

# NEWSLETTER

VOL.8 NO.1

## 来年は東京でお会いしましょう

### 第9回基盤的癌免疫研究会

日時：平成17年 7月14日(木) 15日(金)

場所：慶應義塾大学、三田校舎、北館ホール

〒108-0073 東京都港区三田2-15-45

総会会長：河上 裕（慶應義塾大学医学部先端医科学研究所  
細胞情報研究部門）

総会副会長：北島 政樹（慶應義塾大学医学部外科学）  
池田 康夫（慶應義塾大学医学部内科学）

\* 目次 \*

〔2004年10月発行〕

1. 第8回基盤的癌免疫研究会総会を終えて  
.....佐藤昇志（第8回SFCI総会会長・札幌医科大学医学部病理学第一講座）
2. 「特別講演を聞いて」 .....葛島清隆（愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部）
3. 「シンポジウム」に参加して  
.....西村泰治（熊本大学大学院医学薬学研究部、免疫識別学分野）
4. 「ワークショップに参加して」 .....影山慎一（三重大学医学部第二内科）
5. 一般演者より「第8回SFCI総会に参加して」（五十音順）  
.....五十嵐美徳（国立がんセンター研究所、薬効試験部）  
.....宇田川 勝（慶應義塾大学医学部、先端医科学研究所、細胞情報部門）  
.....佐藤まりも（東京大学医科学研究所、外科・臓器細胞工学分野）
6. 「基盤的癌免疫研究を目指して」  
.....池田裕明（北海道大学遺伝子病制御研究所、免疫制御分野）
7. 「トランスレーショナルリサーチの方向性」 .....山田 亮（久留米大学先端癌治療研究センター）
8. 特別寄稿  
「癌の免疫、試行錯誤のあゆみ」 .....菊地浩吉（北海道対がん協会会長）

## 第8回基盤的癌免疫研究会総会を終えて

札幌医科大学医学部第一病理 佐藤昇志（第8回SFCI総会会長）

第8回基盤的癌免疫研究会総会を去る7月15日 - 16日、札幌でお世話させていただき、何とか無事に終えることが出来ました。皆様、大変有難うございました。初夏の比較的涼しい時期にと思っておりましたが、幸運にもあまり気温もあがらずに札幌の気候も楽しめていただけたのではないかと考えております。

皆様ご承知のとおり、ヒト癌抗原が10年前に発見、同定され、当然の成り行きとして現在はトピックスが臨床試験に移ってきております。今回の総会でもワークショップにわが国で行われている、これら臨床試験のアップデートが発表されておりました。基礎研究にくらべ、臨床試験研究は我々のような基礎研究者や多くの臨床研究者ばかりでなく、当然のこととして患者さんや、あるいは各施設の倫理委員会、IRBなどが直接関与され、実に様々な要因が加わります。この意味で臨床試験の遂行には大変なエネルギーを要します。それでもポジティブなデータが出れば関係した研究者の関心は持続することは出来ますが、副作用がみられないのは当然としても、あまり臨床効果がないとなれば、臨床家の興味を持続させることはよほどの大きな志を基礎と臨床で互いに

共有しない限り、臨床試験の円滑な遂行は難しいものがあります。

この意味で大事なのはSFCIのメンバーが優れた基礎研究を次々と発見し、それをTRする、すなわち臨床研究にトランスレーションすることです。今回の総会にはそのような期待を込め、自然免疫の癌免疫への応用をテーマとしたシンポジウムをもったわけです。癌ワクチン単体では、その効果は限られたものと誰もが予想しているわけですが、癌免疫治療の基盤である副作用をどこよりも抑えた免疫賦活製薬開発が近未来的に最も集中して研究すべきテーマのひとつと思われます。

幸いなことに総会の最後まで多くの方々が参加され、それらの方々が熱心にこれらの諸課題について熟考され、お互いに知恵を出し合い、ヒト癌免疫の発展と臨床応用について立ち向かわれている姿勢をみたのは私一人ではないと思います。たとえベツトサイドで簡単に製剤として癌ワクチンが実用化されることが可能になるにしてもまだまだ時間が必要でしょう。しかし、年1回のSFCIのこの総会がわが国の癌患者に福音をもたらす先導の役を果たすのは間違いありません。

