

Cell Delivery Systemによる 癌免疫療法の最適化



大阪大学大学院 薬学研究科 薬剤学分野 教授

中川 晋作

講演2では、大阪大学大学院薬学研究科の中川晋作教授に、Cell Delivery Systemによる癌免疫療法の最適化についてお話しいただいた。

中川教授は、我々が持っている免疫力で癌を抑え込んでいく癌免疫療法の仕組みと利点を説明した上で、どういう細胞医薬に仕上げれば効果的な癌免疫が誘導されるかを動物実験の結果などにに基づき解説。免疫療法で投与する細胞を薬として捉えれば、その細胞をつくりあげることは薬剤師が担当すべき領域ともなり得るとし、免疫療法の進展に伴う薬剤師の活動領域の広がりを示唆された。

東京会場／平成24年2月23日(木) 13:00～14:00 大阪会場／平成24年2月24日(金) 13:00～14:00

セル・デリバリー・システムとは

●薬物療法のDDS

本日は、「Cell Delivery Systemによる癌免疫療法の最適化」というテーマでお話しします。

癌免疫療法の前に、薬物療法のDrug Delivery System (DDS) について触れます。DDSとは、体

内の薬物分布を量的・空間的・時間的に制御し、それをコントロールする薬物の送達システムです。実際に多くの医薬品の中にこの技術が盛り込まれています。

一番身近なのは徐放化です。薬物の徐放を制御し、1日1回の服用で長く作用させるのもDDSの技術なのです。また、ターゲティングがあります。例えば、抗癌剤を服用すると髪の毛が抜けて

しまいます。抗癌剤が血流に乗って頭の前から足の先まで全身に分布し、髪の毛をつくる細胞にも悪影響を及ぼしてしまうからです。癌組織の増殖を抑える一方で、副作用もあるわけです。その抗癌剤を癌組織にだけ届けようというのがターゲティングです。副作用を軽減し、治療効果の向上をねらった技術です。

●化学合成品だけが薬ではない

これまでの医薬品は、低分子の有機化合物、つまり化学合成品が主流でしたが、化学合成品だけが薬かというところではありません。インスリン製剤やグロブリン、アルブミン製剤などのタンパク質も薬になります。最近の癌治療では、その癌に対する抗体、あるいはそれに関連した抗原を中和する抗体といった抗体薬が注目されています。

そして、遺伝子治療があります。日本では医薬品化されたものはありませんが、世界ではアデノウイルスベクターというウイルスを使い、遺伝子を生体内、あるいは細胞の中に入れる遺伝子治療が盛んに研究されています。つまり、タンパク質も遺伝子も薬になるのです。ウイルスも悪者のイメージがありますが、実際にはウイルスやウイルスの成分を抽出してワクチン抗原として投与しています。ウイルスも医薬品化されているのです。

さらに、細胞も薬になっています。例えば、交通事故にあって出血多量で病院へ運ばれた場合、輸血という形で赤血球が投与されます。この赤血球は細胞なのです。

私が考えている薬とは、人の病態を改善するため、あるいは人の病気を予防するために投与するものです。熱が出ると熱を下げるために解熱剤を投与します。その意味で、交通事故の出血多量による貧血状態を改善するための赤血球という細胞は、薬として投与していることになるのです。

●細胞を薬として投与

我々は、細胞を使った治療のことを「細胞療法」と呼んでいます。この中には、再生医療や免疫療法があります。タンパク質や遺伝子、ウイルス、細胞などの特殊な物質を薬として使うに当たって

も、DDSは治療の基本的な考え方となります。すなわち、これらタンパク質や遺伝子、ウイルス、細胞を、必要なときに、必要な場所へ、必要な量だけ送り込む。そのことで副作用を少なくし、効果を上げようというのがDDSの考え方なのです。

この細胞を薬として考えた場合の「Drug Delivery System」は、「Cell Delivery System」と呼べるのではないかと考えています。そのことをテーマに話を進めていきます。

