
 話 題

癌の免疫とワクチン療法への展望

京都大学医学部第1外科 沖 野 孝

癌細胞表面に発現し、担癌生体リンパ球により認識され、ひいては癌の拒絶につながる抗原 (Tumor rejection antigen; TRA) が存在するの否か、この問題は癌免疫療法が長年にわたり行われてきたにもかかわらず本質的な解明はされないまま疑問として残ってきた。間接的には我々の研究でも癌抗原の存在は示唆されている。例えば、担癌生体のリンパ球を超音波破碎した腫瘍抽出物とともに培養すると、低濃度の IL-2 存在下にて DNA 合成の刺激や¹⁾、自己腫瘍細胞障害活性の増強が観察されている²⁾。この方法で培養したリンパ球を移入したところ、腫瘍の増殖抑制や生存期間の延長が観察された。マウスでは、この効果は腫瘍特異的であり³⁾、ヒトでは乳癌癌性胸水や肝移植にそれぞれ92%、54%の奏効率がえられ⁴⁾、培養リンパ球移入療法 (Adoptive immunotherapy; AIT) が良好な予後をもたらす因子であることも証明された。ところが、消化器癌、例えば胃癌や大腸癌では AIT の効果は期待したほどではなく、奏効期間も以外に短いとの結果を得た。つまり、ここで考えられたのは消化器癌の低免疫原性であり、リンパ球腫瘍混合反応 (Mixed lymphocyte tumor reaction; MLTR) を行っても、むしろ胃癌では免疫抑制性に働くものもあった。以上の経験から、癌免疫を臨床応用するに際してはキラー細胞やヘルパー細胞などを追求めるだけでは片手落ちであり、ある症例に関して有効な方法が、なぜ他の症例に無効であるのか、その抑制のメカニズムの追求も同様に重要なテーマであると思われた。しかしながら、キラーやヘルパーという Positive な結果をもたらす実験系は既に確立した方法があったものの、免疫抑制では方法論そのものが困難であり、一度袋小路に入ってしまうと二度と回復は不可能となるような可能性があるように思われた。そこで当時キラーとともにヘルパーやサブプレッサーのクローンリンパ球を確立していた Dr. Bijay Mukherji のもとに留学し、ヒトメラノーマ細胞と患者リンパ球を用いて研究を行うこととした。ある患者リンパ球から確立されたクローンは、腫瘍細胞が MHC class I を発現するにもかかわらず全て CD4⁺ であり、機能的にはサブプレッサーであった⁵⁾。腫瘍細胞のみの刺激ではこのクローンの維持は不可能であり、患者自身のプラスチック付着細胞と培養したときのみ増殖を示した。このメラノーマの自己リンパ球への抑制のメカニズムの追求として最初に試みられたのは IL-2 遺伝子の腫瘍細胞への導入であり、IL-2 産生腫瘍とリンパ球との混合培養で、リンパ球は親株の腫瘍細胞と IL-2 を加えて培養したものと同様に、全く腫瘍細胞に対する細胞障害活性を示さなかった。この一方で、IL-2 のみとともに培養した、いわゆる LAK (lymphokine activated killer) 細胞はこの活性を有していた⁶⁾。これらの結果は、このメラノーマ細胞がリンパ球に接触することによりリンパ球の活性化ならぬ無反応性 (unresponsiveness, state of anergy) へと導くことを示している。この理由として、以下の2点を仮説として取り上げた。1つはリンパ球の“充分な”活性化 (full activation) をお

TAKASHI OKINO: Cancer Immunology and Preview to Active Specific Cancer Immunotherapy (Vaccine Therapy)
Instructor, The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Key words: Tumor Rejection Antigen, Active Specific Immunotherapy, IL-2, Cancer Immunology.

索引用語: 腫瘍拒絶抗原, 特異的能動免疫療法, インターロイキン2, 癌免疫.