特別講演

## 「特別講演を聞いて」

愛知県がんセンター研究所、腫瘍免疫学部 葛島清隆

例年のない猛暑の名古屋を離れ、第8回SFCI総会の開かれた札幌に赴いた。当地では、夏の日差しの中にも爽やかな風が吹いていた。

第一日目の午後、総会会長講演に引き続き、Pierre G. Coulie博士(University of Louvain, Brussels, Belgium)による特別講演が行われた。わが国でも様々な癌ワクチン臨床研究が進行する中で、高感度の免疫モニタリングに関する博士の講演はたいへん timelyなものであった。また、私達の質問に対して一つ一つ丁寧に答えて下さった様子には、研究内容からも推察できるように実直な人柄が表れていたと思う。

私が博士の名前を知ったのは、いわゆる mixed lymphocyte peptide culture (MLPC)-tetramerという高感度の方法を用いて、メラノーマ患者末梢血中のMAGE-3特異的CD8<sup>+</sup>T細胞を定量化した一連の論文を読んだ時である。この方法は、96ウェルを用いたペプチドによる刺激培養とMHC-tetramer染色法を組み合わせたT細胞頻度測定法で、 $10^{-6}$ から $10^{-4}$ 範囲の定量値を提示できる。また、陰性コントロールtetramerを同時測定する、tetramer陽性細胞をsortingしてその傷害活性を調べるなど、tetramerの弱点をすべてカバーする方法である。会場での質問にもあったように、一つの定量値を算出するために

膨大な人力が投入されていることが推察される。同時に、博士の研究からは真理探究への良い意味での「執念」を感じ取ることができる。

当日の講演は、ペプチドワクチンを受けた患者体内のCD8<sup>+</sup>T細胞動態をさらに入念に解析したものであった。いわゆる「epitope spreading」が広範囲に生じていることを分子レベルで証明した内容は、MLPC-tetramer法と同様あるいはそれ以上の衝撃であった。博士の講演の中での言葉を引用すれば、「私たちはワクチン投与を受けた患者体内で何が起きているのか未だ良く知らない」という強い認識が一連の仕事の中にあると思う。一つの介入から生じるoutputを予測できないという意味において、免疫システムは「複雑系」である。博士が明瞭に示した「epitope spreading」という現象に代表されるように、「ワクチン投与を受けた患者体内で何が起きているのか良く知る」ことは、次世代に向けた効果的な免疫介入を探る上で、継承されていくべき研究テーマであると考えられる。

わが国でも様々な癌免疫治療研究が進行する重要な時期に、博士の講演を企画された総会会長の佐藤昇志札幌医科大学教授に心からの感謝を表し、稿を閉じたい。

シンポジウム

## 「シンポジウム」に参加して

熊本大学大学院医学研究部、免疫識別学分野 西村泰治

SFCIは、癌の免疫療法を目指した基礎ならびに応用研究に特化した学会であるが、この目的を達成するためには、より広く癌が免疫系にとってどのような存在であるのかを問うことも重要である。この問題を考える際に、免疫学的なアプローチだけでは解決しないことは言うまでもない。癌細胞の癌たるゆえん、癌細胞の発育を促進あるいは抑制する血管系や間質細胞と癌との相互作用、そして限り無く自己に近い癌を免疫系が識別して排除する機構、さらに癌が免疫系から逃避する機構が解明されれば、新しい癌の免疫療法の開発にブレークスルーを与えるであろう。また腫瘍免疫を考える際に、自己免疫および感染免疫から学ぶべきことは、実に多い。

このような観点より、第8回SFCI大会で、瀬谷先生と鶴殿先生により企画されたシンポジウム「Immunomodulationの新しい分子基盤と癌免疫応答制御」は、貴重な情報を提供してくれた。癌ワクチンを開発する際には、CTLのみならずTh細胞およびB細胞、さらに自然免疫系を活性化する方策が重要であり、この際に外から移入した抗原で効率良くCTLを誘導する方策を考案することは重要である。田村氏は、抗原ペプチド・HSP複合体を介した、樹状細胞(DC)によるCTLのクロスプライミングの重要性について発表し、その癌および感染免疫における有用性を示した。癌免疫において癌特異的免疫応答の研究と同様に重要な研究として、癌の免疫逃避機構の解明がある。塚田氏はスーパー抗原により誘

