

免疫細胞でがん挑む

理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター長 谷口 克



ただいまご紹介いただきました理化学研究所の谷口です。私は東レ科学振興会から今回の講演会に関していろいろ相談を受けたとき、私以外の先生でどなたかもう一人選んでくださいと言われました。免疫学の人材は非常に豊富ですが、その中でも特に岸本先生にお願いした次第です。最初に免疫とはいったいどういうものなのか、どのような方法で、免疫細胞でがん挑むかというお話をしてみたいと思います。

免疫とは何か。皆さんはたぶん、病原体に感染したとき、病気から身を守ってくれるのが免疫である、そういうふうに理解していると思います。

実際に、これはニコラ・プーサンという人の絵ですが、いかに昔から感染症が人類に対して脅威であったかということがよくわかります。この絵はいったいどういう病気か皆さんご存じですか。これはペストです。どうしてペストかというと、作者はそのヒントを絵の中に書き加えました。それは、私が円をつけたネズミです。ネズミが伝染病を媒介する病気。ここの女性の身体に紫斑が描かれています。昔は黒死病といいました。ペストです。いったん感染してしまうとわれわれはどうすることもできない。もっとも恐ろしい病気に天然痘というのがありますが、この天然痘も同じで、人類における脅威は、感染症が一番大きなテーマだったわけです。

免疫という言葉が人類に認知されたのは紀元前で、ツキディデスが『戦史』に書いてい

ますように、一度感染して治ったら二度と同じ病気にかからないという記載がありました。これが免疫力によるものです。

中世になると、ヨーロッパに大都市が形成され、人が集まるところには頻繁に病気が起こるようになりました。都市を中心に流行病が時々起こったのです。もう一つの集まるところは戦争です。戦争になると、ペストが発生するというのはよくあったことです。キリスト教ヨハネ騎士団は、十字軍遠征の途中、感染症で死ぬことを防ぐために、世界で最初に感染症などの公衆衛生の対策をボランティアで始めた集団です。マルタ島に世界遺産にも登録されている聖ヨハネ騎士団が作ったすばらしい都市があります。この騎士団は病人を看病するために、患者から病気をうつされ、多くのヨハネ騎士団の人は感染して亡くなりました。しかし、運のいい人は、一度感染して回復すると二度と病気にかからないで済むことが、経験的にわかりました。それが免疫です。

免疫を担う抗体を発見したのは、日本人の北里柴三郎、ドイツのフォン・ベーリングと一緒に仕事をしたのですが、北里柴三郎はノーベル賞をもらえず、フォン・ベーリングは第1回ノーベル賞をもらうことになりました。北里は日本にいるときから、一度感染して回復すると二度と病気にならないメカニズムは何かということを研究していて、コッホのドイツの研究所に留学します。そこで、日本ですでに始めていた北里のアイデアで、抗体を

発見することになります。

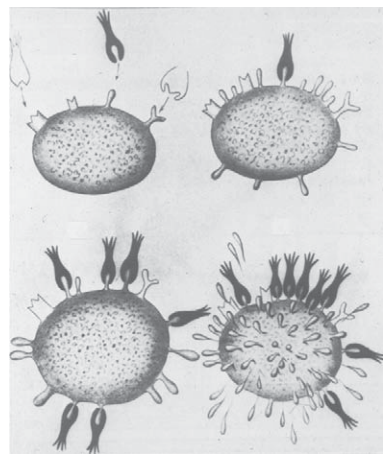
北里がどうやって抗体を見つけたかお話しします。ジフテリアという細菌がありますが、ジフテリア毒素は非常に強くて、ほんの少量打っただけで、人間も死んでしまう猛毒作用を持つ毒素です。ウサギにジフテリア毒素を打つと当然少量でも死んでしまうわけですが、あらかじめジフテリア毒素を加熱して、変性した毒素（ワクチン）をウサギに注射した場合には、その後、同じウサギにジフテリア毒素を打ってもウサギは死なず、免疫力ができるということを彼は発見したわけです。

この研究のオリジナルは北里よりもさらに100年前に遡ります。エドワード・ジェンナーというイギリス人医師が近所の少年に牛痘ウイルスを注射したのち、天然痘ウイルスをその少年に注射するという人体実験をやって天然痘を予防することに成功しました。あの有名な事実にヒントに得て、北里も動物実験をやって、同じことができますということを証明したわけです。しかし、北里の偉いところはそれだけに終わらないで、あらかじめ加熱したジフテリア毒素ワクチンを打ったウサギにいったい何が起きているのかと、血清を採って、それを新しいウサギに注射しました。すると、ワクチンを打ったウサギからとった血清を注射したウサギにジフテリア毒素を打っても、死なないうで済んだ。だから血清成分の中に、免疫を起こす物質が存在するというのを北里柴三郎は発見したのです。

次に、血清の中に入れて免疫をおこす成分を調べるために、免疫に使ったジフテリア毒素ワクチンと一緒に血清成分を混ぜたところ、試験管内に沈殿物ができました。破傷風毒素と反応させても、沈殿物はで

きなかったので、ジフテリア毒素ワクチンで免疫した血清の中にはジフテリア毒素と反応するものが含まれているということを発見しました。沈殿物に含まれる抗原と反応する血清中の成分、これがいわゆる抗体で、それは北里の発見によってなされたものです。

