

基盤的癌免疫研究会
Society for Fundamental Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.5 NO.1

来年は久留米でお会いしましょう 第6回基盤的癌免疫研究会総会

日時：平成14年 7月16日(火)、17日(水)

場所：久留米大学筑水会館

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

Tel：0942-31-7551 Fax：0942-31-7699 (久留米大学医学部免疫学講座)

総会会長：伊東 恭悟 (久留米大学医学部免疫学)

総会副会長：嘉村 敏治 (久留米大学医学部産婦人科学)

山名 秀明 (久留米大学医学部集学治療センター)

* 目次 *

1. 第5回SFCI総会に参加して 濱岡利之 (SFCI会長・大阪大学医学部腫瘍発生学)
2. 第5回SFCI総会を終えて 珠玖 洋 (第5回SFCI総会会長・三重大学医学部第二内科学)
3. 愛知県がんセンターで開始されたがんの遺伝子診断と遺伝子多型の研究
. 高橋利忠 (次期SFCI会長・愛知県がんセンター研究所免疫学)
4. DIRECT APPLICATIONの時代 伊東恭悟 (次期SFCI総会会長・久留米大学医学部免疫学)
5. シンポジウム「腫瘍免疫にかかわるCD4陽性T細胞の機能的多様性」より
. 栗林景容 (第5回SFCI副会長・三重大学医学部生体防御医学)
6. 一般演者より「第5回SFCI総会に参加して」(五十音順)
. 飯沼敏朗 (東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科学)
. 小野俊朗 (岡山大学歯学総合研究科免疫学)
. 鳥越俊彦 (札幌医科大学第一病理学)
. 山田 亮 (久留米大学医学部免疫学・先端癌治療研究センターがんワクチン分子)

発行：基盤的癌免疫研究会

事務局 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

久留米大学医学部免疫学講座内(平成13年度まで)

TEL 0942-31-7551 FAX 0942-31-7699

e-mail : kyogo@med.kurume-u.ac.jp

ホームページ : <http://sfci.umin.ac.jp/>

第5回 SFCI総会に参加して

基盤的癌免疫研究会 会長 濱岡利之

珠玖 洋総会会長のお世話で三重県津市で開かれた今年の基盤的癌免疫研究会総会は、これで5回を数え、今回も成功裡に終了した。研究会総会の充実した内容と個々の発表演題の質の高さは、内外に大いに誇るべきものがある。またこの研究会もサイエンスとしての癌免疫学に魅せられた研究者の集まりとしてしっかりと定着し、また発展しつつあると実感したのは、私一人ではないと思う癌免疫の成立過程では、癌拒絶抗原の明確な分子としての同定、抗原提示細胞による癌エフェクター細胞への刺激伝達機構、癌エフェクター細胞の癌局所への有効な浸潤機構が明らかにされねばならない。それらの知見が相まって有効な癌免疫の成立が達成され、癌免疫療法の有効性に関する先行指標が確立され、また新しいアプローチの方策も生まれてくることになる。今回の研究集会では、シンポジウム形式で「腫瘍免疫にかかわるCD4 T細胞の機能的多様性」が生まれ、癌拒絶抗原が抗原提示細胞に取り込まれたあとに見られるCD4 T細胞とCD8 T細胞の活性化とその制御に焦点が当てられた。長年この方面の研究にタッチしてきた私たちにとっては、とりわけ興味をそそるものがあった。このような系統的なテーマの取り上げ方によって、今まさに注目を集めている抗原提示細胞を使つての癌免疫療法の今後に、地にしっかりと足のついた新しい試みがなされていくものと思われる。樹状細胞が種々のサイトカインの助けをかりてin vitroで培養可能となった現在、抗原提示細胞のcross-primingも含めた癌エフェクター細胞への刺激伝達機構、そして癌エフェクター細胞の癌局所への