導されるTh細胞のアナジーモデルにおいて、MAPキナーゼ系のp38の阻害剤によりアナジーが解除され、さらにTAB1によるp38の活性化ならびにERKおよびJNKの抑制により、Th細胞にアナジーならびに1L-10産生が誘導されることを示した。担癌固体のTh細胞におけるTAB1の発現の有無には興味深いものがある。成熟DCは獲得免疫系の活性化に重要な役割を担っているが、いっぽう未熟DCは免疫寛容の維持に重要であることが、明らかにされつつある。本田氏はIFN- $\gamma$ 受容体(IFNAR1) KOマウスのDCでは、ウイルス感染によるDCの成熟が阻害され、さらにIRF-7 KOマウスのPlasmacytoid DCでは、HSV感染に際してIFN- $\gamma$ の産生が阻害されていることを示した。このようにI型IFN産生に関わるIRFが、DC機能の制御に重要な役割を担うことにより、自然ならびに獲得免疫系の制御に関与していることが示された。ヘリコバクター・ピロリ(HP)と胃癌との関連が明らかにされつつある。東氏は、HPが産生して胃癌細胞に注入されたCagAが、Srcキナーゼによるリン酸化により活性化され、SHP-2と結合してこれを活性化し、胃壁細胞株に特有の形態変化を誘導することを示した。さらに東アジア型HPのCagAは、欧米型のそれと比べてSHP-2により高い親和性を示し、その発癌との関連が示唆された。本シンポジウムにより、癌と生体反応に関する知識の幅を広げることができたことに感謝したい。

ワークショップ

## 「ワークショップに参加して」

三重大学医学部第二内科 影山慎一

平成16年第7回SFCIのワークショップは、“癌免疫における translational research の実践と課題” でした。癌免疫療法を臨床応用するための科学的評価を如何にすべきか、癌免疫治療の将来を左右する重要なテーマで日本を代表する臨床試験6演題が発表されました。昨年は、“トランスレーショナル・リサーチの進め方”としてインフラ整備を中心に癌免疫療法の推進に関する議論がなされましたが、本年はこれを受けて臨床応用のための課題が議論され、今後の方向性付けになったものと感慨深く拝聴しました。

6題の演題を振り返ってみます。1)千葉大学からの ex vivo で GalCer 刺激を加えた自己NKT細胞を adoptive transfer する第 相試験で、肺癌を対象とした報告でした。安全性に問題はないとの報告でした。今後の第 相試験への展開を期待したいところですが、進行期肺癌で臨床効果を引き出すことが容易ではない点、抗腫瘍性免疫モニタリングをどのようにしていくか、同じことで悩んでいる私にも共通した課題であると感じました。2)久留米大学からの悪性脳腫瘍に対するペプチドワクチンの用量とスケジュールを検討した報告でした。ワクチン前の免疫反応がすでに存在するペプチドを投与して効率的な免疫反応を期待する個別化療法プロトコルです。用量、スケジュールで免疫誘導に差はみられないとの結果でしたが、臨床的有用性をどのように検証するか、この試験に限らず癌ワクチン全体の大きな課題が依然としてと眼前にのしかかっているようです。3)三重大学からのHER2抗原蛋白を新規デリバリーシステムである疎水化多糖類(CHP)で包埋した癌ワクチンでの免疫反応の解析報告でした。私自身が共同演者であり多少我田引水ではありません

が、注目すべき点がありました。未同定エピトープの反応性をみるために抗原蛋白をコードする mRNA を抗原提示細胞に導入し、標的細胞として T 細胞反応を ELISPOT で検出する方法で免疫モニタリングできるとした点です。来年の総会では試験結果とともにモニタリング解析を報告しようと鋭意努力しております。4)新潟大学よりの腫瘍 lysate を樹状細胞に取り込ませ脳腫瘍(膠芽腫)に投与する試験の報告でした。一部の例で腫瘍縮小効果が得られ脳脊髄関門を越えて(腫瘍では破壊されていて)DC療法が効果を示すとのことで会場からも感銘の声が聞かれました。5)大阪大学から造血器腫瘍に対する WT1 ペプチドを用いた試験で白血病、骨髓異形成症候群に投与し、MDS 例で臨床効果と強度の骨髓抑制がみられたとのことで造血器腫瘍の特殊性か WT1 の免疫源性が高いためか大変興味深く拝聴しました。6)最後は札幌医科大学からサバイビンペプチドによるワクチン臨床試験でペプチド用量を増加させて安全性と免疫評反応を評価する試験の報告でした。癌ワクチンに共通する課題である低頻度(0.001%以下)にしか存在しない抗原特異的 T 細胞をどのように検出するか(テトラマーでは困難、ELISPOTでは可能か)、会場でも同じ課題を抱えた研究者が同じ感想をもって聞いていたに違いないと感じました。ワークショップを通じて痛感したことは、癌ワクチン臨床試験では「免疫モニタリングの工夫」と「臨床的評価方法の確立」を解決克服することが必須であり、そのことにより臨床医学として癌治療の一翼を担えるようになるのだということでした。来年の第9回総会ではその議論がされることを期待しながら札幌の会場をあとにしました。

