

座長：関西医科大学教授
神崎 秀陽

(図1) 癌と免疫機構

NII-Electronic Library Service

のです。換言すれば、サイトカインとは細胞が作るペプチド「伝令書」で、それに対するリセプターを持つ細胞に作用し、その細胞の増殖や分化・機能発現を誘導するものということができます。サイトカインは「発射側」と「受け取り側(受容体・レセプター)」が重要です。手紙も Email も発信側と受け取り側、その中身が正常でなければ情報のやり取りができないように、サイトカインも同様な働きを必要としているのです。

初期防衛にあたるものとして「以前製造した武器(抗体)」をミサイルとして使用する場合があります。この場合、抗体の中にある爆薬(補体)が好中球やマクロファージをさらに呼び寄せます。マクロファージは「悪さをする連中」をその触手で次々と捉え、活性酸素を使って貪食して細かくし、そして表面に更なる応援を頼む「旗」を立てます。この「旗」が重要なのです。マクロファージは結合する T 細胞に対して「俺はあんたと同じ細胞だ」というような仲間の目印(組織適合抗原)をいつも自分の外に持っていますが、ひとたび敵を捕食すると「俺は敵を倒しているぞ」と自慢したいのか、自分のからだの外に敵の首(癌や細菌の断片)を提示し T 細胞へアピールします。この「首」なり「旗」なりのアピールの目印が「クラス II の主要組織適合抗原」といい、ヘルパー T 細胞は常にそれをみているわけです。

今回の発表は、「サイトカインと婦人科腫瘍」というタイトルですが「婦人科」領域で特有のサイトカインがあるわけではないので悪性腫瘍一般とそのサイトカインおよびそれを用いた癌免疫療法¹⁾について講演することをお断りいたします。

免疫細胞の役割

1) マクロファージ

- ・食作用(敵・異物・癌などを貪食します)
- ・腫瘍関連抗原の提示：主力軍(=T 細胞)のための敵来襲の目印を掲げます
- ・サイトカインの放出：情報伝達たんぱく質・ペプチド(伝令書)を放ちます
- ・抗腫瘍作用を発揮し主力軍(T 細胞)に本格的行動を起こさせます
- ・免疫力の活性化
- ・場合によって、逆に、腫瘍組織の線維化・血管新生を助長することがあります

2) エリート軍団としての T 細胞

- ・T 細胞は、骨髄で生まれ未熟なうちに胸腺という組織(防衛学校)で教育を受けます。ここでは非常にたくさんの未熟な T 細胞がひしめき合っていますが、そこから卒業し、からだの中に配備されるエリート T 細胞は全体のわずか 1% 以下です
- ・1% しか卒業できない学校とはかなり難関ですが、卒業できなければ「死滅」という結果が待っているので、彼らも必死。しかも教えられることは「自己」「非自己」についてというたった 2 つ。「非自己」とは「自分ではない奴」、「自己」とは「自分ではない奴ではない奴」(ちょっと哲学的・文学的になってしまいましたが)です

3) ヘルパー T 細胞

- ・リンパ球の作戦参謀役を担う重要な役割
- ・厳密にいうと 2 種類(Th1・Th2)あります
- ・それぞれ「キラー T 細胞への伝達」「B 細胞への伝達」を担っています
- ・ヘルパー T 細胞がそのマクロファージと結びつき、ある伝令書(サイトカイン)を T 細胞・B 細胞や他のマクロファージに伝達します

4) キラー T 細胞

- ・組織ぐるみで異物・癌を攻撃します

- ・ T 細胞の主力攻撃部隊でもある

5) サプレッサー T 細胞

- ・ 冷静な免疫細胞で、免疫防衛軍の攻撃のやり過ぎ(抗体の生産状況)を常に監視し、防衛軍全体の動きを抑制します(抑制しないといわゆるアレルギー反応を起こすからです)
- ・ あまり攻撃しすぎると自分の陣地(からだの中の正常な細胞のことです)までだめにしてしまうので重要です