有効な浸潤過程での抗原提示細胞の関与等々、我々がまだまだ十分に把握出来ないでいる機構が、これからもどんどんと明らかになるであろう。なお今回の研究集会でもう一点興味をそそられたのは、遺伝子組み替えマウスを使った巧妙な実験系で、担癌宿主に誘導される癌免疫機構によって自然発生自家癌で腫瘍発生が明らかに抑制されていたり、また癌細胞のもつ癌拒絶抗原のスペクトラムにも変化が見られるという明確な証拠が示されたことである。この現象は免疫監視機構による癌細胞 populationの選択現象として古くはBurnetにより予言されていたことであるが、それが明確な実験事実として示された意義は大きい。今後の癌免疫療法を考えていく上でも、将来の癌免疫療法の開発に有力な理論的支柱を与えると共に、一本調子での癌免疫療法のアプローチで得られたあるいは得られなかった結果をもとに、免疫療法の有効性に関する一般論を云々かんぬんと言いつつ危険性を我々に警告しているように思われる。このように基盤的癌免疫研究会も会員のお陰で発足以来順調に発展を遂げてきたが、これもひとえに本研究会を立ち上げられた初代会長の橋本嘉幸先生のご慧眼があつたことである。私は今期で2代目の会長の任期を終え、あとは3代目の高橋利忠先生にこの会の運営を委ねる事となる。この機会に、本会の更なる発展を祈念するとともに、現在に至るまで献身的な御努力によって文字通り有能な事務局機能を務めてこられた伊東恭悟先生及び教室関係者の皆様に感謝したい。

第5回基盤的癌免疫研究会総会賛助企業 (50音順)

旭化成株式会社
 アストラゼネカ株式会社
 ウェルファイド株式会社
 エーザイ株式会社
 大塚製薬株式会社
 小野薬品工業株式会社
 協和発酵工業株式会社
 キリンビール株式会社医薬カンパニー
 グラクソ・スミスクライン株式会社
 三共株式会社
 シェリング・プラウ株式会社
 塩野義製薬株式会社
 大正製薬株式会社
 第一製薬株式会社
 大日本製薬株式会社
 武田薬品工業株式会社
 田辺製薬株式会社
 中外製薬株式会社
 帝国臓器製薬株式会社
 帝人株式会社
 日本化薬株式会社
 日本新薬株式会社
 日本ロシュ株式会社
 日本ワイスレダリー株式会社
 ノバルティスファーマ株式会社
 萬有製薬株式会社
 藤沢薬品工業株式会社
 ブリストル製薬株式会社
 明治製菓株式会社薬品三重営業所
 持田製薬株式会社
 山之内製薬株式会社
 ヤンセン協和株式会社
 理科研株式会社

平成14年度役員組織 (敬称略・50音順)

会 長	高橋利忠
副 会 長	今井浩三
アドバイザー	東 市郎、 奥村 康、 菊地浩吉、 岸本忠三、 北川知行、 笹月健彦、 谷口 克、 寺田雅昭、 豊島久真男、 橋本嘉幸、 谷内 昭
幹 事	伊東恭悟 (総務) 今井浩三、 遠藤啓吾、 河上 裕 (会計)、 佐藤昇志、 珠玖 洋 (学術) 高橋利忠、 中山睿一、 西村孝司、 濱岡利之、 八木田秀雄、 若杉 尋
運 営 委 員	伊東恭悟、 今井浩三、 入村達郎、 上田龍三、 上出利光、 遠藤啓吾、 岡田全司、 奥野清隆、 小幡裕一、 片桐 一、 河上 裕、 工藤俊雄、 栗林景容、 黒木政秀、 斎藤 隆、 阪原晴海、 佐藤昇志、 珠玖 洋、 高津聖志、 高橋利忠、 田中紀章、 田原秀晃、 角田卓也、 中島 泉、 中山睿一、 西村孝司、 西村泰治、 橋田 充、 濱岡利之、 日野田裕治、 日比紀文、 藤原大美、 細川真澄男、 松島綱治、 八木田秀雄、 安元公正、 吉田 純、 若杉 尋
監 事	菊地浩吉、 垣生園子

平成14年度総会会長：伊東恭悟

〒830-0011 久留米市旭町67
久留米大学医学部免疫学講座
TEL：0942-31-7551 FAX：0942-31-7699

平成14年度総会副会長：嘉村敏治

久留米大学医学部産婦人科学
TEL：0942-31-7573 FAX：0942-35-0238
山名秀明
久留米大学医学部集学治療センター
TEL：0942-31-7566 FAX：0942-34-0709事務局：〒160-8582 東京都新宿区信濃町35慶応義塾大学医学部附属先端医科学研究所
細胞情報研究部門 河上 裕
TEL：03-3353-1211 FAX：03-5362-9259
E-mail：yutakawa@med.keio.ac.jp
ホームページアドレス：http://sfci.umin.ac.jp/