癌の免疫療法とは

●癌免疫療法に携わる細胞

まず、癌の免疫療法について説明します。

日本人の死因の一位を占めている癌の治療方法としては、現在、外科療法、化学療法、放射線療法が主流です。ところがこれらの治療法は、癌の転移とか再発癌への有効性に乏しく、あるいは重篤な副作用を生じるという問題があります。

それに対して癌免疫療法は、もともと我々が持っている免疫力で癌を抑えようという治療方法です。利点は、転移や再発癌への効果が期待でき、副作用の危険性が低いことです。

では、この癌免疫療法にはどのような免疫の細胞が携わっているのでしょうか。

まず生体に備わっている免疫系では、外からの異物に対する生体防御として樹状細胞(DC)やマクロファージといった抗原提示細胞群が存在します。この細胞群は異物を直接攻撃したり、破壊するのが主な役割ではありません。癌免疫であれば、癌細胞がどういう抗原を持っているかという情報を取り入れて処理を行う働きをします。つまり抗原提示細胞は、癌抗原の情報を他の免疫系の細胞に伝えるわけです。

癌免疫の場合には、CTLと呼ばれるT細胞に癌の抗原の情報を伝えることが重要なカギになってきます。抗原提示細胞が癌抗原の情報をT細胞に伝えると、T細胞はその抗原情報に基づいて癌を攻撃する能力を獲得します。そしてT細胞が血液中をグルグル回っているときに癌細胞に出会うと癌抗原を特異的に攻撃するのです。抗原提示細胞

は情報処理と指令を出す部隊、T細胞は攻撃の実行部隊といえます。

免疫は、外からの異物による攻撃を防御する機能として注目されてきましたが、異物は外からのウイルスや細菌だけではなく、自分の細胞が癌化した、自己由来の癌細胞に対しても、情報を得た免疫系のT細胞が攻撃することが分かってきました。

●癌免疫の全体像

では実際に、体の中でどういうことが起きているのでしょうか。我々の体の中では通常、正常な細胞が1日に何十個とっていいほど癌化しているといわれています。でも多くの人は癌になりません。免疫系の細胞がその癌化した細胞を見つけては攻撃し排除しているからです。つまり、我々の体は異常な細胞を自ら排除する、免疫という能力を持っているのです。

ところが、癌化した細胞が免疫系の監視機構から逃れて1個が2個、2個が4個、4個が8個と増え、免疫系の細胞が癌細胞を見つけたときに、癌細胞が増え過ぎてしまえば、免疫系の細胞が攻撃して癌細胞を排除する処理能力よりも癌細胞が増える能力の方が上回ってしまう。気づくと何かしこりがある。腫瘍ができてしまっているということになるわけです。

体の中で癌細胞ができると、様々な免疫系の細胞が攻撃して一部を殺します。その殺した癌細胞の断片を樹状細胞が取り込み、その後リンパ節へ遊走していきます。リンパ節に遊走してきた樹状細胞は、癌抗原の情報を細胞の表面に提示します。するとリンパ節の中でT細胞、中でもCTLと呼ばれるT細胞が、樹状細胞が提示した癌抗原の情報を認識して活性化します。活性化すると1個が2個、2個が4個と増えていって全身循環血へ出て行きます。そして、この癌抗原と同じ情報(抗原)を持っている細胞に出くわすと、T細胞はその細胞を攻撃し殺していくのです。そういうことが、我々の体の中で起こっています。

樹状細胞が癌抗原の情報を提示してT細胞を活性化し、T細胞が癌細胞を殺すというのであれば、

樹状細胞を薬と捉えることができるのではないのでしょうか。つまり、積極的に癌抗原の情報を与えた樹状細胞を薬として投与すれば、患者さんの体の中で樹状細胞がリンパ節へ行ってT細胞に癌抗原の情報を与え、その結果、T細胞が活性化して生体のどこかに潜んでいる癌細胞を殺していくのではないか、というのが癌免疫の全体像です。

●臨床での癌免疫療法の導入

臨床では、癌患者さんから前駆細胞を採り、それを試験管の中で樹状細胞に分化させます。分化させた樹状細胞に癌抗原の情報を入れてやるわけです。そしてこれをワクチンとして投与します。要するに、癌抗原の情報を持った樹状細胞を薬として患者さんに投与することが実際に行われているわけです。

