

特別講演 4（市民公開講座）

「新しいがん免疫療法のこころみ」

－WT1 ペプチドを用いたがん免疫療法－

杉山 治夫

大阪大学大学院医学系研究科機能診断学講座教授



がんの免疫療法は、手術療法、化学療法、放射線療法の3大治療法につぐ、第4の治療法として、近年注目を集めている。免疫療法の最大の特徴は、副作用がないか、あっても軽度であるということである。この特徴が、免疫療法が近年注目を集めている最大の理由であろう。

免疫とは、“疫”を“免れる”という意味をもち、免疫は外界からの異物を体内に入らぬようにブロックしたり、体内に生じた異物を排除しようとする能力である。この免疫は、非常に下等な生物でも存在し、ヒトになると、高度な免疫機構が存在する。

免疫は、自然免疫と獲得免疫に大別される。自然免疫は、原始的な免疫であり、マクロファージなどの原始的な免疫細胞が中心的な役割を果たしている。体外からの異物が侵入したり、体内で異物（例えばがん）が発生したりすると、マクロファージや樹状細胞とよばれる細胞がこれらの異物を貪食して排除する。さらにこれらの細胞は、バラバラに分解した異物の分解産物の一部を抗原として提示し、この抗原を認識したBリンパ球は、この抗原に対する抗体を作り、この抗原を認識したTリンパ球は、この抗原に対する細胞傷害性Tリンパ球（キラーTリンパ球）を作る。このような、マクロファージや樹状細胞を中心とした原始的な免疫が自然免疫である。自然免疫にひきつづいておこる、より高度な免疫が獲得免疫であり、Bリンパ球とTリンパ球が主役を演ずる。自然免疫によって処理され、提示された抗原に対してBリンパ球は抗体を産生し、Tリンパ球は細胞傷害性Tリンパ球（キラーT細胞）を誘導し、がんを傷害する。原始的な自然免疫が生じなければ、高度な獲得免疫は起こらない。よって、強い獲得免疫を起こすためには、自然免疫を十分に起こす必要がある。免疫は、自然免疫→獲得免疫と進行する。

がん患者さんの体内では、マクロファージなどによってがんの一部が貪食され、がん抗原に対する自然免疫系が活性化され、次に獲得免疫が活性化され、がん抗原に対する抗体や細胞傷害性Tリンパ球が誘導されて、がんを傷害する。しかし、多くの場合、この患者体内での腫瘍免疫は弱く、普通は、がんの増殖にまけてしまっていると考えられている。

我々の体内では、毎日、数千～数万のがん細胞が発生していると考えられており、これらのがん細胞は免疫監視機構によって発見され、排除されていると考えられており、この免疫監視機構をすりぬけたものが、成長し、がんになると考えられている。がんの免疫療法が臨床効果を出せるように発展した最大の理由は、基礎免疫学の発展により、腫瘍免疫のメカニズムが解明され、さらに、有力ながん抗原が次々と発見されたことであろう。この免疫療法は、非特異的と特異的に分けることができる。

非特異的免疫療法は、非特異的に自然免疫を上昇させ、最終的にはがん患者体内でのがん抗原特異的免疫能を上昇させ、がんを傷害させる治療法である。

細菌やウイルスが感染するとマクロファージや樹状細胞などの自然免疫をになう免疫細胞が強く

活性化され、それによってがん患者さんの自然免疫能が増強し、次に獲得免疫が増強し、細菌やウイルスが排除される。この生きた細菌やウイルスのかわりに、死菌や菌体成分をがん患者さんに投与して免疫能を上げ、がんを撲滅しようとする方法が本法である。薬剤としては、死菌、結核菌の細胞壁成分、種々のキノコ類から抽出した細菌の細胞壁成分に類似した多糖体や、細菌の DNA に類似した CpG とよばれる核酸製剤などがある。これらの薬剤を投与すると、体は重篤な感染症をうけたものと錯覚し、強い自然免疫がひきおこされ、さらに強い獲得免疫が誘導されて、がんが傷害をうける。特異的免疫療法は、がん抗原でがん患者さんを直接免疫したり、がん患者さんの血液を体外にとり出し、がん抗原で刺激することにより樹状細胞やリンパ球をがん抗原特異的に活性化し、これを患者さんにもどす治療法である。この治療法は、非特異的癌免疫療法とくらべ、がん抗原特異性が高いので、非特異的免疫療法よりも効果が出やすい。

がん抗原タンパク・ペプチド免疫療法は、合成したがん抗原タンパクやがん抗原ペプチドを皮膚に注射し、これらのがん抗原に対する自然免疫と、それにひきつづいておこる獲得免疫を誘起させ、がんを撲滅しようとする治療法である。この治療法は、悪性黒色腫などを対象にはじまり、その後、各種のがんに対して行なわれている。かなりの種類のがん抗原が見出されている。

我々は、WT1 という遺伝子からできるがんタンパクの一部である WT1 ペプチドを用いて免疫療法を行なっているので、その詳細についてお話ししたい。

がんの免疫療法は、副作用がないか、あっても軽微であるので、多くのがん患者さんが望んでいる治療法と言える。今後高齢者社会を迎え、高齢者のがんが増加すると思われるので、副作用の少ない免疫療法は、時代の要望でもあろう。しかし、免疫療法は、現時点では、臨床的効果は明らかであるが、他の 3 大治療法とくらべると、まだその臨床効果は十分とは言えない。今後、免疫療法の臨床効果を高めるための数々の発見が行なわれ、近い将来、免疫療法は、がんの治療に不可欠のものになると思われる。