第5回 基盤的癌免疫研究会総会を終えて

総会会長 三重大学医学部第二内科学 珠玖 洋

平成13年7月18日、19日両日にわたり、津市アストプラザにて第5回基盤的癌免疫研究会総会を開催させていただきました。癌免疫研究に関わられる研究者約270名に参加していただき盛会であった。一般演題55題に加えて、シンポジウム「腫瘍免疫にかかわるCD4陽性T細胞の機能的多様性」および、海外からの特別演者、Robert D Schreiber博士(米国、ワシントン大学)による“Tumor Editing by IFN-gamma and Lymphocytes”とPedro Romero博士(スイス、ラドウィック癌研究所)による“New opportunities and new challenges in specific immunotherapy of cancer”を頂いた。

多くの学会が巨大になりすぎ、参加者が様々な会場に分散してしまったり、十分なディスカッションの機会が恵まれないような傾向が目立っている。本研究会は癌免疫に関して幅広い切り口で研究を展開しておられる会員の皆さんの一般演題の発表と討論が研究会の核であることを幹事会で確認し、プログラムを構成させていただいた。演題数の多さから一人8分に限られた持ち時間をはるかに越えた熱心な討論が繰り広げられた。第1日目は最終的に1時間半の時間遅れとなってしまい開催者側の不手際をお詫びすると共に、参加していただいた方々の癌免疫研究に対する熱い情熱と強い関心の故と評価させていただきたい。癌の免疫的治療法に対する関心が国

内外に大きく盛り上がっている現在、その期待に応えられるような基盤的な科学研究が極めて重要であるという開催者側の期待にも応えていただき、数多くの優れた成果が発表された。さらに癌ワクチンを中心とする免疫療法の臨床研究もいくつかの施設で精力的に進められており、癌免疫研究の強い流れを感じる総会であった。

基礎的な研究成果を臨床にまで発展させるトランスレーショナル・リサーチの重要性が様々な医学生物学の領域で力説されている。癌の免疫的治療はその典型的な一つである。トランスレーショナル・リサーチにおいて重要な事は、基礎的な研究と臨床試験とが連携し、研究が基礎から臨床へそして臨床から基礎へと双方向性であること。そしてまたその双方向性の検討成果に基づいて、臨床試験の内容が次々とよりいいものに発展していくことだと考えられる。基盤的癌免疫研究会がこの双方向性の研究の要としての役割を果たしつつ発展していくことを心から望み、平成14年度に久留米大学伊東恭悟総会会長の下で開催される第6回総会へバトンタッチをしたい。

最後に総会を活気あるものにしていただいた基盤的癌免疫研究会の会員の皆さんに心からお礼を申し上げます。

愛知県がんセンターで開始された がんの遺伝子診断と遺伝子多型の研究

愛知県がんセンター研究所免疫学部 高橋利忠

1981年にヒトのがん遺伝子が発見されて以来、分子生物学の急速な進歩を背景に発がんに関わるがん遺伝子、がん抑制遺伝子が単離され、個々の遺伝子の異常を指標とした遺伝子診断が開発されつつある。当センターでも研究所の研究成果を基盤にして、“固型がんの遺伝子診”が高度先進医療として平成12年度にスタートしている。一方、この数年、目覚ましい進展を見せたのは全ヒト遺伝情報の解読によるゲノム研究である。その結果、短時間に多数の遺伝子の構造及び発現の異常を解析することが可能になりつつあり、各々の患者のがん細胞の個性のみならず、発がん要因に対する感受性、化学療法剤に対する感受性・副作用などの宿主の個性も推定できるのではないかと期待されている（個性診断）。

A) がんの遺伝子診断

胃MALT型（粘膜関連型）リンパ腫における転座型遺伝子検査：造血器腫瘍では疾患特異的な染色体転座が知られているが、本リンパ腫ではt(11;18)転座が認められる。瀬戸ら（遺伝子医療研究部）は、本転座の結果、MALT1遺伝子とAPI2遺伝子がキメラ遺伝子を形成することを明らかにし、更にキメラmRNAの検出をRT-PCR法により、またキメラDNAの検出をLA-PCR法により行い、診断に応用している。