一般演者より

## 第8回SFCI総会に参加して

国立がんセンター研究所、薬効試験部 五十嵐美德

私は今回、初めてSFCI総会に参加させて頂きました。印象としては、大きな学会とは異なり、一つの会場で発表するので、そこに座れば、腫瘍免疫に関する基礎から臨床と幅広く知識を吸収することができ、第一線の腫瘍免疫学者が現在、何に興味を持ち、どのような、がん免疫療法を目指しているのかを実感することができました。臨床試験が多く施設で行われ、成績が発表されていることには驚きました。十年以上前には考えられない位のスピードで基礎の成果が臨床応用されているのにも驚いています。いかにSFCI総会に参加している臨床家と研究者が、共通の目標「がんを免疫療法で治す」に向かって日々、努力されているのかを実感いたしました。

がん免疫療法の主流はがん抗原遺伝子産物を標的とした治療法であり、新しいがん抗原の発見やT細胞エピトープの同定に関する発表が総会でも多くありました。われわれはペプチド抗原ではなくCD1d分子に拘束し、脂質抗原を認識するNKT細胞に着目し、NKT細胞を利用したがん免疫療法の開発を中心として研究を行っています。NKT細胞を強力に活性化するリガンドとして  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer) が発見され、NKT細胞を介したがん免疫療法が可能となり、実際に  $\alpha$ -GalCerを用いたがん免疫療法が数施設で行われています。また総会でも千葉大学 胸部外科と中山、谷口先生のグループが実施している

$\alpha$ -GalCerで活性化したNKT細胞による養子免疫療法の報告がされていることから、がん免疫療法としては期待される分野の一つであることを認識しました。しかしながら、 $\alpha$ -GalCerは強力にNKT細胞を活性化し、抗腫瘍免疫応答に有益な反面、IL-10等のサイトカインも産生し、マイナスの側面もあります。腫瘍特異的なNKT細胞を活性化するような脂質抗原の発見によって、より特異的なNKT細胞療法が開発できると思っています。

総会の発表の中でも、私が特に印象に残ったのは、池田先生（北海道大学遺伝子制御研究所）のご発表で、腫瘍の抗原性の増強に関わる因子の一つがCD1d分子であることを報告していました。CD1d分子に拘束するのはNKT細胞であることから、抗原性の増強にNKT細胞が寄与することが示唆されます。免疫原性の低い腫瘍抗原に対しても、NKT細胞のヘルプで腫瘍特異的CTLを誘導し、拒絶ができることが期待されます。現在までに腫瘍に特異的なCD1d分子に結合する抗原は同定されていません、将来的に、同定され、ペプチドワクチンとの併用によってがんが治ることを期待しています。

最後に、散漫な文章で申し訳ございませんでした。SFCIから、がんの治る免疫療法が開発されることを期待し、また私自身、微力ながら貢献したいと思います。

第8回SFCI総会に参加して

## SFCIに参加して

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所、細胞情報研究部門 宇田川 勝

『おいおい、君達、マウスで遊んでいる場合じゃないよ』昨年7月、第7回SFCIが行われた翌日に、岡山から戻られた当時のSupervisorの先生が、私と実験パートナーに会って開口一番におっしゃった言葉だ。医学部卒業以来十数年間、外科臨床だけに携わってきた私が、それまで自分が行ってきた医療を、違う視点から見つめ直す千載一遇の好機などと烏滸がましいことを考えて、慶應先端研の門を叩いてから丁度1年が経過した頃だった。哀しいかな、当時は結果が出ないどころか全く先が見えない状態で、自分が掛け値なしに無能であることを痛いほど自覚していた頃でもあった。当時やっていたことと言えば、それこそマウスの飼育だけと言っても過言ではなかった。それもそのはず、そもそも実験そのものが学生時の基礎実習以来で、そこかしこに所狭しと置かれている実験機器は見たことも聞いたこともないずぶの素人であったのに加え、ここ数年間の免疫分野の長足の進歩の前に、固くなった頭が全く対応できずにいたのだ。Supervisorの先生もそんな私に手を焼かれていた矢先、昨年のSFCIで他施設のハイレベルな研究発表を目の当たりにされたらしく、発破をかける意味もあって思わず発した言葉だったのであろう。しかしこの時初めてSFCIという研究会の存在を知ることになる。年1回開かれるこの研究会は、最新の免疫学の知見を討議し合う場であると