では、実際どういう形で行われているのでしょうか。大きな原発癌は免疫治療よりも外科的手術で取ったほうが早いので、原発癌に対してはファーストチョイスとしては採用されていません。しかし、原発癌を手術で取り、転移があるかを調べた結果見つからなかったが、5年後に転移巣が見つかって癌が再発したという話をよく聞かれると思います。現在の技術では発見できないくらい小さな癌転移巣が存在していたのが原因です。

この小さな転移巣の癌を殺すために有効だと考えられるのが癌免疫療法なのです。患者さんの血液から前駆細胞を取り出して試験管内で樹状細胞に分化させ、その樹状細胞に患者さんの癌抗原の情報を与えて投与し、癌免疫を誘導させる療法です。投与した樹状細胞によって活性化されたT細胞が全身を巡ることで、小さな転移巣であっても見つけて攻撃できる。そういうことが臨床で実際に行われています。これは保険適用外なので、自己負担の治療になります。

癌免疫療法でのDDS分野の役割

●細胞に癌の情報を与える方法

このように癌免疫療法は、①前駆細胞の採取と樹状細胞への分化、②樹状細胞への抗原導入とワ

クチン機能の最適化、③癌抗原の情報を与えた樹状細胞の投与と有効性・安全性の評価、という流れになります。この過程はすべて医師が担当しています。①の患者さんから細胞を取ることは、当然医師にしかできません。③の患者さんに投与することも医療行為なので医師が行います。

しかし、投与している細胞は、薬として扱われているわけです。とすれば、薬としての細胞をつくりあげる、あるいは投与できる薬に仕上げるのは、医者役割というよりも薬剤師が担当すべき領域ではないかと私は思っています。

そこで、動物実験を通じて、どういう細胞医薬に仕上げれば効果的な癌免疫が誘導されるかについて話を進めていきます。

まず、取り出した細胞に癌抗原の情報を与える方法としては、癌抗原のペプチドを入れて癌の情報を与える方法、癌抗原タンパクを入れて癌の情報を与える方法、癌抗原をコードする遺伝子を入れて情報を与える方法などがあります。我々は遺伝子を入れて癌抗原の情報を与える方法を取りました。

細胞の中に遺伝子を導入する方法にもいくつかあります。代表的な方法としては、リポフェクション法、エレクトロポレーション法、ウイルスベクター法などがありますが、導入効率が最も高いのはアデノウイルスベクター法です。

ウイルスが細胞の中に入ると細胞内で増え、その細胞を殺して隣の細胞に感染するため、ウイルスは悪者のイメージがあります。しかし、ここで遺伝子を入れる道具として使うアデノウイルスベクターでは、細胞の中に遺伝子を入れることはできても、細胞内では増えず、悪さをしないように工夫したアデノウイルスを使うわけです。

しかし、優れた利点を備えている一方で欠点もあります。そのひとつが、免疫系の細胞への遺伝子導入効率が悪いことです。ですから、アデノウイルスベクターを使っても、免疫系の樹状細胞に対しては効率よく遺伝子を入れることができません。マックスでも30%なのです。それは、どうしてなのでしょう。



癌免疫療法について解説する中川教授

●いかに遺伝子を導入するか

アデノウイルスでは、まず細胞表面にあるCARと呼ばれる分子にアデノウイルスのファイバーが結合します。そのファイバーの根元にはペントンベースと呼ばれるタンパク質があり、このペントンベースが、細胞が持っているインテグリンと呼ばれる分子に結合します。その後、このウイルスはこのままクルッと細胞膜に包まれて細胞の中に取り込まれます。そして、その膜を破って細胞質に出てきて、遺伝子だけが核に運ばれ、遺伝子を発現するのです。

樹状細胞も同じようにアデノウイルスベクターがCARに結合してインテグリンに結合し、細胞の中に入れば、遺伝子が発現するはずですが、樹状細胞ではなかなか遺伝子を発現しません。それはなぜかという、CARがないからです。