肺がんにおけるp53遺伝子検査：p53は代表的ながん抑制遺伝子であり、高橋隆ら（分子腫瘍学部）は肺がんでのp53変異を米国留学中に報告し、以後詳細な研究を行っている。約2/3の肺がんでは変異が見られるが、診断的には免疫組織染色、RT-PCR法に加え、酵母を用いた遺伝子機能アッセイ法（FASAY法）

を用いており、本成績が、予後判定の指標として有用であることを光富ら（病院胸部外科）が報告している。

胃がん腹腔洗浄液内の微小転移のDNA診断：従来より細胞診が行われているが、より客観的な診断を行おうと、中西ら（腫瘍病理学部）は腫瘍マーカーであるCEA抗原の遺伝子を指標とした定量的リアルタイムRT-PCR法を確立した。本法は短時間（約2時間）で結果を得ることができるので、手術中に成績を知ることができる利点がある。

B) 遺伝子多型とがんの危険度に関する研究

ゲノム研究の結果、個体間には約0.1%のDNA塩基配列の違いがあり、その大部分は一塩基の変異であり、SNP（スニップ）と呼ばれる。その結果、同じ遺伝子でも機能が少しづつ異なっており、それが積み重なり、いわゆる体質を形成していると考えられる。

浜島ら（疫学・予防部）組本ら（中央実験部）はL-mycと呼ばれる遺伝子の多型を調べたところ、LL型の喫煙者が食道がんになる危険度は、たばこを吸わない人の1.8倍であったが、LS型とSS型の喫煙者は、それぞれ6.8倍、7.7倍も高いことを見出した。

SNP研究に加え、腫瘍に発現している多数の遺伝子を解析する遺伝子発現プロファイルの研究も進められており、当センターは経済産業省のゲノム研究グループの一員として、“がんの治療感受性及び副作用予測に関する研究開発”に昨年度より参加している。まだ成績は得られていないが、本研究に対する取り組みについても紹介したい。

平成13年度役員組織（敬称略・50音順）

会 長 濱岡利之

副 会 長 高橋利忠

アドバイザー 東 市郎、 奥村 康、 菊地浩吉、 岸本忠三、
北川知行、 笹月健彦、 谷口 克、 寺田雅昭、
豊島久真男、橋本嘉幸、 谷内 昭

幹 事 伊東恭悟（会計） 今井浩三（学術） 遠藤啓吾、
河上 裕、佐藤昇志、珠玖 洋、高橋利忠（総務）
中山睿一、西村孝司、濱岡利之、八木田秀雄、若杉 尋

運 営 委 員 伊東恭悟、 今井浩三、 入村達郎、 上田龍三、 上出利光、
遠藤啓吾、 岡田全司、 奥野清隆、 小幡裕一、 片桐 一、
河上 裕、 工藤俊雄、 栗林景容、 黒木政秀、 斎藤 隆、
阪原晴海、 佐藤昇志、 珠玖 洋、 高津聖志、 高橋利忠、
田中紀章、 田原秀晃、 角田卓也、 中島 泉、 中山睿一、
西村孝司、 西村泰治、 橋田 充、 濱岡利之、 日野田裕治、
日比紀文、 藤原大美、 細川真澄男、 松島綱治、 八木田秀雄、
安元公正、 吉田 純、 若杉 尋