6) ナチュラルキラー(NK)細胞

- ・ ある癌細胞やウィルスに感染してしまった細胞に攻撃を加える正常なリンパ球の総称
- ・ 常に体内をパトロールし異物を攻撃するが、異物を厳密に認識する「鑑識眼」は持っていない

7) K 細胞・NK 細胞

- ・ 初期防衛で好中球やマクロファージの動きと同時並行して K 細胞や NK 細胞が必死に戦っています
- ・ 彼ら「遊撃軍」は、T 細胞が重い腰を上げるまで持ちこたえようと戦います
- ・ NK 細胞は、常に体内をパトロールし異物の存在を監視し、必要とあらば攻撃を加えます

8) B 細胞

- ・ 異物に対して「抗体」という武器(ミサイルのようなもの)を産生します
- ・ 抗体には「補体」という爆薬が仕掛けられていて、導火線のようにさまざまな反応を繰り返し最終的に相手の細胞膜を破壊し、死滅させます

9) 補体とは

(1) 補体活性化の古典経路

- ・ 「導火線を持ったダイナマイトのような爆薬」
- ・ 抗体によって点火され細菌・癌などを破壊したり、反応途中で他の白血球を呼び寄せたり、マクロファージなどが食べやすいように自ら「取っ手」役になったりします
- ・ 補体の連鎖爆発を防ぐような補体(C3b 不活性化因子)もあります

(2) 補体活性化の第二経路

- ・ 連鎖爆発をはじめ、補体の他の役割でもある「白血球の呼び寄せ」「マクロファージが食べやすくする」も簡単に引き起こすことができ、結果として抗体が存在しなくとも細菌・癌を処理できるようになります

サイトカインの種類と癌免疫治療

- モノカイン(単球・マクロファージが産生)
- インターロイキン(IL)
- ケモカイン・リンホカイン(活性化リンパ球が産生)
- コロニー刺激因子
- 造血幹細胞因子(stem cell factor, SCF)・造血因子
- インターフェロン(IFN)
- 腫瘍壊死因子(TNF)

1) インターフェロンとは

- ・ 夢の抗腫瘍剤「インターフェロン」として一時期マスコミを賑わせました
- ・ 「抗ウィルス性」だけでなく、細胞増殖抑制効果や抗癌効果も認められ、一躍生体防

御機能の重要な脇役として注目された経緯があります。

- ・インターフェロンが分泌されなければ、非常に困る細胞たちがいます。「マクロファージ」です。免疫細胞のT細胞やNK細胞、B細胞にとってもインターフェロンは非常に重要な存在です。インターフェロンはこれらの免疫細胞を戦闘状態にさせるための伝令物質も兼ねているからです。

- ・現在インターフェロンは免疫増強・抗腫瘍の機能を期待され、臨床試験されています。

■ヒト白血球が産生…… α 型

■線維芽細胞が産生する…… β 型

■T細胞・NK細胞が産生する…… γ 型

- ・テラーメード医療への期待：例えばインターフェロン単体を投与していくのではなく、遺伝子解析を併用しながら、複雑怪奇なサイトカインの発生量とそのバランスを定量的に把握し、複数のサイトカインを投与することが求められるでしょう。

2) インターフェロンと癌治療

■インターフェロン γ 1a：腎癌・菌状息肉症

■インターフェロン α 2a：腎癌・多発性骨髄腫

■インターフェロン α 2b：腎癌・慢性骨髄性白血病・多発性骨髄腫

■インターフェロン β ：膠芽腫・髄芽腫・星細胞腫・皮膚悪性黒色腫

■セルモロイキン：血管肉腫

3) 癌免疫療法

(1) 意義

戦いを知らない生徒(リンパ球)を、教官(樹状細胞)が教科書(癌抗原)を使って教育し、警察官や兵士(癌特異的リンパ球)に育てあげることによって、癌(犯罪者)を取り締まり、体の防御機構(体の免疫力)を保つ治療のことです。