マウスの樹状細胞とヒトの樹状細胞を採取して、PCRという方法でCARが発現しているかを調べました。すると、マウスもヒトも、樹状細胞にPCRでバンドが出てきません。つまり、CARがないということです。

その一方、インテグリンには $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ などがあり、種類は違いますが、樹状細胞はこのインテグリンを持っていることが分かりました。

それでは、アデノウイルスを使って、CARがない樹状細胞にどうやって遺伝子を入れてやればいいのかのでしょうか。最初に結合する肝心のCARがないのであれば、インテグリンに直接結合できるようにウイルスを変えてやれば、遺伝子は発現する

のではないかと考えたわけです。

そこで、ダイレクトにインテグリンに結合するよう、アデノウイルスの遺伝子を操作しました。インテグリンと結合できるRGDというアミノ酸配列をアデノウイルスのファイバーの先端に発現するように組み替えたのです。RGDというアミノ酸を入れたアデノウイルスは、ダイレクトにインテグリンに結合してくれるのではないかと考えたわけです。

そして、従来型のアデノウイルスとインテグリンにダイレクトに結合できるようにしたRGDタイプのアデノウイルスを用いてマウスの樹状細胞に遺伝子が導入できるかをFACSという方法で調べてみました。その結果、従来型のアデノウイルスでは遺伝子はほとんど発現しておらず、ポジティブな細胞は10%でした。それに対し、RGDタイプのアデノウイルスではポジティブな細胞は90%に上りました。つまり、インテグリンにダイレクトに結合するようになれば、アデノウイルスで樹状細胞にも遺伝子を入れることができたのです。

次に、ヒトの末梢血の細胞を樹状細胞に分化させて、アデノウイルスで遺伝子を入れられるかを調べました。従来型では遺伝子は導入できないのに対し、インテグリンにダイレクトに結合できるようにしたアデノウイルスベクターを使ったら、遺伝子を入れられることが分かりました。

●免疫したマウスでは癌の増殖を抑制

しかし、遺伝子を入れられればいいということではありません。目的は、樹状細胞に癌抗原の遺伝子を入れて発現させることで、樹状細胞の細胞表面上にその癌抗原の情報をきちんと提示させることです。それができかどうかを、先ほどのアデノウイルスを使い、樹状細胞に癌抗原のモデルとなる抗原遺伝子を入れてみました。この細胞が遺伝子を発現し、癌抗原の情報が細胞の表面に提示されていれば、CD8-OVAという細胞がこの抗原情報を受け取ってIL-2を分泌します。つまり、IL-2を分泌していれば、遺伝子発現により癌抗原の情報が細胞の表面に出ていることになるのです。

実際、インテグリンに直接結合できるようにし

たアデノウイルスを使うと、IL-2の産生が増え、癌抗原の情報をきちんとT細胞に伝えていることが分かりました。

次に、樹状細胞に癌抗原の遺伝子を入れれば、本当にその遺伝子情報に基づいて免疫が誘導されるのかを調べる必要があります。そこで、癌抗原の遺伝子を入れた樹状細胞をマウスに投与（免疫）し、樹状細胞に反応したと思われる細胞を採って、その細胞が癌細胞を殺すようになったかを調べました。

その結果、gp100という癌抗原の遺伝子を入れた樹状細胞を免疫したマウスでは、gp100を発現している癌細胞を殺すT細胞が増えていることが分かりました。

しかし、これは免疫反応が誘導されたことを試験管内で確認したに過ぎないので、本当に癌を抑制できるのかを直接調べてみました。樹状細胞をあらかじめ投与（免疫）しておいたマウスに癌を移植し、腫瘍の増殖をモニタリングしたのです。癌を殺すT細胞が誘導されていれば、移植した癌はT細胞に殺されて大きくならないはずですが、何も免疫していないマウスや癌抗原と無関係の遺伝子を入れた樹状細胞を投与（免疫）したマウスでは、移植した癌は大きくなっていきます。