監 事 菊地浩吉、 垣生園子

平成13年度総会会長：珠玖 洋

〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地

三重大学医学部第二内科学

TEL：059-231-5016 FAX：059-231-5200

平成13年度総会副会長：栗林景容（三重大学医学部生体防御医学）

TEL：059-231-5037 FAX：059-231-5225

奥野清隆（近畿大学医学部附属病院第一外科学）

TEL：0723-66-0221 FAX：0723-67-7771

事務局：〒830-0011 久留米市旭町67 久留米大学医学部免疫学講座 伊東恭悟

TEL：0942-31-7551 FAX：0942-31-7699

E-mail：kyogo@med.kurume-u.ac.jp

ホームページアドレス：http://sfci.umin.ac.jp/

第5回 SFCI総会に参加して

久留米大学医学部免疫学講座・先端癌治療研究センターがんワクチン分子部門 山田 亮

初日の午後からの参加で、あいにくT細胞認識抗原やT細胞株のセッションを聴き逃したが、今年も多くのすぐれた研究成果が発表された。シンポジウムでは「腫瘍免疫にかかわるCD4陽性T細胞の機能的多様性」がとりあげられた。キラーT細胞による直接的な癌細胞の破壊はin vitroで容易にその存在を確認できるが、その陰にかくれてなかなか目に見える抗腫瘍効果が掴みづらかったCD4細胞について、濱岡会長がご自身の長年の研究成果のoverviewをされ、さらにその延長線上にある今日の最新の研究成果について、すなわち、ケモカイン/ケモカインレセプターさらには細胞接着分子を介した腫瘍局所へのT細胞のtrafficに関する詳細な解析結果を述べられた。Diffusion chamberを用いた実験やサイクロフォスファミドによるDTHの増強効果など、今では多くの方が忘れてしまっていた様なデータも紹介され、私が大学院生だった20年近く前頃、CD8とCD4いずれの細胞が抗腫瘍効果の主体を担っているかで熱い論戦が交わされていたことが思い出された。北大の西村先生はDCサブセットによるTh細胞誘導の質的な違いをTh1/Th2バランスの観点から、また、三重大の

西川先生は変異抗原ではなく野生型の抗原分子を認識するCD4細胞の抗腫瘍免疫応答における役割について述べられた。また、自己免疫疾患の発症に抑制的に作用するCD25陽性CD4細胞の操作による抗腫瘍免疫の誘導が京大の坂口先生により述べられた。自己免疫疾患と癌という一見全く無関係に見える両者を自己抗原に対する免疫応答として一元化した研究は、今後の癌治療に新たな可能性を提唱するものであった。特別講演では、Robert D. Schreiber博士によって、インターフェロンガンマによる癌細胞上MHC抗原の発現上昇をはじめとする宿主免疫システムによる癌細胞のeditingについて、「cancer-immuno editing」という概念が述べられた。一般口演では、新たに同定された癌拒絶抗原に関する研究が多数報告された。その数、T細胞株の樹立を含めるとなんと19題であった。また、DCやNKT細胞に関する多くの研究も報告された。これらの研究が単に「臨床応用可能であることが示唆された」で終わらずに、今後、癌免疫療法の臨床へとつながるtranslational studyへと発展していくことが期待される。

DIRECT APPLICATIONの時代

久留米大学免疫学 伊東恭梧

腫瘍抗原とそれに対する宿主免疫応答の基礎的研究を、“癌免疫療法の確立のために”を合言葉に、今年三重市で第5回SFCIが開催されました。多くの優れた研究が発表され、盛会でありましたことは会員の皆様の記憶に新しいことと思われます。本年は、これまでのCTL及び抗体に加えて、Th細胞レベルでの解析がシンポジウムでも取り上げられ、多くの新知見が発表されました。

来年の第6回SFCIは、7月16日(火)と17日(水)の2日間、私どもの久留米市で開催されます。ヒトゲノムドラフトシーケンス解明が、私たちtumor immunologistsにもたらした影響は図り知れないものがあります。その一つは研究成果のpossible applicationからdirect applicationの方向性と思われます。即ち、“これらより が期待される”から“これらより の癌免疫療法を実施したところ となり、 と推定される”という結語になる方向性の研究が重要となります。その観点から、来

年の7月18日(木)には、現在久留米大学で進行中のCTL precursor-oriented peptide vaccine臨床試験への一日体験を企画しております。Vaccine preparation, skin test, vaccination, clinical observation, discussion etcです。後ほど詳しい内容につきましてはのご案内を申し上げます。また、シンポジウムでは癌特異免疫療法の臨床研究を取り上げる予定です。特別講演には、USA/NCI外科部門のSchwartzentruber博士を予定しております。彼は、米国におけるPeptide vaccine臨床試験のまとめ役も担当しております。

久留米市には、あまり利便性に富んだ十分な宿泊施設がなく、会員の皆様にはご不便をお掛けすることになるかと思われます。来年も是非SFCIにご参集下さり、分子腫瘍免疫学研究の成果を臨床応用へ向けての新知見の発表や活発な討論を下さいますようお願い申し上げます。

