



基盤的癌免疫研究会  
Society for Fundamental Cancer Immunology

# NEWSLETTER

VOL.3 NO.1

来年は札幌でお会いしましょう

第4回基盤的癌免疫研究会総会

日時：平成12年 8月3日(木)、4日(金)

場所：ホテルライフオート札幌

札幌市中央区南10条西1丁目

TEL 011-521-5211 FAX 011-521-5215

総会会長：今井 浩三 (札幌医科大学第一内科)

総会副会長：細川真澄男 (北海道大学医学部附属癌研究施設病理部門)

佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部第一病理)

[2000年発行]

1. 第3回SFCI総会を終えて…濱岡利之 (大阪大学医学部腫瘍医学)

【シンポジウム】

2. 「癌特異免疫の誘導と制御」を終えて…八木田秀雄 (順天堂大学医学部免疫)

【パネルディスカッション】

3. 「本邦における癌ワクチン療法の臨床導入に向けて：1999年」

癌ペプチドワクチン臨床試験の推進に向けて：何を目指すのか？…珠玖洋 (三重大学医学部第二内科)

4. ペプチドワクチン臨床試験のガイドラインへの提案…山名秀明 (久留米大学外科)

5. GCP (Good Clinical Practice) に基づく臨床試験…下山正徳 (国立名古屋病院)

【一般口演】

6. 今後への期待…小幡裕一 (愛知県がんセンター研究所)

7. 第3回基盤的癌免疫研究会総会に参加して…定永倫明 (九州大学生体防御医学研究所附属病院腫瘍外科)

8. 癌免疫における脇役たち…渋谷彰 (筑波大学基礎医学系・免疫)

## 1. 第3回 SFCI 総会を終えて

濱岡利之（大阪大学医学部腫瘍医学）

第3回SFCI総会はまことに盛況裏に終了した。これもひとえに会員の皆様の御尽力と御協力の賜と深く感謝申し上げたい。

癌免疫の本質は、転移巣の増殖も含めgrowing tumor targetを如何に宿主の免疫を強化して完全除去を図るかにある。免疫学的には、癌免疫もvirus-carrierの治療も同じ原理である。しかし、癌の場合、免疫学的には癌拒絶抗原はおそらく千差万別であり、また癌予防のためのpre-immunizationはその性質上原理的に見ても考えにくいことである。癌治療、virus carrierの治療でもon goingの疾患治療が果たして可能か？これを如何にアプローチするかの問題がある。

最近、応答応答にあずかる抗原の提示は抗原分子の限定されたペプチドによることが明らかにされ、癌拒絶抗原ペプチドもメラノーマその他のヒト癌細胞で次々に同定されつつある。そしてこれらペプチドを用いた癌ワクチン開発も進展しつつあり、総会では将来の臨床応用について真剣に考えられている。また抗体の面では遺伝子組み換え技法等により、体内での癌組織への選択性・到達性に優れた分子形が工夫・創製され、これも着実な臨床応用を考えていかねばならない。

このような癌免疫研究の変革期に当たって、本研究会では第1回目は癌拒絶抗原に、第2回目は抗体に力点を置き、あくまでもアカデミックな立場で情報交換をはかり、真に有効な癌免疫療法の実現を目指した癌免疫の基盤的研究の推進に向けて会が運営

されてきた。癌特異的抗体の利用に関しては、この手法を如何に診断に威力を発揮するかがあり、今後も腫瘍ターゲティングへの応用に向けて新しい展開が期待できる。また癌拒絶抗原と抗腫瘍エフェクター機構の利用では癌拒絶抗原の解析やサイトカインを含む癌特異免疫誘導機構の解析が残されている。分子標的治療、適格な遺伝子診断・治療方の確立はこれと平行して考えるべき問題である。その際、新しいバイオテクノロジーの潮流や知見を積極的に取り入れる必要もある。Stem Cell Biologyや発生生物学的手法によるTissue & Organ Engineering、クローン技術等もその中に含まれるだろう。

有効な宿主免疫応答を引き起こすには化学療法や放射線療法はしばしば免疫抑制的に作用するといわれる。もしそうであれば、このジレンマを如何に克服するか？もし癌免疫療法が外科療法後にしか有効でないとすれば、癌免疫療法の予知指標の確立が益々重要な問題点となる。どのような指標をもってすれば、がん免疫療法が外科療法に次ぐ、第2の療法として化学療法や放射線療法に先だってすすめる事が可能か？ここにおいて癌免疫療法の予知指標の確立にも視座を定める必要がある。

今後も宿主の免疫機構に関しては、まだまだ新しい知見が積み重ねられていく。免疫学的には癌細胞は我々に宿主の細胞性免疫機構を解析していく上で格好のモデルを提供しており、この分野の進歩はこれからも目を離せないし、またこれらのアプローチに一層の拍車がかかることを期待したい。

## 2. 「癌特異免疫の誘導と制御」を終えて

八木田秀雄（順天堂大学医学部免疫）

近年の国内外の多くのグループによる精力的な解析によりCTLによって認識される腫瘍抗原ペプチドが次々と同定され、本邦においても癌ペプチドワクチンの臨床試験が行われる御時勢となった。しかしながら、同定された抗原ペプチドを用いていかに効率良く癌特異的な免疫を誘導し、さらには癌を完治させるとなると、どのようなアジュバントや抗原提示細胞（APC）を用いるべきか、どのようなエフェクター細胞を動員すべきか、あるいは腫瘍の免疫系からの逃避にどのように対処するか、といった数多くの解決すべき問題が残されている。今回のシンポジウムではこれらの問題に取り組む基礎として、7人の演者に御講演いただいた。