もに、この分野に身を投げ始めた若手研究者の育成の場としての側面も併せ持ち、その熱い討議は熾烈を極めると恐れおののく者すらいたように覚えている。しかし私に残された研究期間を考えると、是が非でも翌年のこの会に発表できるくらいまでには結果を出すことが必至であることがわかったのだ。この日からその目標を胸に抱き、明けても暮れてもマウスのことばかりを考えながら、動物室に籠もる毎日が続いた。その甲斐あってか、幸運にも一年越しの念願を叶えることができたが、結果は推して知るべし。所詮は素人の付け焼き刃の勉強のレベルを超えることはなかった。泰山北斗たる諸先生の嵐のような質問の前に完膚無きまでにやりこめられて、ほろ苦いデビュー戦となった。それでも自分の研究に対していくつかの鋭い指針を与えてくださった事は、さらに自分の研究を深める意味で今でも良い追い風となっている。そして、いずれ臨床に戻った暁にも、何らかの形でこの分野の研究に触れることができたかと考えている。最後に、本研究会の今後益々の発展を祈念するとともに、学内・外を問わず、素人の私に根気よくご指導して下さった諸先生方と、猛暑の中、一服の清涼剤を感じさせるような親切な対応をして下さった幹事校の札幌医科大学の方々、ならびに関係スタッフの方々に、この場をお借りして深甚なる謝意を表する次第である。

## 「第8回SFCI総会に参加して」

東京大学医科学研究所、外科・臓器細胞工学 佐藤まりも

わたしの研究生活における活動性には、circannual rhythm（概年リズム）があります。この周期現象は複数の要因によって誘発されますが、その要因の一つに「学会参加」があげられます。わたしはこのリズムの存在に最近気がついたのですが、活動性のピークは、SFCI総会から数ヶ月間ということが固定しているようです。そのため、SFCI総会は、わたしの研究生活にとってなくてはならない存在となっています。今年も、朝から夕方まで濃密な総会には、橋本嘉幸先生をはじめとする免疫学の進展を支えている先生方が顔を揃え、緊張感が途絶えることがありませんでした。質疑応答では、ご高名な先生方が発表者への厳しくも的を射た質問をぶつけ、会場内では熱いディスカッションが時間の許す限り続きました。SFCI総会では、発表者全員が口頭発表のため、実際に実験を遂行した若い研究者がその意義をアピールできることが、非常に魅力的であると思っています。わたしが初めて発表したのは第3回総会でしたが、すでに大学院博士課程であったのにもかかわらず、質疑応答がまともにできなかったわたしは、わたしそっこのけに繰り広げられたフロアでの熱いディスカッションをただ壇上から呆然と見ていたことをよく覚えています。翌年も発表しましたが、同じような状況でした。3年間のブランクを経て、久しぶりに発表した今年は、少しではありますが先生方とのディスカッションもまともにできたのではないかという満足感があります。SFCI総会では、会場内のシンポジウム、ワークショップなどの講演、

毎年海外から常時トップジャーナルに顔を出している研究者による特別講演、一般口演とディスカッションもさることながら、わたしにとってはロビーミーティングでの収穫が非常に大きいものとなっています。「お久しぶりです」とご挨拶してから、先生方とのディスカッションで盛り上がります。半年から1年分の自身の研究について話し始めると、先生方の口から溢れ出るアドバイスをいただき、実験の構想が膨らんでいきます。早くラボに帰って実験したい気持ちになります。そんなうずうずした気持ちで最終日までを過ごし、ラボに戻る頃には実験計画書もできあがり、それから実験に没頭する日々が始まります。

20世紀後半からの免疫学の急激な進展を支えてきた先生方の意思を引き継ぎ、さらにこの癌免疫の分野を進展させていくことが、わたしたち若手に課せられた使命だと思っています。西村孝司先生（北海道大学遺伝子病制御研究所教授）のご指導により、基礎研究を進めることができるまでの実力を身につけることができました。そして今、田原秀晃教授の元、教室内の唯一人のnon MDとして、免疫理論の“実践”の場にいます。これまでご指導いただいた数々の先生方のおかげで、非常に幸せな研究生活を送らせていただいていることに感謝しております。