シンポジウム

「腫瘍免疫にかかわるCD4陽性T細胞の機能的多様性」より

三重大学・医学部・生体防御医学講座 栗林景容

第5回総会のシンポジウムは、総会会長の発意による「腫瘍免疫にかかわるCD4陽性T細胞の機能的多様性」のタイトルのもと、この分野で先進的な研究に携わる5名のシンポジストに参加いただいた。腫瘍免疫における主たる効果細胞はCTLであり、同定されてきた腫瘍抗原の殆どはMHCクラス II 拘束性である。しかし最近、CD4T細胞が認識するMHCクラスII結合性の腫瘍抗原が同定されその意義が議論され始めたこと、CTLの誘導には樹状細胞(DC)によるCD4T細胞のヘルパー機能の誘導が必要であること、しかしCD4陽性T細胞中には抗腫瘍免疫応答をネガティブに調節するT細胞亜集団が存在することなども明らかとなってきている。

冒頭に講演された濱岡利之(阪大・医)氏は、現代免疫学の発展の端緒の一つとも言うべきハプテン・キャリアーを用いた実験系を基礎に、ハプテントリマーのCD4T細胞が抗腫瘍免疫応答を増強することとその機序を歴史的・概括的に述べられ、この論理はガン抗原ペプチドパルスによるDCワクチンの基礎になると明示された。

次いで西村孝司(北大・遺制研)氏は、抗腫瘍免疫応答においては効果T細胞(Th、CTL)には機能的多様性がありこの多様性は抗原提示細胞として重要なDCの多様性に対応していることを示唆した。従って、ガンワクチン療法においてはもっとも有効な効果T細胞を誘導できるような条件を検討することが必須であることを示された。

ヒトやマウスのガンにCD4T細胞が関与している明確な根拠のひとつとして、ガンに限定したIgG抗体の産生がSEREX法で検出されることが挙げられる。西川博嘉(三重大・医)氏はこの系で同定され

た野生型抗原のcDNAとCTLエピトープをコードするcDNAを同時に遺伝子銃で免疫することにより、CTL誘導において前者による顕著なヘルパー効果を見いだした。この系においても皮膚DCであるランゲルハンス細胞(LC)の関与が考えられる。このように腫瘍免疫研究が進展するにつれ、ガン免疫は自己免疫反応の範疇にあることが明らかとなってきた。

坂口志文(京大・再生研)氏は、正常個体において自己免疫反応を抑制している同一のCD4T細胞亜集団を除去することにより抗腫瘍免疫応答を増強させ得ることを明らかにし、腫瘍免疫学に新たな視点を導入した。これらの研究はすべて動物実験から得られた知見であるが、将来的には全て臨床への応用が期待される。最後に西村泰治(熊大・医)氏はSEREX法で同定された膵ガン関連抗原上に存在するCTLエピトープと結合するIgG抗体を有する患者が存在することを紹介し、このような患者ではこのガン抗原(KM-PA-2)に対するCTLが樹立されやすいことを報告した。同様の症例が一般的に存在するか否かなど興味ある問題である。

ガン細胞はMHCクラス II を発現していないものが大部分であるにも拘わらず、マウスのような実験動物、ヒトの場合にはペプチドとDCを用いたin vitro培養系で比較的簡単にCTLが誘導される。その為もあってか、それぞれの実験系に於けるCD4T細胞の役割については殆ど関心が向けられなかったと言っても過言ではない。in vivo及びin vitroでの腫瘍特異的CTL誘導にはCD4T細胞の存在は必須か否か、抗原は何かなど大変プリミティブではあるが重要な課題が未解決であることを今回のシンポジウムに参加して感じたのは筆者だけであろうか？