こすのに必要とされる co-stimulatory factor の欠如であり、他の1つは MHC 上に発現される抗原 (いくつかのアミノ酸から成るオリゴペプチドであり、最近いくつかのヒトメラノーマ抗原の存在が遺伝子レベルまで解明されている) が不適当であるために、リンパ球の無反応を招くのであろうとの推論である。第1点について、この腫瘍細胞が ICAM-1 を既に発現していることから B7/BB1 という当時新しい co-stimulatory factor として注目を浴びていた因子を想定した。このアイデアを持った当初はまだ gene の入手が不可能であり、約2年の後に供与されてから早速この腫瘍に遺伝子を導入し、発現させ、実験を行った。この結果、確かに B7 を導入した腫瘍細胞は、培養リンパ球に対する感受性が増強したものの、この因子の追加による相乗作用というような結果は得られず、むしろ腫瘍によるリンパ球活性化抑制からの部分的解除 (restoration) としか呼べないような効果であり、このアイデアは正しくないとの結論に達せざるを得なかった (論文投稿中)。第2の点に関しては、追求をしなかったが、ここで残念ながら時間切れとなり帰国したが、癌免疫抑制を考える上で頻度の高いメカニズムであると思う。現在メラノーマに発現し、リンパ球によって認識され、特異的細胞障害活性を引き起こす抗原が幾つかの系で明らかとなり、この方面の報告は最近急激に増えるとともにその勢いはとどまる所を知らない感さえある。更に、これらの抗原を他のメラノーマに発現させたとえでの癌ワクチン療法の開発は LAK 療法が始まったときと同様に将来に明るい希望を抱かせ、心が躍るような展望が開ける感さえ呈している。しかしながら、心しておかなければならないことは、これらの抗原を有するメラノーマは、患者の体内で増殖し、発病した個体からえられたものであり、特異的なキラー細胞が誘導可能な宿主に発生したにも関わらず、癌が同じ生体内で大きくなりえた理由が不明であることである。例えば、特異的キラー細胞の増殖が癌の増殖に追いつかない可能性であるとか、またはこのキラーの前駆細胞はもとより非常に少数である可能性などがあげられる。また、in vivo においてはこれらの免疫応答を抑制する種々のメカニズムが存在し、in vitro で観察可能な単純な腫瘍細胞障害につながらないかも知れない。Positive な現象をのみ追求するあまり Negative な現象を無視することになれば、一見華やかにみえる癌ワクチン療法の開発に成功しないときに、単に落胆のみ大きくその裏に隠された事実を見逃す可能性も大きい。癌の免疫の表と裏をかいま見た経験から、目の前に起こる現象を、いつも冷徹な目で観察しなければならないと心している。

文 献

- 1) 菅 典道, 沖野 孝, 児玉 宏, 他: 新しい腫瘍特異的免疫能モニター—IL-2 添加 MLTR 法—による乳癌特異的免疫能の検討. 日外会誌 88: 1624-1631, 1988
- 2) 沖野 孝, 菅 典道, 中西正樹, 他: 癌所属リンパ節リンパ球の Adoptive immunotherapy への応用. Biotherapy 3: 85-88, 1989
- 3) Kan N, Okino T, Nakanishi M, et al: In vivo and in vitro synergistic antitumor effect of interleukin-2-cultured tumor bearer spleen cells and fresh spleen cells. Cancer Immunol Immunother 28: 260-266, 1989
- 4) 菅 典道, 原田武尚, 一ノ瀬 庸, 他: 養子免疫療法の効果増強—特に臨床成績について. Karkinos 5: 1267-1274, 1992
- 5) Okino T, Chakraborty NG, Stabach P, et al: Inhibition of interleukin-2 synthesis and interleukin-2 receptor α expression on T cells by a cell free factor derived from a CD4⁺ regulatory T cell clone. Clin Immunol Immunopathol 68: 256-262, 1993
- 6) Tohmatsu A, Okino T, Stabach P, et al: Analysis of cytolytic effector cell response in vitro against autologous human tumor cells genetically altered to synthesize interleukin-2. Immunol Letter 35: 51-58, 1993