

特別講演

主催 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会
平成14年9月9日 於 埼玉医科大学第三講堂

米国 National Cancer Institute 外科における癌免疫治療の現状 —腎臓癌を中心に—

花田 賢一

(米国 NIH, National Cancer Institute 外科)

私は1997年以来米国国立衛生研究所、癌研究所 (NCI)外科において腎臓癌の免疫治療の研究を行なっている。NCIでは長年悪性黒色腫、腎臓癌に対し大量IL-2療法を行っているが、大量IL-2療法ではComplete Response (CR)となる症例は10%弱と少ないものの、CR患者の5年生存率は約9割と高いことを特徴としている。しかしIL-2の作用メカニズムは必ずしも明らかではなく、従って無効な症例をどうすればCRにすることが出来るのかという問題も重要な研究課題として残っている。これまで我々は免疫療法の改善のために二つのアプローチを採ってきた。一つは腫瘍に特異的に発現している抗原に対する免疫を誘導するワクチン療法、もう一つは免疫細胞をin vitroで培養し、それを患者に投与する養子免疫療法である。今回は悪性黒色腫と腎臓癌に分けて私の研究を中心に紹介した。

悪性黒色腫

(1) ワクチンによる抗腫瘍免疫誘導

これまでに悪性黒色腫特異的な抗原はclass Iそしてclass II MHC 拘束性抗原ともに多数発見されている。それらの多くは変異を含まず、配列だけを見ると自己抗原と同一である。免疫には自己免疫を防ぐために自己抗原に反応する免疫細胞は発生途中で除去されたり、その機能を麻痺状態にする免疫的寛容システムが存在する。しかしこのシステムは完全なものでは無く、寛容を破ることにより自己（この場合は腫瘍抗原を発現している腫瘍細胞）を攻撃することも可能である。抗原ペプチドはClass I MHCを例にとると、9-10アミノ酸のペプチドとしてMHC上に提示される。そしてペプチドの抗原性は(1) MHCとの強固な結合(2) T細胞受容体との親和性、という二つの要素で決定されており、9-10アミノ酸の中で2番め、9番めのアミノ酸がMHCとの結合に、その他の部位がT細胞受容体との結合に関与していることが知られている。これ

までに同定された腫瘍抗原の多くはMHCへの結合能が強い。そこで我々は既知の抗原ペプチドの2番め、9番めのアミノ酸をMHCへの親和性の高いペプチドに変えた変異体によりT細胞を活性化させることを試みた。gp100という腫瘍抗原を例にとると、ほとんどの患者においてgp100を認識するT細胞が誘導され、この抗原を発現する腫瘍細胞を殺すことがin vitroの実験で証明された。事実、ある症例では実に末梢血CD8リンパ球の25%までがこの抗原を認識する細胞になるほどワクチンの効果が高いことが観察されている。このワクチンが実際に患者の延命効果に繋がるかどうかを判定すべく、現在も症例数を増やしながら経過観察中である。

(2) 養子免疫療法

養子免疫療法は患者から採取された腫瘍殺傷能力のあるリンパ球をin vitroで大量に培養したうえで患者に投与する方法である。これまでは腫瘍細胞に対して極めて高い細胞傷害能を持ったT細胞クローンを投与する方法が主に行われていたが、それらが直ちに肺、肝臓にトラップされてしまい、体内での増殖が認められず、臨床効果もほとんど認められなかった。しかし最近、化学療法による骨髄抑制との組み合わせにより好成績を挙げている。この方法は一週間程の軽度の骨髄抑制を化学療法によりかけ、その抑制から回復するために体内で増殖因子等の濃度が高まっていると考えられる時期にリンパ球を投与することで腫瘍特異的なリンパ球の増殖を促すというアイディア、そしてそれを裏付ける動物実験に基づいている。この方法によると、いくつかの症例では投与されたリンパ球が白血病的とすら言える増殖を示し、腫瘍に実際にそれらの白血球が浸潤し、腫瘍の退縮が認められている。またそれらの症例では直接に腫瘍細胞を殺していると考えられるCD8細胞に加えCD4細胞も浸潤しており、CD4細胞の重要性が示唆されている。現在、腫瘍に浸潤している

細胞が認識している抗原の同定，体内で増殖しやすい細胞がいかなる特徴を持っているのか，という点に注目しながら分析が進めている。

第二部、腎臓癌

腎臓癌は悪性黒色腫とともにIL-2が有効な癌として知られている。しかし悪性黒色腫と異なり，腫瘍に特異的なCD4,あるいはCD8細胞ラインを樹立し分析することが困難であり，それ故研究が遅れている。私は初めて腎臓癌を特異的に認識するCD8 T細胞ラインの樹立に成功し，その細胞が認識する抗原がFGF-5癌遺伝子であることを明らかにした。この抗原は約60%の腎臓癌細胞ラインで発現しており，ワクチンに用いる抗原として期待されている。しかしこの分子の中からエピトープペプチドを同定することが出来ず，ワクチ

ン療法も試みることが出来ずにいた。しかし最近エピトープペプチドがFGF-5分子の中で介在する40アミノ酸を持つ5アミノ酸，4アミノ酸の合計9アミノ酸から成ることが明らかになった。どのようにして中間に存在している40アミノ酸が除去されエピトープが形成されるのか，そのメカニズムはまだ明らかではないが，現在のところプロテインスプライシングではないかと考えている。もしこれが事実であるとする，ほ乳類では初めての報告となり，また抗原エピトープ形成メカニズムへの関与も最初の報告となる。NCI外科では既にこのエピトープを用いた臨床治験のプロトコールが作成され，まもなくペプチドワクチンによる治験が開始される予定であり，悪性黒色腫との比較，そして腎臓癌の免疫反応のメカニズムへの理解が深まることが期待されている。

(文責 奥田晶彦)