第5回 SFCI総会に参加して

札幌医科大学第一病理学教室 鳥越俊彦

DNAアレイといった数万種類の遺伝子発現を解析する技術が開発され、癌の個性に合わせた治療、いわゆるオーダーメイド治療が現実手の届く範囲にきている。数多くの癌抗原分子が同定され、ワクチンとして臨床試験されはじめている今、癌免疫治療の分野でもオーダーメイド治療を視野に入れた研究を考えたい。すなわち、様々な癌から様々な癌抗原が同定され、その数は年々増え続けていくが、実際にどの抗原分子のどの構造が最もワクチンとして有効なのかは、おそらくそれぞれの癌の個性と宿主免疫応答の個性によって異なるだろうと推察される。癌のトランスクリプトーム解析で明らかになりつつあるように、癌はきわめて個性的であり、一定の種類のなかに完全に収まるものではない。さらに、三重大学谷田らの発表に示されたように、類似した個性を持つ癌に対する生体の免疫応答も多様である。したがって、癌細胞側の個性診断だけでなく、免疫細胞側の個性診断も重要なのではないだろうか。このためには、癌患者のCTLがよく認識する抗原分子群を迅速にスクリーニングし、その患者の免疫にとってドミナントな抗原を同定するハイスループットな技術の開発が重要な課題となるだろう。液性免疫の標的抗原を同定する方法にはSEREX法という優れたスクリーニング法がありマススクリーニングを可能にしているが、細胞性免疫の標的分子のスクリーニング法には未だにマススクリーニングに適した方法はないのが現状である。その意味で、今回のSFCI

総会の発表のなかで、岡山大学上中らのグループや久留米大学七條らのグループによる抗原スクリーニング法の開発、そして特別講演のDr. P. Romeroによる抗原特異的機能的T細胞の解析法には、新しい技術の息吹を感じさせられた。

HLA結合モチーフをもとにして多数のCTLエピトープが同定されているが、ペプチドを認識するT細胞は誘導されても実際に腫瘍を傷害する能力がきわめて低い例、ある腫瘍は傷害するが別の腫瘍は傷害しない例など、HLAと抗原の発現だけでは説明つかない例が相当数存在することが明らかになってきた。従来の研究では、このような免疫逃避の機序についての解析はあまりなされていなかったように思う。我々は細胞内ポリアミンに焦点をあてて免疫逃避機序の解明に努めてきたが、新規抗原分子の同定(What's new?)や効果的な細胞遺伝子治療技術の開発(How to?)と並んで、癌の免疫逃避メカニズム(Why not?)を解明することは、今後ますます重要になってくると思われる。上述したような癌細胞と免疫応答の個性診断は、このような問題解決のためにも多くの情報を提供するだろうと期待される。ブレークスルーをもたらす技術革新に向けて知恵を絞りたところである。

最後に、三重県ははじめて訪れる土地、海の幸と地酒「三重の寒梅」に酔いしれて、楽しい時は瞬く間に過ぎて行きました。三重大学の皆様、大変お世話になりました。

第5回 SFCI総会に参加して

岡山大学医歯学総合研究科免疫学 小野俊朗

私が初めてSFCIに参加したのは、米国留学を終えて帰国して間もない時に名古屋で開催された第2回総会です。私は渡米したころは、腫瘍免疫のグループは癌学会、免疫学会で窮屈そうな感じでまとまっていたような印象がありました。名古屋では癌ワクチンの臨床応用に向けての具体的なガイドラインについて討論がなされ、この時、やっと我が国にも腫瘍免疫について深くしかも真剣に議論できる研究会ができた、とても新鮮な感動をもって参加したことが思い出されます。それから3年、SFCIと共に着実に我が国の腫瘍免疫は進歩してきました。本年の珠玖 洋会長のもと津市で開催された第5回SFCI総会では、癌抗原の同定と解析がさらに進み、各種癌特異的CTLの誘導と解析、ペプチド、樹状細胞あるいは遺伝子による癌ワクチン、さらに癌ワクチン後の患者の免疫応答のモニタリング法まで、優れた多彩な研究成果が報告されました。癌患者への臨床応用に向けて、これらの成果がいよいよ具体的な段階になってきたと強く感じられました。

私は米国アルバート・アインシュタイン医科大学のS. G. Nathansonの教室にいた当時はT細胞レセプターのウィルス抗原ペプチド/MHCの認識と反応の機構を分子レベルで解析する研究を行っていました。帰国後、ウィルスから腫瘍に転換し、癌抗原の