この実験においても、癌抗原の遺伝子を樹状細胞に入れて免疫しておいたマウスでは、癌の増殖が抑えられている結果が得られました。癌免疫を誘導することにより、癌の増殖が抑えられることが分かったのです。

●癌免疫療法の効果を上げるには

この結果をヒトに当てはめて考えてみます。

患者さんから細胞を採ってきて、樹状細胞に分化させます。その後、癌抗原の情報を遺伝子で入れます。遺伝子で癌抗原の情報を入れた樹状細胞を薬として投与すると、患者さんの中でどういうことが起こるのでしょうか。投与された樹状細胞はリンパ節へ移動します。そしてリンパ節で、同じ癌の情報（癌抗原）を持った細胞を殺せという情報をT細胞に与えます。このT細胞が全身循環血に出て行って、癌を見つけて殺すことが起こるわ

けです。

この効果をもっと上げるには、どうすればいいのでしょうか。投与する樹状細胞は生きている細胞であり、寿命があります。投与されると同時にどんどん死んでいき、体の中で数が減っていきます。とすれば、この樹状細胞がなかなか死なないようにすればいいわけです。

もうひとつは、樹状細胞はリンパ節へ行って、そこでT細胞へ情報を与えるわけですから、多数の樹状細胞がリンパ節へ行くようにすればいいわけです。

要するに、抗癌剤は腫瘍へ行かないと効かないのと同じです。そのために製薬会社は、抗癌剤をできるだけ腫瘍へ行かせようとDDS研究に取り組んでいます。樹状細胞についても、より積極的にリンパ節へ到達できるようにすれば、効率よくT細胞を活性化できるのではないかと。以上の2つのアプローチを我々は考えました。

では、投与した樹状細胞をどのようにしてリンパ節へ行かせるようにすればいいのでしょうか。樹状細胞を皮下や皮内に投与すると所属リンパ節へ動いていきますが、それはリンパ節からCCL21というタンパク質が出ているからです。このCCL21は樹状細胞を呼び寄せるタンパク質で、樹状細胞はCCL21に引き寄せられてリンパ節へ移動していくわけです。樹状細胞がどのようにCCL21に反応しているかといえば、CCR7というレセプターを介しているのです。とすれば、CCL21に反応できるレセプター(CCR7)を樹状細胞にたくさん発現させれば、より敏感にCCL21に反応するのではないかと考えました。

CCL21はケモカインと呼ばれており、CCR7はそのレセプターです。ケモカインによって血液中のリンパ球が組織側へ移行するといわれています。つまり、血液を流れている様々なリンパ球が、組織から出てきたケモカインに反応して血管内皮に付き、血管内皮の隙間を抜けて組織側へ移行していきます。ケモカインには様々な種類があり、ケモカインとレセプターの関係も詳細に分かっています。

●レセプターで高まる効果

そこで我々は、アデノウイルスベクターを使って、リンパ節から出ているケモカイン(CCL21)に反応するCCR7というレセプターを樹状細胞に発現させることにしました。

次に、樹状細胞が本当にCCL21に引き寄せられるのかを試験管内で調べました。普通の樹状細胞やまったく関係のない遺伝子を入れた樹状細胞は少し動く程度でした。しかし、CCR7を積極的に発現させると、樹状細胞はより敏感にCCL21に反応してかなり動くようになったのです。このことで、樹状細胞がケモカインによって敏感に反応して遊走することが分かりました。

そこで、体内で本当に同じことが起こるのかを調べました。緑色に光る樹状細胞を投与し、投与した部位からリンパ節へどれだけ動いていったのか、リンパ節を取り出して蛍光顕微鏡で観察して数を数えました。その結果、ケモカインに反応するレセプターを入れた樹状細胞はかなりリンパ節へ動いていっていることが分かったのです。