抗体の発見によって免疫のメカニズムは多に解明されましたが、いったいどういう細胞が抗体をつくるのかは全然わからなかった。この問題に大きな方向性を示したのが、ポール・エールリヒです（図1）。彼は、未だ免疫細胞が存在するかどうかも不明な時代に、抗体を作るメカニズムを想像し、それを絵にしました。免疫を担う細胞がいて、その上には異物を認識する受容体がいっぱいあって、それはまるで抗体の形をしている。その受容体とちょうどフィットする異物が来て結合すると、細胞膜上で特定の受容体がどんどん増えて、さらに増えると分子として外に分泌していくということを想像したわけです。北里の抗体の発見がいかに大きなインパクトを与えたかを示す証拠だと思えます。この想像はものすごく先見の明があって、1カ所だけ違ってはいますが、あとはすべて正しいということがわかりました。



Paul Ehrlich (1901)

エールリヒの側鎖説

- 受容体の存在
- 受容体の多様性
- 抗原刺激によるシグナル伝達：
受容体増加
- 受容体(膜型)が抗体(分泌型)に

図1 ポールエールリヒ仮説

北里柴三郎の抗体の発見に刺激され、抗体が作られるプロセスを4枚の絵にした。この想像図は、一カ所を除くと概念的には驚くほど良く実態を反映しており、80年後に正しいことが証明された。一カ所の間違いは1つのリンパ球は1種類の受容体しか作らない点であるが、エールリヒは無数の受容体が1個のリンパ球細胞表面上に存在することを想定した。

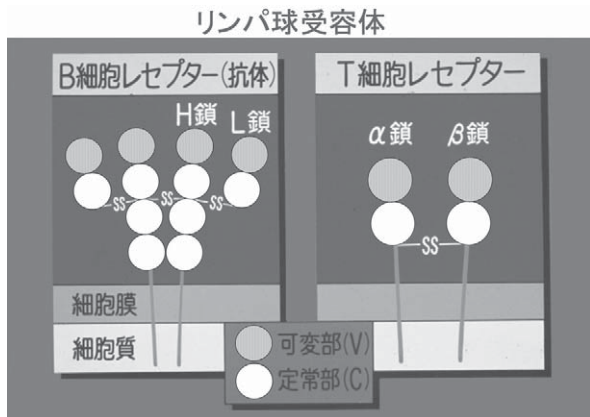


図2 T細胞とB細胞の抗原受容体

110個のアミノ酸からなるドメイン（丸い玉）が数個連なって受容体を構成する。先端のドメインは可変部と呼び、アミノ酸配列が受容体で異なる。この部位で抗原と結合する。

抗体分子は北里が発見したのですが、それは細胞上のいわゆるアンテナ、受容体として存在する。エールリッヒが間違っていた所は唯1カ所で、1個のリンパ球上に無数のいろいろな種類の受容体が存在することを想像したのですが、実際は、1個の細胞表面にはたった1種類の受容体しか発現していない。しかし免疫系は、いろんなものに対して反応できるわけですから、われわれの身体の中には1種類の受容体を持ったリンパ球がものすごくたくさんいるということが後でわかりました。

リンパ球は1970年代になって初めて明らかになってきますが、リンパ球がどういうものであるのかビデオで見てみたいと思います。これは私が大学院生のときにつくったビデオです。リンパ球は、決して丸くはなくて、常に動いていて、細胞膜の一部がのびて、手を出しているように見えます。リンパ球は実に美しい細胞です。この細胞は、いま皆さんの体の中で活躍しているわけです。

リンパ球の細胞膜表面には異物を見分ける受容体があり、この受容体遺伝子の発現の仕組みは利根川進によって明らかにされました。

リンパ球受容体は大別して2種類あります（図2）。それは、2種類のリンパ球がありそれぞれ別の受容体を発現しているからです。

それがT細胞とB細胞です。2種類の受容体は基本的に良く似ていて、110個のアミノ酸からなるドメインが串刺し団子のように連なったものが基本型です。この緑色になっている先端のドメインが異物と直接結合して認識する部分になっています。T細胞は主にウイルス感染した細胞とかがん細胞をやっつける働きを持つリンパ球ですが、抗体をつくるB細胞の細胞表面には、将来これが細胞膜から取れて可溶性の抗体分子として血中を流れていくことになるものが受容体として機能しています。先端の丸い部分は、受容体が認識する

抗原の種類によってアミノ酸配列が異なりますので、これを可変部と称します。この可変部分で異物と結合して認識するというわけです。

この受容体が作られる仕組みを解明したのが、利根川進です。結論から先に言うと、受容体の先端部分、抗原を認識する丸い部分は1個の遺伝子から支配されているのではなくて、複数の遺伝子断片の寄せ集めによって出来上がっているというものでした（図3）。常識では、子供で作られる全ての分子は母方

リンパ球抗原受容体遺伝子再構成

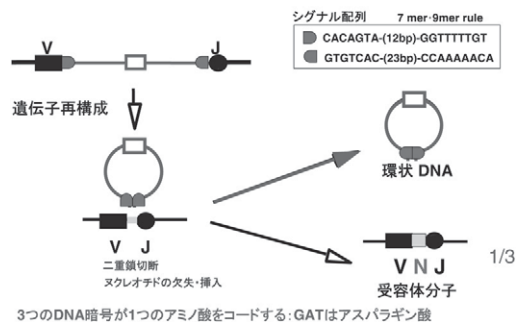


図3 リンパ球受容体遺伝子再構成

ゲノム上には受容体遺伝子の部品だけが存在する。受容体遺伝子断片（VやJ）はクラスターとしてゲノム上の離れた位置にあるが、細胞がリンパ球になるように運命付けられると受容体遺伝子断片がランダムに選ばれ、一つの完成した受容体遺伝子を作る。その際、介在するゲノムは切り出され環状DNAとなり、残りのDNAはランダムに塩基が挿入されるN領域を形成し、受容体遺伝子を構成する。