同定を進めてきました。そして同定した癌抗原を用いたより有効な癌ワクチンの開発をめざして、癌患者由来のCTLや抗体の認識機構、さらに*in vivo*での抗腫瘍効果の解析に取り組んでいます。今総会では同定された癌抗原をどのように癌の診断や治療にかすのかの具体的な取り組みが多く見られたことが印象的でした。愛知がんセンター、理研の小幡らのグループはいままで同定された癌・精巢(CT)抗原のいくつかをパネルにして、肺癌、悪性軟骨部腫瘍での発現や患者血清中の抗体産生の有無を解析していました。三重大の珠玖、西川らのグループはBALB/cメチルコラントレン誘発線維肉腫のIgG認識SEREX抗原遺伝子を腫瘍拒絶抗原遺伝子とともに遺伝子導入することにより*in vivo*で完全な抗腫瘍効果を認めたことを報告しました。これはSEREX抗原の抗腫瘍免疫応答への意義を直接的に明らかにし、注目されました。

来年度の第6回SFCI総会は久留米大学(伊東恭悟教授)で開催され、その次の2003年の第7回SFCI総会は私達の岡山大学がお世話することになっております。そのころまでには我が国の腫瘍免疫、あるいは癌ワクチンの取り組みはさらに進み、欧米に比肩するような我が国独自の成果がこのSFCI総会で発表されると確信しております。

一般演者より

第5回 SFCI総会に参加して

東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科学 飯沼敏朗

私は樹状細胞(以下DC)を用いた癌免疫療法、中でも細胞融合の手法を用いてDCと癌細胞を融合させ、癌の抗原を全てDCに取り込ませる方法で研究を進めております。現在DCによる様々な研究が世界中で行われていますが、DCによる免疫療法では治療効果を示すには極めて困難があると言わざるを得ず、予防効果を用いた治療こそ重要であると考えられます。

そこで私は究極の予防実験として、家族性大腸腺腫症のモデルマウスを用いてDCと癌細胞の融合細胞による自然発症消化管腫瘍に対する抗腫瘍免疫に関して研究を進めております。今回の学会における発表のとおり、融合細胞の投与により抗腫瘍効果を示すことが明らかとなり、発症する腫瘍数も1/3以下に減少することが確認されました。しかしそのメカニズムを検証していくと、驚いたことに今まで考えられていたようなCTLがメインの抗腫瘍効果は存在せず、融合細胞による免疫によりマウス体内に出現した抗体が関与していることが判明したのです。その抗体価は腫瘍数と逆相関を示し、腫瘍数が少ないマウスでは血清中の抗体価が高く、腫瘍数が多いマウスでは抗体価が低いことが判明しました。さらに免疫染色において抗腫瘍効果を認めたマウスの腫瘍局所及び腸管リンパ濾胞には、多くのCD4⁺T-cell及びB-cellが集積し、同部位にImmunoglobulinの存在が認められました。今までは何が何でも全てがCD8⁺T-cellによるCTLだけで腫瘍免疫が作用しているという風潮がありましたが、今回の学会では私の発表

だけでなく全体の流れが、“CD4⁺T-cell及びB-cellも抗腫瘍効果において重要な役割を果たしている”と認識され、免疫療法において新たな一歩を踏み出した有意義なものであったと考えられました。

現在臨床面ではヒトの腫瘍に対する抗体療法も行われるようになってきており、今後は抗体が腫瘍免疫の主軸になっていく可能性があると考えております。私の実験群では作用している抗体はIgG1でありましたが、どのサブタイプの抗体が作用するかは様々な報告があるように一様ではないように思われます。しかし、我々の実験ではCTLの出現する移植癌においても予防実験で、抗体の上昇を認めており、今後その抗体に着目することで行き詰まっている局面を打開できるのではないかと考えております。

私は現在今回の抗体が反応した抗原を同定すべく実験をすすめておりますが、なんとかこの抗原を同定し、将来ワクチン療法を確立し、家族性大腸腺腫症の患者にたいしその癌発症の予防治療が出来ればと考えております。全ての癌には何らかの抗原が表出していることは確実であり、そのほとんどが今現在は明らかにされていないものばかりだと考えられます。しかし、その隠された抗原を解明することはもちろんではありますが、解らないながらもその抗原を細胞融合することによりDCにのせ、リンパ球に抗原提示させると言う融合細胞の手法は、抗原提示細胞であるDCを用いた腫瘍免疫療法においては非常に理にかなったものであり、今後もさらなる効果を求めて研究を進めていきたいと思っております。