それでは、たくさん動いていけば、それだけ効果が強く出るのでしょうか。先ほどと同じように樹状細胞を投与し、後で癌細胞を移植してその癌が大きくなるのかを見ました。その結果は、CCR7の遺伝子だけ入れて免疫した、つまり癌抗原の遺伝子が入っていない樹状細胞を免疫した群では、癌はどんどん大きくなっていきました。癌抗原の遺伝子だけを入れた樹状細胞を投与したものは、抗腫瘍効果が認められました。さらに癌抗原の遺伝子とCCR7の遺伝子の両方を入れた樹状細胞を投与した群では、その効果は、さらに強くなっていたのです。

このことから、投与した樹状細胞をより積極的にリンパ節へ行かせると、効果は強く出ることが明らかになりました。

●長生きさせることで高まる効果

もうひとつは、安定性の問題です。樹状細胞を投与しても、アポトーシスという細胞死によって細胞が死に、生き残った細胞だけがリンパ節へ移行します。またリンパ節へ行ってからも樹状細胞

は死んでいきます。その生き残った樹状細胞だけが、癌の情報をT細胞へ伝えるわけです。とすれば、できるだけ死なないう、長生きできるようにアポトーシスを抑制した樹状細胞にすれば、リンパ節へ行く細胞が増え、癌免疫も効率よく誘導できるのではないかと。そのために、どうやって死なないようにするのがポイントになります。

これも、分子生物学の進歩によって、なぜ死ぬのかが分かってきています。ミトコンドリアからチトクロームCという物質が出て、それがカスパーゼを活性化して細胞死が誘導されるのです。そしてこの一連の過程の中で、Bcl-xLというタンパク質がチトクロームCの遊離を抑制することも分かっています。

ですから、Bcl-xLを積極的に発現されることができれば、チトクロームCは出てきません。そうすればカスパーゼは活性化されず、カスパーゼが活性化しなければアポトーシスは起こりません。すなわち、その細胞は長生きするのではないかと。Bcl-xLの強力な変異体を遺伝子に入れてやれば、同じように長生きできると期待したわけです。この変異体はFNKといいます、これを用いて本当に長生きするのかを試験管内で実験しました。

まず、樹状細胞は、GM-CSFの存在下では試験管の中でも長生きします。GM-CSFがなければ樹状細胞は死んでしまうのですが、GM-CSFを抜いた状況の中でもFNKの遺伝子を入れておくと死にくくなっていることが分かりました。

次に、樹状細胞が長く生きれば本当に効果が強く出るのかを、同じように動物実験で確認しました。具体的には、樹状細胞に癌の情報の遺伝子と、死なないように抗アポトーシス活性を有するFNKの遺伝子の両方を入れておきました。すると、抗腫瘍効果が強くなったのです。樹状細胞を死にくくすることによって生体内での安定性が高まり、そのことで効果が強く出たのではないかと予想されました。

また試験管内で、癌細胞を殺すT細胞を効率よく誘導できたのかも調べました。その結果、長生きするように工夫した樹状細胞は、癌の情報だけを入れた樹状細胞に比べて、より効率良くT細胞

を活性化していることが分かりました。

さらに、長生きさせることによって、リンパ節へ行っている樹状細胞が本当に増えているのかを調べました。するとこれも、長生きするようにした樹状細胞のほうがリンパ節へ行っている数が多いことが分かったのです。

今後の薬剤師の活躍に期待

細胞療法、癌免疫療法は、特別な医療のように思われるかもしれませんが、実は一般の医薬品となら変わりはないのです。抗癌剤であれば、その抗癌剤が積極的に働く場所、すなわち腫瘍組織に届くようにするDDSが治療効果を高めます。不安定な医薬品であれば、製剤学的に安定させる、あるいは生体内での安定性を高めることによって治療効果を高めます。それを実現するための研究が製薬会社で進められていますが、そのことと細胞療法はまったく同じなのです。

要するに、化学物質であれ、タンパク質であれ、遺伝子であれ、細胞であれ、基本的にはその薬がどこでどのように作用するか、どういうメカニズムで作用するか、どうすれば効果が上がるのかを考え、それに見合った処置をすることが大事なのです。そして、DDS技術を導入することにより、効果を增強することができるのです。