と父方の遺伝子を、そのまま受け継いでどちらかの遺伝子暗号を青写真にして作られる。しかし、免疫受容体の場合は親から受け継ぐのは遺伝子の断片だけで、細胞がリンパ球に分化することが決定されてはじめて、受容体遺伝子断片の再構成が起こり、さらに受容体遺伝子配列の一部を自前で作り、一つの完成品が出来上がるのです。

今ここに、一つの完成した受容体遺伝子がありますが、これは二つの遺伝子断片によって作られています。その二つの遺伝子断片は、われわれの染色体の中では、それぞれ別々のところに遺伝子断片のクラスター、集合体として存在し、そこには似通った遺伝子断片の配列がたくさんあります。この細胞がリンパ球になると決定づけられたときに、この中からランダムにそれぞれの断片が選ばれて一つのを構成するということがわかりました。この遺伝子機構を遺伝子再構成といいます。

こういう遺伝子機構は、実はリンパ球受容体、あるいは抗体をつくることにしか使われていない。だから免疫の固有の仕組みであると考えています。いまでもあなた方の体の中でリンパ球が出てきていますが、あなた方の身体の中で遺伝子再構成が起こっているということです。

漫画で描いてみると、遺伝子の断片が二つ、異なる遺伝子断片のクラスターの中からランダムに一つずつ選ばれて、近寄ってくると、二つの遺伝子断片近傍には糊代配列があって、それぞれが糊代を介して結合することで、二つの遺伝子断片の間にあるDNAはループ状になり、酵素がそのループの根元を切断します。すると、ループ状のDNA部分は環状のDNAとなって染色体から切り出されます。元のDNAは切断されたまま残りますが、すぐに、近傍にあるDNAを構成している構成要素、これを塩基といいます。塩基をランダムに、その切断面を埋めて修復すると二つの遺伝子断片からなる一つの受容体ができます。この青写真もなく塩基を埋める仕組みのために、予想もできない配列を生み出すメカ

ニズムとなったのです。すなわち、免疫系が地球上に存在しない異物にも反応できる受容体を生み出す仕組みです。こんな不思議な受容体遺伝子をつくる仕組みというのは免疫系だけであって、ほかの遺伝子はこういうことにはなっていません。

実際に、現在地球上に存在していない物質に対してでも、われわれの免疫系は、これと反応する受容体を持つリンパ球を用意している。たとえばこれから1万年後に新しく出るウイルスに対して、現在のわれわれは用意しているということです。こんなすばらしい生命の仕組みというものはないですね。それは親から受け継いだ遺伝子をそのまま使っても、どこかで破綻が来ます。とくに感染に対応する場合には未知のものに対応することが必要です。いろんな仕組みも、最初はすばらしい仕組みだと思っけれども、しばらくたつとほころびがきます。しかし、免疫に限ってはそういうことが起こらないということをこの遺伝子再構成の仕組みは言っている。

これは利根川が発見した遺伝子再構成の写真です(図4)。リンパ球になることが決定されると受容体遺伝子断片が再構成されて、中間にあるDNA部分の遺伝子が欠損してしまい、免疫受容体を使用しないために遺伝子再構成を起こしていない脳とか肝臓の細胞にある同じ遺伝子を指標にDNAの長さを比較

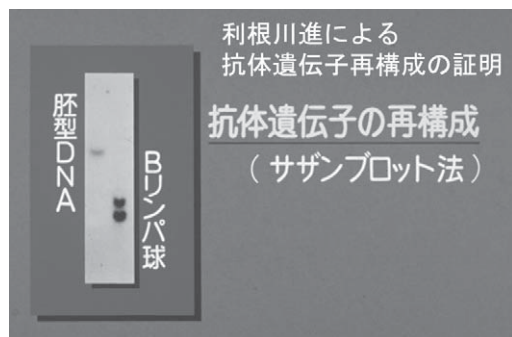


図4 遺伝子再構成の証明

ゲノム上の抗体遺伝子を検出するアイソトープ標識したプローブを作用させて、リンパ球と肝臓の細胞DNAと比較すると、リンパ球DNAはすでに再構成が起こっているため、DNA自身が短くなっていた。肝細胞はリンパ球受容体を作らないので、遺伝子再構成はおこらない。

T細胞およびB細胞抗原受容体(抗体)遺伝子の多様性

	抗体・B細胞受容体		T細胞受容体	
	H鎖	L鎖	α鎖	β鎖
V	1000	250	100	25
D	10	0	0	2
J	4	4	80	12
N	2.5×10^3	0	8×10^4	2×10^4
多様性	10^{11}		10^{15}	

図5 遺伝子再構成の結果創出される受容体の多様性
受容体は2本鎖からなるため、それぞれの遺伝子断片の数の組み合わせおよびN領域における塩基挿入によって作られるアミノ酸配列の違いが大きな多様性を生む。