最後になりますが、39 超の東京を抜け出し、降り立った札幌での2日間は本当に最高でした。総会は毎年、北海道で開催してはいかがでしょうか？

## 基盤的癌免疫研究を目指して

北海道大学遺伝子病制御研究所、免疫制御分野 池田裕明

私が大学生の頃から腫瘍免疫はもとより物事の考え方全般に渡りその薫陶を受けた現三重大学第二内科珠玖洋先生のもとから米国ワシントン大学 Robert Schreiber 先生の教室をポスドクとして訪れたのが 1999 年 2 月でした。それから丸 5 年、今年 2 月に帰国しその月に蓼科で開催された日本癌学会カンファレンス勉強会と今回の第 8 回 SFCI 総会に参加させていただいて強い印象を受けたのは腫瘍免疫の研究成果を臨床の癌治療に還元する実用的な研究へのはっきりとしたフォーカスでした。癌免疫のトランスレショナルリサーチを如何に日本で科学的、倫理的に高い次元で実施し、一定期間後に成果をあげるかという議論が会全体に高いウエートを占め、基礎的研究の発表もそれをいかにすぐ臨床に役立てるかという視点から多く検討されているように拝見しました。

勿論その基礎は昨日今日始まった訳でなく、例えば珠玖先生は私が渡米する以前からすでに癌ワクチン臨床試験の立ち上げを始められていましたし、その頃から一貫して、臨床試験は免疫学的モニタリングをしっかりと確立した基盤の上で行わなければいけない、でなければ無責任なやりっぱなしになると常に言っておられました。現在、このフィールドの多くの先生方が何とか癌患者さんに貢献したいと熱い情熱で実用化に取り組んでおられる姿に期待を膨らませますし、私自身この微力のなかでどんなことができるだろうと考えます。

一方で、これまでマウスの基礎的研究を中心に腫瘍免疫と向き合わせていただいていた私自身の個人的な認識の中では、腫瘍免疫はまだまだわからないことだらけであると思っております。1990 年代にヒ

トでも T 細胞が認識する腫瘍抗原が分子として同定され始めて以来、確かに腫瘍抗原特異的 T 細胞は *in vitro* でも *in vivo* でも腫瘍細胞を認識・破壊する能力を持つことが示され、マウスのみでなくヒトでも能動免疫、受動免疫によって、これら T 細胞を誘導、あるいは移入できることが示されましたが、すでに存在する腫瘍塊が消滅することは稀ですし、腫瘍特異的 T 細胞の増加と臨床効果が必ずしも相関しないことも報告されています。今回の Coulie 先生の特別講演も所謂 *epitope spreading* が言葉遊びでなく実例としてヒトの癌ワクチンにおいて示される実に詳細で粘り強い素晴らしい発表でしたが、裏を返せば抗原中の一定のペプチド、あるいはワクチンに用いたペプチドへの反応性を見ていく現在のモニタリングの恐ろしい問題点を示唆しています。担癌状態での免疫療法の困難さのメカニズム解明は乗り越えねばならない壁ですが、現在注目の *regulatory T cells*、あるいは *innate immunity* からの信任等がその真の答えになるのかどうか。

勿論、これらのことも欧米を中心に行われてきた臨床試験があってこそわかってきた事実も多くあります。高いレベルの臨床試験を始め、得られた知見を基礎研究にフィードバックし、それをより良い臨床治療デザインへという絶え間ない相互関係のもとで発展するのでしょうか。しかしそれは平坦で短い道りではなさそうです。その意味でも欧米の前例と同様な困難さに直面したときに、それでフィールドが縮小してしまわないしたたかさ、基盤の頑強さを私達研究者にも、それをサポートしていくポリティクスにも期待したいと思います。