いま、火傷の治療で皮膚の細胞シートが、厚生労働省で認められて世の中に製品として出回っています。これは医薬品ではありませんが、細胞そのものが、治療に使われているのです。このように細胞を薬と見なして、本日お話ししたような免疫療法が医師によって行われています。この免疫療法の中で、細胞を薬に仕上げ、それを安定な薬として患者さんに投与できる状態にする、あるいは維持するのは、本来は薬剤師の仕事ではないかと私は思うのです。今後、そういう方面で薬剤師が活躍できるようになればと思っています。

以上、本日お話しした研究は、私どもの研究室のメンバーが中心になって行っています。この場をお借りし、研究室メンバーに感謝したいと思います。ご清聴どうもありがとうございました。

質疑応答

質問 今後、癌免疫療法と既存の癌治療法との棲み分けは、どのようになっていくでしょうか。

中川 癌が見つかったときのファーストチョイスとして癌免疫療法が取られることはないと思います。癌の状態にもよりますが、転移がなく、そして手術できる状態の癌であれば、恐らく生存という意味合いでの確率が高くなる手術による治療が取られると思います。

では、手術できない場合に免疫療法が有効かといえば、強さのバランスによります。癌が小さく弱ければ、免疫系細胞は十分に癌に対抗できます。しかし、ある程度大きくなってしまうと免疫系が殺すよりも癌が増殖するほうが勝ってしまいます。その場合は、手術を行って原発癌を取ることが先決です。そして、様々な検査を行っても転移巣は見つからないが、小さな転移巣があるかもしれない状態では、抗癌剤を飲み続けたり、放射線を照射し続けるわけにはいかないので、癌免疫療法の出番になるでしょう。

手術で原発癌を取っていますので、その癌細胞を解析し、最も適した癌抗原を選んで免疫すれば、癌細胞が転移していたとしても免疫で再発を食い止められると思います。

質問 癌の予防にはならないのですか。

中川 小さいときに破傷風やジフテリアに罹らないよう予防接種を受けました。破傷風やジフテリアは毒素の抗原が分かっているのでワクチンをつくれるのですが、癌の場合は抗原が決まっています。癌抗原がまったく違うケースが多いので、予防という意味合いでは少し難しいといえます。

質問 樹状細胞から情報を受け取ったT細胞が、自分の細胞を攻撃し過ぎることはないですか。

中川 免疫を過剰に活性化させると、免疫細胞が正常な細胞を異常に認識して攻撃し、自己免疫疾患に陥ることがあります。ただ、癌免疫療法はあくまでもその癌で特異的に発現している抗原を使って免疫するので、それによって自己免疫疾患に陥る可能性はかなり低いと思います。



質問する聴講者

質問 原発癌を取り除いたあと、転移しているかもしれないというための療法だとすれば、この療法を行い続ける必要があるのでしょうか。

中川 先ほどの破傷風やジフテリアの予防接種は小さいときに受け、通常は予防接種を受け続けることはありません。それは破傷風やジフテリアの毒素の抗原を認識し記憶した細胞が、体内に残っているからです。抗体はどんどん下がっていくものの、記憶した細胞が残っているのですごく微量の抗原が入ってきたときにその細胞がすぐに反応できるわけです。

癌免疫も同じです。癌抗原に対する免疫を誘導するため、樹状細胞ワクチンを1回強く打てば、その癌抗原に対する免疫という意味合いでは比較的長く維持できます。一度投与し、生体の免疫系を活性化させて、その癌抗原の特異的な免疫反応がいったん高まれば、免疫を記憶した細胞が体の中に残るのです。そして同じ抗原を持った癌が発生した場合、記憶している細胞がそれを見つけて、瞬間的に増えてくれて攻撃してくれます。

質問 免疫によって細胞間のバランスが崩れるなど、副作用はないのでしょうか。

中川 T細胞に癌細胞を殺させるようにするため、T細胞に優位な免疫を誘導させますが、投与し続けてT細胞優位の状態を体の中で保っているわけではありません。一次的に免疫を誘導しただけで、次に入ってきたワクチンや抗原によってバランスは変わります。ですから、バランスが崩れる恐れは少ないと思います。