すると、短くなっているということを見つけたわけですね。すなわち、遺伝子再構成の証拠写真です。

免疫はいったいどのくらいの異物を認識できるかという、兆のオーダーです(図5)。われわれは乳類の遺伝子の数は二万数千しかありません。ほとんどが親から引き継いだ遺伝子をそのまま子どもに伝えます。免疫だけはそうではないのです。免疫系受容体遺伝子だけは皆さんがリンパ球をつくるときに自前でつくっているのです。その受容体の多様性に関して、VとJの2つの遺伝子断片の間にランダムに埋まる塩基配列の長さから計算して、最大数10万個の多様性が出ると言われていました。受容体はα鎖とβ鎖という2本の鎖からできているので、その掛け算をすると、T細胞の受容体の場合には 10^{15} 、抗体の場合には 10^{11} 個のレパートリー、多様性ができることになります。これだけたくさんの受容体ができれば、ちょっとやそっとのことでは驚きません。しかもそれは青写真がなくランダムにできるわけですから、未知のものに対して十分に対応ができるわけです。

1987年に利根川先生がMITに赴任した直後にノーベル賞を受賞されるわけですが、ノーベル賞を受賞のときの記者会見の写真をご本人からいただきました。ノーベル賞をもらう前、遺伝子再構成を発見したころは50キロ台のガラガラにやせた人だった。利根川先生がノーベル賞をもらった仕事は、ロシュとい

う製薬会社が100%お金を出して、自由に基礎研究ができたパーゼル研究所で行なわれました。当時の所長であったニールス・ヤーネが、この方もノーベル賞をもらった人ですが、受賞に際して利根川先生に電報をくれました。その文面には「You accomplished what Kitazato started」と書かれてありました。「北里が発見したことをあなたが最終的に完成した」というメッセージの電報を、利根川先生はヤーネからももらったそうです。

利根川先生がパーゼル研究所で研究するためにヤーネから面接を受けました。利根川先生はもともと免疫の学者ではなく分子生物学者だったので、免疫のことはまったく知らないと言っていい。最初のインタビューで、ヤーネが、お前は日本から来たんだから、キタザトを知っているだろうと言ったら、北里という名前は知っているけれども、彼がどんなことをしたか知りませんと正直に答えたそうです。電報の文面には「その北里柴三郎が発見した抗体の多様性がどのようにして出てくるかというメカニズムをお前はよくやり遂げたね」というねぎらいの言葉と、北里はベーリングと一緒に仕事をしていて、ベーリングはノーベル賞をもらったけれども、北里柴三郎は残念ながらもらえなかった、「北里が取れなかったノーベル賞を日本人のあなたが受賞した」という、この二つのメッセージがあると利根川先生は言っておられました。

こうしてみると、免疫は感染症からわれわれの体を守ってくれる仕組みである。しかも免疫システムは、われわれが想像もしないようなあらたに出現する異物に対してでも、そのレパートリーを用意している。なぜ1万年後までわれわれは生きないのに、1万年後を予想してレパートリーを用意しているのかという質問があるかもしれませんが、免疫系は未来に対して万全の備えをしている仕組みであり、そのおかげでわれわれはいろんな病原体に対応できると誰も思っていたんです。だから免疫システムというのは感染症を防御するためにあるんだと教科書でも教わっていた

わけです。

ところが、免疫系は必ずしも感染防御のためだけにあるのではない事実が明らかになりました。皆さんはキメラというのをご存じでしょうか。種類のまったく違うものが一つの個体になっているものを、キメラといいます。有名なキメラはスフィンクスです。顔は人間だけれども、胴体はライオンですね。ここに登場したのはニワトリとウズラのキメラです。おそばの上に乗っている小さい卵がウズラで、毎朝目玉焼きにするのがニワトリの卵で大きさは数倍違いますが、発生直後の胎児のサイズはほぼ同じです。ニコール・ル・デュアランという発生学者は、ウズラの羽が生えてくる神経管の部分を取って、ニワトリの同じ部位に交換移植をしました。発生の初期にこういうことをやれば、世にも不思議なニワトリが生まれます。白色レグホンでありながら、羽はウズラの羽色を持ったキメラです。まことに美しく、黒のつややかな、現存しないニワトリです。

このニワトリウズラキメラは50日ぐらいまでは普通に生きますが50日を過ぎる頃、このように指だけではなくて足の麻痺も起こり、羽も麻痺して垂れています。すなわち、拒絶反応が起こったのです。50日間は正常に生きたにもかかわらず、50日目ぐらいになると免疫反応が起こって、ニワトリの免疫系が移植したウズラの神経管の部分攻撃した。あそこに植えたのは自分ではないということを知り、ニワトリの免疫系がウズラを排除したわけです。

いったいどの臓器で、自分であるのか自分でないのかを免疫システムに教えているか。これは最大のクエスチョンですが、どのようにして免疫細胞が自己と非自己を区別しているのかわかりました。それは、胸腺という臓器です。皆さんぐらになると胸腺はほとんどない。ちゃんと胸腺が美しく形を成しているのは

20代ぐらいまでで、年を取ってくると脂肪化してしまう。胸腺はちょうど甲状腺の下、心臓の上にあります。フランスではこれを食材として利用し、リ・ド・ボーという子牛の胸腺の料理です。召し上がった経験のある方も多いのではないのでしょうか。

リンパ球の母親は骨髄にあります。長管骨とって、手足の長い骨の中にリンパ球幹細胞がいますが、この幹細胞が胸腺へ行くと、はじめてリンパ球がつくれます(図6)。この時点で、先ほど説明した受容体遺伝子再構成が起こります。 10^{15} 個のレパートリーは胸腺の中でできるのです。