## トランスレーショナルリサーチの方向性

久留米大学先端癌治療研究センター 山田 亮

この20数年の間に免疫学は飛躍的な進歩をとげた。私が免疫学を始めた年に「免疫 '78」が代謝の臨時増刊号としてはじめて発刊された。当時の目次を開いてみるとJerneのネットワーク説やサブレッサーT細胞、Ir geneといった項目がならんでおり、いかにも哲学的な臭いのする学問であった。それが、今やヒトゲノムの全貌が明らかになり、T細胞レセプターの構造のみならず抗原ペプチドまでが当たり前のように同定されている。癌免疫の領域でも癌細胞排除に関係する細胞や分子が次々と明らかにされ、その作用機序やシグナル伝達機構が詳細に研究されている。これらの結果は世界の一流誌を賑わしている。ところが、癌免疫が癌治療の現場にどれだけ貢献しているかと問われると答えに困ってしまう。癌免疫研究を行う者として、ここは深く反省する必要がある。研究は個々の研究者の興味によって始められるが、興味本位で論文にすることに終始していないだろうか。論文はひとつの区切りである。in vitroや動物モデルでの研究は論文作成が目的ではなく最終目標をヒトの癌を治すところに本当に設定されているだろうか。治療への応用の可能性が示唆されたなら、次のステップはそれを臨床で実証することであり、別のテーマに移って並列的な研究をしていないだろうか。

このような反省は医学研究全般においてなされており、TR(トランスレーショナルリサーチ)がキーワードとしてもはやされているのはご存知のとおりである。猫も杓子もTRである。しかしTRとは一体何なのか。臨床への応用研究がTRであることには間違いがないが、ここでTRのたどり着く先をどこに求めるかを確認する必要がある。TRの治療対象となる患者はごく少数である。この場合、コストやレジメの煩雑性、将来の工業化の可能性等を無視して効果のみを追い求めることが可能である。しかしながら、TRをTRで終わらせるのではなく、その先に一般医療を想定しなければならないのは当然であろう。対象となる患者は少数の金持ちなのか、それとも保険医療を唯一のよりどころとする一般国民なのか。金持ち篤志家のグラントにより研究をささげられているのなら別だが、多くの研究者は国民の税金により研究活動を行っている。となれば、TRのレジメを組む際にもこのことは常に念頭におく必要がある。国民の3人に1人が癌で死亡するという現状にそくし、低コストで地方の一般病院でも行えるような治療法の開発、そのためのTRこそが納税者である大多数の国民の望んでいるものであろう。

特別寄稿

## 癌の免疫、試行錯誤のあゆみ

北海道対がん協会会長 菊地浩吉

若い時には単純に、顕微鏡でみると明らかに正常細胞と異なる癌細胞には特異抗原がある筈だ、担癌生体はそれに対して免疫応答する筈だと考えた。同系動物の移植癌系では、なるほど癌細胞に対する移植抵抗性を作り、この系で抗原の所在、性状を検索できる。しかしどこまでが癌特異的な反応なのか確信がもてなかった。動物同系実験癌の成績はヒントにはなるが、こと人癌免疫に関しては、ヒトの自家癌に対する免疫でない限り価値は少ない。私達は武田、菊地（由）の動物自家癌に対する免疫誘導の成功に力を得て、試行錯誤の末、患者自身の癌細胞に対する自家T細胞の破壊性を証明した。

その頃癌が遺伝子の変異に基づくことが確定し、一部癌抗原の実体や、抗原がMHC分子に提示されTCRに認識される機序が明らかとなった。Rosenbergら、Boonらのペプチドワクチンによるメラノーマの治療は大きなbreak throughであった。ただ用いられた抗原ペプチドの殆どは癌特異的ではないし、一番欲しい大腸癌、胃癌、肺癌などの上皮性癌ではなかった。私達はメラノ - マ以外の各種の癌について特異的標的ペプチドを同定し、特異的な癌細胞抑制の基礎実験を経て、臨床試験に踏み切った。現在私の後継者達によって広範な第1相臨床試験が行われている。まだ成績をまとめる段階でないが、生理的食塩水に溶かした僅か0.1mgの合成ペプチドを2週間に1回皮下注射するだけで、腫瘍マーカーが低下する症例、貯留していた胸水が消える症例、死を宣告された患者が一時退院できるまで回復した症例などが表われた。有効の頻度は決して高くはない。しかし理論をつめて実行し、理論通りの効果が少しでも表われたことは、今後の辛抱強い方法の改善によって効果を高め得る可能性を示し、勇気を与えてくれた。この手がかりをもう少し手繰り寄せるべきである。

癌免疫の研究の究極の目的はヒト癌の免疫学的治療の確立にある。基本的には担癌宿主の免疫監視機構を利用して癌細胞を拒絶させる戦略による。人間の一生に無数に生じる変異細胞のうち、ほぼ30年間免疫監視機構を逃れて生き延びて癌細胞になるものは極めて少ない。彼らが如何にして厳しい監視機構をエスケープするのが、癌治療の鍵となる筈だがまだよく解っていない。動物の自家癌系ではT細胞が主役であったが、これは強力な発癌剤で短期間に

