあるので，早く医師の診察を受けましょう。

小川一誠・田口鐵男 監修――「ガンの早期発見と治療の手引き」より引用――