受容体遺伝子は、青写真のないランダムな組み合わせとランダムな塩基の挿入で作られるので、受容体の大部分は残念ながら自分と反応することになります。自分と反応するリンパ球が、胸腺を出て行くと、それらが自分を攻撃して自己免疫病という病気になる。しかし、自分と反応するリンパ球は全て胸腺の中で殺され、胸腺から出ることはありません。自分と反応しなかったリンパ球、すなわち自分以外と反応するリンパ球だけで免疫系を作るのです。ですから免疫系が外来異物と反応し、自分を攻撃しないのはこの仕組みのためです。岸本先生が後でお話しになる関節リウマチは自己免疫病の一つですが、自分と反応

どのようにして免疫細胞は自己と他己を区別しているか

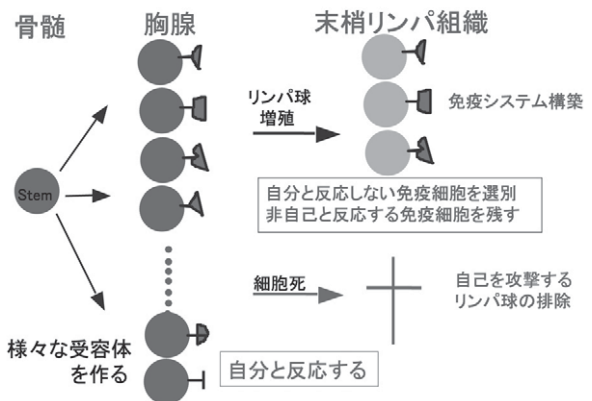


図6 免疫システムが自己・非自己を識別するメカニズム
自分と反応するリンパ球は胸腺内で殺され、自分と反応しない非自己と反応するリンパ球が免疫系を構築する。

免疫細胞が病原体を撃退するためには仲間を増やす必要がある

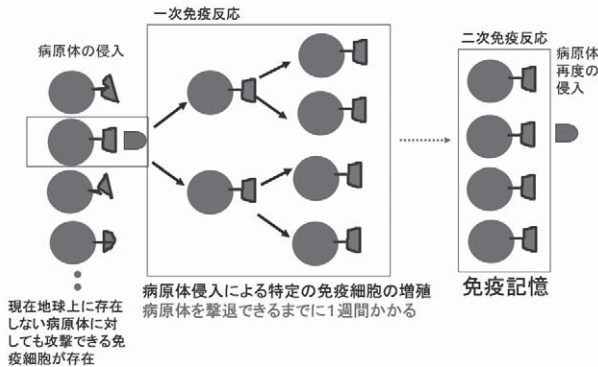


図7 クローン選択説

免疫系には無数の種類の未知の異物と反応できる受容体を持つリンパ球が存在するが、免疫反応を起すためには同じ受容体を持っている仲間を増やす必要がある。2度なしは、一旦増えたリンパ球がそのまま残るので、2度目以降は即座に反応できる。これを免疫記憶と言う。

するリンパ球を排除できなくなった場合に起こります。だから胸腺はきわめて重要な臓器ということになります。

免疫系には 10^{15} 種類のリンパ球が存在する。例えば、インフルエンザに感染すると、インフルエンザと反応する受容体を持つリンパ球は存在していても、たった1個程度しか存在しないので、インフルエンザと戦えない。われわれの免疫系がシステムとして機能するためには、1個のインフルエンザと反応する受容体を持つリンパ球が仲間を増やす必要がある(図7)。だからウイルスの増殖とリンパ球の増殖のスピードの戦いになります。ウイルスの増殖のスピードのほうが速いと、どんな立派な免疫系を持っていても、免疫が追いつかないから、残念なことになってしまう。あるいは病原体にたくさん感染してしまったような場合には、リンパ球は増殖していくのがとても間に合いません。そうするとわれわれは感染症で死んでしまうということになります。リンパ球が増えて、病原体と戦うことができるためには、どのくらいの期間が必要か、それは1週間ぐらいです。そうすると増えた仲間のリンパ球がウイルス感染細胞を排除できる。

病原体を撃退できた場合は、すでに同じ受

容体を持ったリンパ球がたくさん増えているので、同じウイルスが再び感染しても、われわれの免疫システムはあっという間に撃退することができる。これを免疫記憶、二度なしといいます。北里柴三郎が抗体を発見したときも、加熱して毒性を失った毒素をワクチンとしてあらかじめ注射することによって、毒素と反応するリンパ球を増やしておく、あとで毒素が注射されてもすかさず抗体が出来て毒素を中和してくれるわけです。ワクチンを注射することが、いかに重要かわかります。

さて、免疫仕組みはこのへんにして、応用問題に行きたいと思います。

免疫系は病原体から体を守るための仕組みであるとわれわれは理解していたけれども、ニワトリとウズラキメラの実験から、実は自分以外の非自己を認識して排除するための仕組みであって、感染症というのは病原体が非自己だから、たまたま非自己を排除するために存在していた仕組みが、病原体だからといってこれを排除したにすぎない。

ところで、がんは非自己なのか自己なのかということです。自分から作られていますから、がんも自己ですが、正常な細胞が持っていないような物質を発現している。そういう意味では、非自己を発現している自分の細胞であるということで、当然、がんは免疫で治すことが可能ではないか、と考えられるようになりました。

色々な取り組みがなされています。最も有望な取り組みの一つが免疫細胞療法です。これは患者から免疫細胞を採り出し、がん細胞が発現している非自己になった部分の抗原と一緒に試験管の中で培養する。しばらく培養すると、がんを攻撃するキラー細胞ができる。これを患者に戻してやれば、キラー細胞ががんを攻撃し、がんが小さくなる。リンパ球も本人のものですから、元へ戻しても移植の拒絶反応も起こらないし、自分のリンパ球をい