生じた実験腫瘍の特殊条件によるのかも知れない。ヒト癌のような長期間の潜伏を経て臨床癌になる過程では、広い意味の免疫が強大な力を発揮しているのを強調したい。恐らくNK, NKTなど、生体防御に関わるinnate immunity関連の各種の細胞が何らかの形で監視に参加しているのであろう。従って癌の免疫治療には、まずは手がかりを得たT細胞で特異性を決め、これらの細胞の癌細胞認識、増殖抑制機構を利用して反応を増強し、総力で当らなければならない。

一般に人癌培養細胞に自己の特異的CTLを加えた場合 effector : target は少なくとも10 : 1以上でなければ効果が表れない。顕微鏡映画でみても1個のCTLが何個もの癌細胞を破壊し尽すわけではない。癌細胞1個は約1 ngであるとすれば、直径1 cm、約1 gの癌塊には $10^9$ 個の癌細胞があるわけで、 $10^{10}$ のCTLが必要な勘定になる。われわれが治療しようとする癌患者の癌細胞のマスを考えれば、全身の全てのリンパ球を総動員しても $10^{12}$ だからT細胞だけでは到底間に合わないことになる。

今の所癌の免疫療法で大きな癌塊をみるみる縮小させるといったドラマティックな効果は望めないが、臨床癌に至らない少数の癌細胞コロニーの段階ならば効果を期待できる。前立腺の潜伏癌のように比較的少数の癌細胞を免疫監視のもとに閉じ込めておく、癌転移の初期集のような少数細胞のうちに叩く、など。故Southam先生によれば人工的な癌転移ともいべきヒト癌の自家移植では進行癌患者でも $10^4$ の癌細胞ならば確実に拒絶する。一般状態のよい、免疫能の保たれている癌患者では $10^7$ 程度の自家癌移植も拒絶する。故山村雄一先生は、外科療法、化学療法、放射線療法、ホルモン療法の4本柱に対し、免疫療法は土俵に相当すると言われた。これら4療法の基盤には癌患者の自己の癌細胞に対する免疫が存在し癌抑制の本質に関わっていることを忘れてはならない。私の考えでは、既存の癌の免疫治療への努力は勿論だが、「癌の免疫」がその本領を発揮するのは、癌発生の免疫予防にあると思う。綿密な疫学をバックにして効果的な免疫操作による癌の予防が立証されるべきである。

40数年前武田勝男先生に“だまされて”癌の免疫に足を踏み入れた。今思うとまさに「蠅螂之斧」で

あった。一つ扉を開けるとまた複数の扉が待っていた。絶望したこともあった。後戻りもならず今日に至った。幸い今は一緒に扉をあけてくれる仲間が多くなった。以前とは比較にならない周辺科学の進歩がある。「まごまごしていると停年になるぞ」と批

難されるが、私自身は停年を過ぎ、墓場に片足を踏み入れている。「日暮れて道遠し」。道は依然として遠く険しいが、見通しは遥かに良くなったと思う。若い皆さんの健闘に期待したい。

## 第8回基盤的癌免疫研究会総会賛助企業及び団体 (50音順)

アベンティスファーマー株式会社	武田薬品工業株式会社
エーザイ株式会社	田辺製薬株式会社
科研製薬株式会社	中外製薬株式会社
株式会社医学生物学研究所	鳥居薬品株式会社
株式会社タナカ	日本イーライリリー株式会社
株式会社ツムラ	日本オルガノン株式会社
株式会社道央理科産業	日本化薬株式会社
株式会社フロンティア・サイエンス	日本シェーリング株式会社
株式会社ミノファーゲン製薬	ノバルティスファーマ株式会社
株式会社ヤクルト本社	萬有製薬株式会社
株式会社ラボ	藤沢薬品工業株式会社
協和発酵工業株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社	北海道和光純薬株式会社
塩野義製薬株式会社	持田製薬株式会社
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	山之内製薬株式会社
住友製薬株式会社	
第一製薬株式会社	
大鵬薬品工業株式会社	

発行：基盤的癌免疫研究会

事務局 〒160-8582 新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所

細胞情報研究部門内

TEL 03-5363-3884 FAX 03-5362-9259

E-mail : ryoko-s@sc.itc.keio.ac.jp