(2) 期待される効果(癌免疫療法の目指すもの)

- 外科手術で、非治癒切除に終わった癌患者様の再発抑制および再発防止
- 既存の癌治療が無効または施行不可能で、病状の進行しつつある癌に対する治療
- 癌病巣の縮小、消失・自覚症状の改善・日常生活の質の向上
- 末期進行癌に対する治療

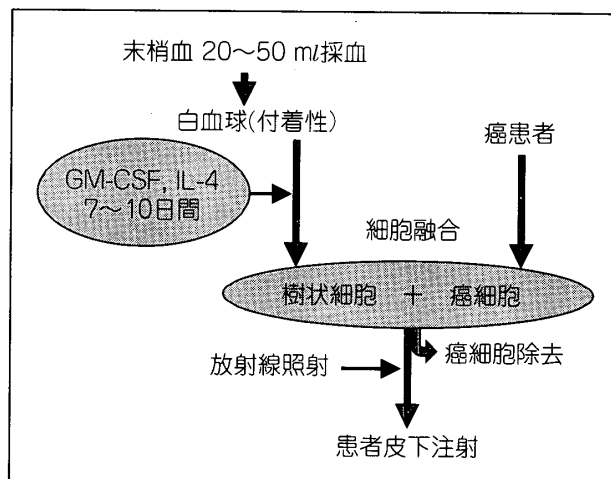
(3) 癌免疫療法の種類と内容(図2)

A リンパ球移入療法

①自己リンパ球移入療法

- ・活性化自己リンパ球移入療法
- ・リンパ球を体外で、サイトカインで刺激し増やした後、体内に戻す(警察官養成)

②自己癌特異的リンパ球移入療法



(図2) 特異的癌免疫療法

癌免疫療法の中で特異的癌免疫療法の概略を示す。

- ・リンパ球を体外で、手術で摘出した自己癌とサイトカインと混ぜ合わせて刺激し増やしたのち、体内に戻します(兵士養成)

③人工抗原特異的リンパ球移入療法

- ・人工抗原特異的リンパ球は、癌(犯罪者)の服装や髪型といった間接的な特徴を教え込まれたもの

B 樹状細胞療法

樹状細胞に、自己癌の特徴や、人工抗原を覚えさせることにより、癌を認識した樹状細胞(ベテラン教官)になります。癌を認識させた樹状細胞(ベテラン教官)を皮膚に注射すると、樹状細胞は自分で近くのリンパ節へ移動します。そこでまだ戦いを知らないリンパ球に、攻撃相手である癌を教え込み、癌を認識した兵士に育てます。教育された兵士は、体の中を循環し癌細胞を攻撃します。

①自己樹状細胞腫瘍内局注療法

- ・体中の自己癌に樹状細胞を直接注入すると、樹状細胞は自己癌の一部を食べて消化し、その特徴を表面に提示してリンパ節に移動する。リンパ節という訓練所で普通のリンパ球(生徒たち)は教育を受け、兵士に育ち癌を攻撃

②自己癌抽出抗原提示樹状細胞ワクチン療法

- ・手術で切除された癌を調整して、体外で樹状細胞と混ぜ合わせて皮下注射(ワクチン)する療法

③人工抗原提示樹状細胞ワクチン療法

- ・自己癌が保存されていないとき、樹状細胞の使う教科書として人工抗原を使う療法

(4) ヒポクラテスの言葉「人間の持っている生命力(自然治癒力)が最良の薬であり、最高の医師である」を常に念頭に描きながら癌患者の治療を行っていくように心がけたいものです。

《参考文献》

- 1) 矢田純一. 臨床医のための免疫・キーワード100. 東京: 日本医事新報社, 1999年4月20日