ったん体外へ出して活性化して戻す方法です。銀行にお金を預けて利子付きで戻ってくるようなもので、患者にとっていいわけです。

1980年代、熊本大学に石川先生という方がおられて、上顎がんの免疫細胞療法をやりました。この写真は上顎部分を下から上を見たCTの写真です。ここは喉の部分で、こちらが副鼻腔で、頭を軽くするために骨の中が空洞になっている。この空洞の表面は粘膜で覆われていますが、この粘膜から出たのが上顎がんです。右側は空洞いっぱいになるまでがんが育っています。

先ほどの免疫細胞療法を行いました。1×10⁹個の細胞を10回ほど投与しました。そうするとご覧のように、同じ患者さんですが、あんな大きかった腫瘍が消えて小さくなる。がん自体は少し残っていますが、蓄膿症の手術と同じような軽度の手術でがんを治療することができるということがわかりました。たまたま上顎という非常に限られた部分にあって、がんの中でも比較のおとなしいがんであるために、こういう治療法ができる。特にウイルス感染によって起こってくるようながんに対しては、免疫療法がよく効きます。

これは治療後のがん組織ですが、がん細胞はほとんど消えていて、がん細胞があった部分にリンパ球が浸潤しています。ここは全体ががんだったわけで、免疫細胞療法をやることによって、がんを小さくして手術することができる。目的に叶っています。上顎がんが悲劇なのは、顔の裏側に出来ることです。手術すると、顔を取らなければいけない。上顎のすぐ上は目ですね。だから腫瘍が大きくなると、場合によっては目も取らなければいけない。手術して治っても、フランケンシュタインみたいな傷が残る。あるいは顔を取ってしまうので、プラスチックで人工的な顔をはめ込まなければならな

くなる。場合によっては、顔半分がプラスチックになることもある。そういう意味で、上顎がんの様な場合免疫細胞治療法は、QOLを考えると、きわめて有望な治療法であることを示しています。

免疫系ががんを攻撃するメカニズムは、すでに良くわかっています(図8)。がんを攻撃するリンパ球、がんと戦う免疫細胞群は、NK細胞とかキラーT細胞です。これらのリンパ球はがん細胞に対して自殺を促す分子を放出して、がんを殺す。自殺分子が作動すると、がん細胞は、時間をかけて死ぬ。だからがん免疫治療はゆっくりした時間のかかるものです。がんと戦う免疫細胞群として有望選手が現れました。いまから20年以上前にわれわれが発見したNKT細胞です。われわれは、その後、NKT細胞を活性化する物質も発見しました。このNKT細胞を活性化する物質を注射すると、最初にNKT細胞が刺激され、さらに引き続いてがんと戦う免疫細胞群であるNK細胞とかキラーT細胞を活性化して、さらに強力な抗がん作用が出るのが判りました。本日は、NKT細胞を標的にしたがん免疫細胞療法のお話をしてみたいと思います。

NKT細胞を活性化する前と活性化した後にがんに対する作用は30倍ぐらい増強されます。がんと戦う免疫細胞群である、特定のがんに対するキラーT細胞の数が増えるのです。

がんを攻撃する免疫メカニズム

しかし、がん患者体内では機能していない

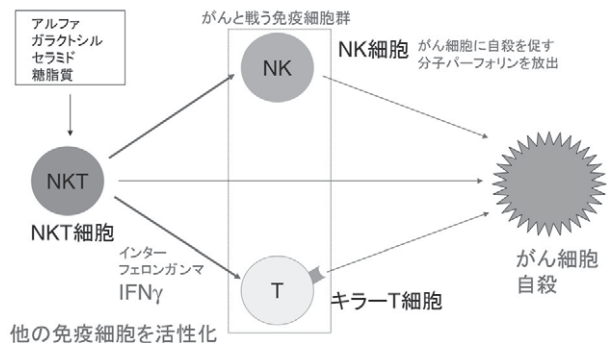


図8 NKT細胞の玉突き活性化機序

NKT細胞を活性化するとNK細胞やキラーT細胞を活性化して、がん細胞を自殺に追い込む。

したがってNKT細胞治療法は、がんだけではなく、いろいろなワクチンに利用されようとしています。一方で、非特異的にリンパ球を増やして、戻して、がん治療をする“免疫細胞療法”がありますが、決してある特異的ながんを認識する受容体を持ったリンパ球を増やしているわけではないので、リンパ球が100倍に増えても、特定のがんを攻撃する細胞は100個にしか増えない。いくら“枯れ木も山のにぎわい”リンパ球を増やしても意味がない。そういう意味では、がん免疫療法では特異的な免疫療法がきわめて重要ということになります。

NKT細胞は、普通のリンパ球、キラーT細胞などに比べて、直径がちょっと大きめです。NKT細胞は、がん免疫反応のチアリーダーの役割を担い、他のがんを攻撃する細胞群を活性化する働きがあると言いましたが、この細胞自身でもがんを殺す能力があります。アルファガラクトシルセラミドという糖脂質はNKT細胞を特異的に活性化できる物質ですが、これを用いることによって、生体内のNKT細胞を活性化し、それに続いて玉突き方式でがん反応するキラーT細胞を増やすことができます。

リンパ球ががん細胞を殺す場面を、映画でお見せしたいと思います。小さい丸がリンパ球で、一方、大きい細胞が、いかにも憎々しい顔をしています。がん細胞です。がん細胞がリンパ球の攻撃を受けて死んでいくところのビデオです。しばらく時間が経つにつれて、がん細胞はどんどん死んでいきます。いつ自殺分子を出しているのかは速く見えませんが、がん細胞がのたうち回って、苦しくて、もがいているような像です。これは、自殺分子が働くと、細胞骨格が断列され、細胞全体が不規則に、勝手に動きだすので、こう

