

●トピックス

樹状細胞を用いた 癌治療のための免疫治療法

輸血部 講師 程原 佳子



最近の分子生物学の目覚ましい発展によって、医療の分野にもすばらしい治療法が開発されてきた。今までにも免疫治療法としては、非特異的に免疫を活性化する薬剤や、活性化リンパ球療法（LAK療法：本人のリンパ球をインターロイキン2などで活性化して輸注する方法）などが癌の治療に試みられてきたが、腫瘍細胞に特異的に働いて癌を根絶させることは困難であった。その中で、今回は新しい免疫治療法の一つとして注目されている樹状細胞を用いた癌治療のための細胞療法を御紹介する。

本来ヒトのからだには、有害な外敵からからだを守るシステムがあり、これを免疫と呼んでいる。免疫が働くためには、まず外敵を認識する必要がある。外敵としては細菌やウイルスなどがあるが、それらがいったんからだの中に侵入すると、樹状細胞や単球などの抗原提示細胞に貪食され、ばらばらに分解されるとともに、一部の断片が外来抗原として細胞の表面に提示される。つまり、こんな外敵が侵入したという警報になり、この警報を受けて、リンパ球のなかのT細胞は外敵に侵された細胞を特異的に攻撃する細胞障害性T細胞となつて、Bリンパ球はこれら外敵を特異的に攻撃する抗体を産生するようになる。樹状細胞はその名の通り、木の枝のような突起を細胞表面に持つていて、骨髄幹細胞から分化してくるが、単球やマクロファージよりも非常に強い抗原提示能を持っており、特異的な免疫応答を効率良く誘導することが知られてきた。腫瘍細胞は自己の細胞から発生しているため、非自己として認識されず、患者さん自身の免疫応答を潜り抜けて増殖する。しかし、癌細胞は腫瘍特異抗原と呼ばれる特殊な蛋白質を持っていることが多く、それを目印として攻撃できれば良いわけで、そこで樹状細胞の登場となる。試験管内で樹状細胞にこの癌特異抗原を認識させ、癌細胞を攻撃する細胞障害性Tリンパ球や癌細胞を攻撃する抗体を産生するB細胞を誘導できれば、癌の進行を食い止めることができる。しかし、それにはたくさん

樹状細胞が必要で、今までは効率よく樹状細胞を増やす方法がなかったが、最近になって、末梢血の単球や骨髄幹細胞から多くの樹状細胞を得ることができるようになった。

次に問題になるのは癌特異抗原だが、どの癌にも共通の抗原があるわけではなく、また知られている抗原は非常にわずかである。また、樹状細胞はリンパ球を活性化させる際、抗原を提示するのにHLAという白血球の型に拘束され、この白血球の型が違つと腫瘍を攻撃するTリンパ球が活性化できない。このようにいろいろな制約があるものの、樹状細胞の抗原提示やリンパ球を賦活化する能力は素晴らしく、現在様々な臨床試験がスタートしている。B細胞性悪性リンパ腫におけるイデタイブ20の対するワクチン療法（これらの癌特異的タンパクやペプチドをワクチンとして投与する方法）、前立腺癌、悪性黒色腫、腎癌、CEA発現転移性癌などに腫瘍特異抗原をパルスした樹状細胞を投与する療法、慢性骨髄性白血病細胞由来の樹状細胞を用いた療法などが試みられている。

当院でも、第一外科においてCEAを標的として、消化器癌患者さんの末梢血単球から分離誘導した樹状細胞を、特異的ペプチドでパルスした後体内に戻す療法を、また第二外科では乳癌や肺癌患者さんの末梢血単球から誘導した樹状細胞を癌細胞が発現しているMUC1でパルスして戻す療法を行っている。まだ、症例数が少ないため評価できないが、

中には明らかに腫瘍マーカーが下がった症例や胸水が減った症例などが認められている。

先にも述べたように、樹状細胞に抗原を提示させて免疫能を高めるためには、腫瘍に特異的な抗原があらかじめ明らかでなければならぬ。しかし、はつきりと構造まで判明している腫瘍特異抗原はわずかであり、そのため腫瘍細胞そのものを使う方法や腫瘍細胞と樹状細胞を融合する方法、また腫瘍抗原遺伝子を樹状細胞そのものに遺伝子導入する方法などが試みられている。私達は、このような煩雑なシステムでなく、もっと単純で非特異的ながらも、免疫能を活性化しうる方法がないかどうか、検討してきた。その中で、末梢血単球や骨髄幹細胞から誘導した樹状細胞とリンパ球と一緒に培養するだけで、抗腫瘍効果を有するインターロイキン12という物質が大量に産生されること、また二次的にナチュラルキラー細胞（白血球の型に拘束されずに外敵に侵された細胞などを取り除く）の増殖、活性化が得られることを発見した。まだ試験管内での検討だが、今後の臨床応用を目指して検討を重ねている。

このように、樹状細胞を用いた細胞療法は、非常に大きな可能性を秘めているが、問題点も多く、その投与方法やタイミングなど、さらに検討を重ねる必要があるが、非常に有望な癌の治療法となると考えられている。