NKT細胞がん免疫治療

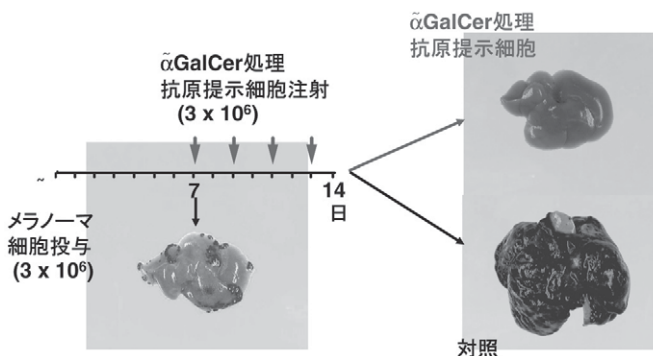


図9 NKT細胞によるがん免疫治療

マウスの実験。黒色種をマウスに投与すると1週間後肝臓に転移が起こる。直径1mm位のがんができた状態から治療を開始。生体内のNKT細胞を活性化するために、活性化材（アルファガラクトシルセラミド：キリン研究所提供）を取り込ませた免疫細胞を投与すると1週間でがんが消失。

いうふうに見えるんです。こういうビデオを見た後では、われわれの免疫システムというのはいかに心強いものであるかが実感されると思います。ほとんどのがん細胞がこういうふうになって死んでいくわけです。

これはマウスのがん治療実験です（図9）。すでに肝臓にがん転移が起こっている状態のマウスに、生体内のNKT細胞を活性化すると、1週間でがんが完全に消えてなくなる。治療せず、放っておくと肝臓全体にがんが広がりますから、NKT細胞療法の効果がきわめて強いことが判ります。

マウスの治療実験で期待できる効果が得られましたので、NKT細胞療法を肺がん患者に試してみることにしました。未だ治療法として確立されていないものを患者さんの協力のもとに行う研究を、トランスレーショナルリサーチと言います。まだこれは薬ではないので、国の研究費のサポートを得て、患者さんご自身の意思で参加を希望され、協力していただける場合には、この試験を行うことができるわけです。ただ、この臨床試験を行う場合には、米国では食品医薬品局の基準に基づいて行ないますが、日本では遅れていて基準がないので、米国の基準に倣ってやることにしています。米国の基準では、人体に投与

する場合には、GMPとって、つくったものの中に細菌の感染とか毒素、トキシンなどがないということを証明した物質を使用しなければいけないことになっています。現在NKT細胞療法は、理化学研究所と千葉大学と一緒にやっていますが、世界ではロックフェラー大学と、オーストラリアのクイーンズランド病院でやっています。

方法は、がん患者の血液を採ってきて、それを試験管の中で培養します。培養時にNKT細胞を活性化する物質を作用させて、それを取り込ませ、それを静脈注射で患者体内に戻す。そうすると患者体の中にあるNKT細胞を活性化して、さらにがんと戦う免疫細胞群であるNK細胞とかキラーT細胞が活性化され、肺がん細胞を全体的に攻撃するというストーリーです。

なぜ肺がんの患者さんを選んだか。その理由の一つは、ヒトの肺組織にはNKT細胞が多いことです。グラムあたりで比較してみると、ヒトはマウスよりも多くのNKT細胞がある。もっと重要なのは、ヒトの肺がんの組織の中にNKT細胞が集まっている。だから効果が非常に期待できるということになります。

NKT細胞療法は外来で行うことができる治療です。最初、患者から免疫細胞を大量に採取するための血球採取装置、アフレーションという機器に患者血管をつなぎ、機器と患者との間を循環させます。そうすると数時間で体の中のリンパ球、免疫細胞はこの機器の中にたまって、血清成分だけが体の中に戻ってくる。もちろん赤血球などもちゃんと体の中に戻りますから、さほどの支障はありません。採取した細胞にNKT細胞を活性化する物質を加えて培養を続けます。これは実際に作業しているところで、まるで宇宙船の防護服みたいな服を着て、細菌が入らないようにして作業をするわけです。また、作業手順も厳しく制限されているので、申請したプロトコルどおりにしかできない。だから、ついでに私にもやってくれませんかと言われます

が、適応基準を満たさないもの、プロトコルに書いてあるもの以外はやってはいけないということになっています。病院の体制もきわめて厳重で、担当する医者だけでなく、細胞を調整する先生、あるいは看護師さんもりサーチナース、データを管理するデータマネージャーというように役割分担した幾人もの集団が一丸となってやります。

肺がんを対象として選んだ理由は、肺がんの手術後、約75%に再発があります。このことは、肺がんががんの中でトップを占める原因の一つです。そのうちの約50%は肺に再発します。それから、NKT細胞が肺に多いために肺がん患者を対象に選びました。NKT細胞を活性化する物質を、免疫細胞の一つである樹状細胞に取り込ませて、患者の静脈に投与する臨床試験を行ないました。繰り返しますが、これは治療法としては確立されておらず、言い方を換えると、患者さんが協力して行う一種の人体実験です。

最初に、この方法が安全かどうかを確認します。われわれの設定は、いったいどのくらいの細胞を入れれば、安全でしかも治療効果があるか、が一番重要なことですので、5千万個、2.5億個、10億個という細胞を投与する群を設定し、それぞれ平均3人ずつの患者に投与しました。これを第1相臨床試験といいます。

安全性を確認する第1相臨床試験に11名協力していただきました。この方々の協力がなかったら、この仕事はできない。平均年齢が69歳です。男性が8名で、女性が3名。がんの種類に関しては、4種類のがん、腺がん、扁平上皮がん、小細胞がん、大細胞がんが肺に出来ますが、一番多いのが腺がんです。だからエントリーの患者さんも腺がんが比較的多いことになります。対象者は、すべての既存の治療が効かなかった場合、あるいは既存の治療を拒否された小細胞肺がん以外の方にNKT細胞療法を行ないました。だから大部分が再発で、外科手術、放射線療法、化学療法をやった方々です。

第1相臨床試験:抗腫瘍効果の判定

投与レベル	患者番号	年齢/性別	がん部位	抗腫瘍効果 (治療後4週)	
I	001	65/ F	肺	SD	
	002	63/ M	肺	PD	
	003	68/ M	肺	PD	
	004	73/ M	肺, 骨	PD	中止
	005	62/ M	肺, 肋膜	PD	中止
II	006	65/ M	肺, 脳, 骨	PD	
	007	78/ M	肺	SD	
	008	67/ M	肺	SD	
III	009	61/ M	肺, 骨, 副腎	SD	
	010	66/ F	肺, 肋膜	SD	
	011	74/ F	肺, 肋膜	SD	

SD:不変、PD:進行性

図10 NKT細胞がん免疫療法の第1相臨床試験

3段階の細胞数を用いて肺がん患者を対象に臨床試験を行った。第一目標である安全性に関しては問題なく、第二目標である治療4週間後の抗腫瘍効果は投与量に比例している。

結果はまず安全性が担保されたこと、副作用がほとんどない。ここに重症度が書いてあります。2ぐらいまではきわめて安全と言うことです。頭痛がしたり、顔がちょっと赤くなったり、全身倦怠感があったりしますが、グレード2以上の有害事象がないということは、まったく安全だということを意味している。

治療後4週後の抗腫瘍効果をまとめたものです(図10)。投与する細胞数が少ない群はがんが進行した症例(PD, progressive disease)が殆どでしたが、投与する細胞数がふえるに従って、がんのサイズが変わらなかった症例(SD, stable disease)が多くなりました。少ない細胞数を投与した場合、あるいは何も治療しなかった場合には4週間経つとほぼ絶望的にがんが増殖する。だから投与する細胞数が多いほど、効果が期待できることを示しています。第1相臨床試験は安全性を確認するためのものなので、抗腫瘍効果を判定するために、次の第II相臨床試験に進みました。

抗腫瘍効果を確認するための第II相臨床試験は二つのプロトコルで行っています。一

つはがん患者の対象が、手術不能の進行症例、これは第1相臨床試験でやったのと同じプロトコルですが、10億個を投与しました。第2のプロトコルは、肺がん手術を受けた直後の患者にこの方法を行うというもので、登録数はそれぞれ20例です。この第2相臨床試験はそれぞれ12例まで終了していて、あと目的達成までには8症例づつ残っているわけですが、来年春ぐらいまでには全部終了する予定になっています。

NKT細胞は、NK細胞やキラーT細胞を活性化しますが、それらの細胞が活性化によって出す分子、インターフェロン γ が、NKT細胞療法の効果判定の指標になります。インターフェロン γ を経時的に追いかけると、どのくらい効果が持続しているかの目安になります。もう一つの指標は、NK/NKT細胞の数が増えるかどうかです。赤い線はNK/NKT細胞の数ですが、治療しても相当の長い間にわたってNK/NKT細胞の数が増える、インターフェロン γ を産生している細胞も治療をやめてもずっと続いて検出できることがわかりました。

初回の治療のみで3年経過している人がい

ます。2004年1月に開始し、いまでもご健在です。肺を包んでいる膜、肋膜に転移がありますが、大きさが変わっていない。通常、肋膜にがんの転移が出ると、あっという間にがん性胸水がたまる。胸水がたまってくると、呼吸ができなくなってしまうわけですが、NKT細胞療法を施したあとは胸水貯留は見られません。それから肺実質に大きな腫瘍がありますが、この腫瘍の大きさも不変で、さらに転移も再発もないということで、NKT細胞療法が効果ある治療法として期待できるのではないかと考えています。

もちろん全部の患者さんの第2相臨床試験が終了していないので、NKT細胞療法が本当に妥当なものかどうかは結論が出ません。ただ、この治療法をやってNK細胞およびNKT細胞が増加した群は50%に見られました。残りの50%は細胞数の増加は著明に見られていませんが、その場合でもインターフェロン γ の産生は、治療が終了したあとでも長期にわたって起こっています。インターフェロン γ の産生が起こっているのは約90%の患者さんで見られています。

平均生存期間を計算してみました。治療集団の50%が死亡しないと正確な数値は出ないので、あくまでも計算上のことですが、化学療法等の通常の治療では4.6カ月ぐらいしか平均生存期間はありません。しかし、このNKT細胞療法では、約19カ月以上ということでした。このように免疫細胞療法はこれまでになく期待が持てる治療法として発展して行くことを望んでいます。

ちょうど時間になりました。今日は、免疫の仕組みと、免疫細胞がどのようにしてがんを退治するのか、その方法と原理は何かをお話ししました。最後に、まだ治療法として認められていませんが、NKT細胞療法の現状についてお話し申し上げました。ご清聴ありがとうございました。