京大の稲葉先生は樹状細胞（DC）の分化・活性化によって抗原提示能が変化することを示した。ヒト末梢血単球からGM-CSFとIL-4によって誘導されたDCは既に九大の森先生や和歌山県立医大の角田先生らによって癌抗原ペプチドのAPCとして臨床試験に用いられているが、さらにCD40L等の成熟刺激因子によるAPC機能の活性化が有効であると期待される。

三重大の生田先生は、HER2組み換え蛋白を抗原として、コレステロール置換プルランとの複合体がDCに取り込まれ、MHCクラスI拘束性CTLの誘導に有効であることを報告した。APC活性の高い成熟したDCは可溶性抗原を取り込まなくなることが前演者によって指摘されており、抗原の形態によってDCの成熟度を見極めて用いる必要があるとともに、適当なアジュバントの有効性が示唆された。

岡山の中山先生は、腫瘍抗原に対する宿主の免疫応答は必ずしも拒絶に至る有効なものだけではなく、抑制的に働く調節性T細胞も誘導されうること示した。また、本来末梢での自己寛容の維持に働

いていると目されるCD4+CD25+T細胞が種々の腫瘍に対する拒絶性の免疫応答に対しても抑制的に働いている可能性を示唆した。腫瘍免疫と自己免疫が表裏一体の関係にあることは明らかであり、これらの調節性T細胞による抑制機序の解明が待たれる。

東海大の西村先生は、腫瘍拒絶によるTh1主動免疫の重要性を強調し、IL-12やB7-1を用いたTh1/Tc1誘導の有効性を示した。また、APCとしてのDCの誘導法によってもTh1/Tc1の選択的な誘導が可能であることを示唆し、DCを用いたペプチドワクチンへの応用が期待される。

大阪大の小川先生はIL-12奏効性あるいは抵抗性腫瘍の組織学的検索から、エフェクターT細胞の腫瘍組織内浸潤の調節に、宿主免疫系と腫瘍の相互作用に基づく腫瘍周辺部ストローマの形成が重要であることを示した。その腫瘍細胞由来因子の実態は不明であるが、ペプチドワクチン等によるCTLの誘導とともに、腫瘍内への浸潤を増強する手法の開発が望まれる。

千葉大の谷口先生は、V14NKT細胞の抗腫瘍エフェクターとしての有用性を示した。NKT細胞はIL-12の抗腫瘍効果を担う他、V14TCRのCD1d拘束性リガンドである-GalCerの投与はDC依存性のNKT細胞の活性化により強力な抗腫瘍効果を発揮する。先に共同研究者の西村先生（東海大）はIL-12と-GalCerが相乗的に抗腫瘍効果を示すことを報告しており、臨床応用が期待される。

最後に著者は、抗腫瘍エフェクターとしてのCTLやNKに期待される細胞傷害因子について報告した。既知のパーフォリンやFasL、TNFの他に、より腫瘍選択的なエフェクター分子としてTRAILが期待され、その選択的な誘導因子としてI型IFNの見直しを示唆した。

以上、3時間という限られた時間の中で、十分に議論も尽くせぬままにあわただしく進行せざるを得ないシンポジウムであったが、「癌特異免疫の誘導と制御」に向けての展望と解決していくべき問題の提起といった目的は達成できたのではないかと思う。しかしながら、シンポジウムの主体であったマ

ウスでの基礎的な検討からの理想論と実際に行われている臨床試験での現実論との間には未だ大きなギャップがあることは否めず、今後いかにしてこの隙間をうめていくかが本研究会の重要な課題と思われる。

### 3. 「本邦における癌ワクチン療法の臨床導入に向けて：1999年」

#### 癌ペプチドワクチン臨床試験の推進に向けて：何を指すのか？

珠玖洋（三重大学医学部第二内科）

昨年に引き続いてのペプチド療法を中心とした癌ワクチン療法に関するパネルディスカッションが行われた。我が国でも既に幾つかの施設において MAGE3 あるいは、CEA 等を標的とした癌ペプチドワクチンが進行しつつあり、ペプチドワクチンの新しい幕開けが始まりつつある。学術的な立場で癌の患者さんを対象として臨床第 I 相試験を行うために、プロトコールの内容につき考慮すべき事柄、そして取るべき手筈等につき、下山先生及び山名先生に発表して頂くことが出来た。実際には、臨床試験を行う為には各施設の努力目標を越えてしまう日本全体の環境整備がペプチドワクチンを含め、遺伝子治療、その他新しい癌の治療法の早期臨床試験を進行させて行く上でも極めて重要であることが再認識された。一方学術的には、様々な抗原ペプチドを目標とした

癌のワクチンの臨床試験を進行させる中で、いかにしてその効果を評価していくかということが大きな問題となってくる。とりわけ、特定の抗原ペプチドに対する免疫増強を目指しているペプチドワクチンにおいて、それらに対する T 細胞免疫応答をいかに簡便に、そして信頼性高く評価出来るか、そのためにいかなるアッセイシステムを使うかということが今後大きな課題となる。定永先生及び角田先生には各々の施設での臨床試験の経験も踏まえて、今後重要になるべきペプチドワクチンに際しての immunomonitoring に関して、CTL assay、ELISpot assay、あるいは今後我が国でも使われるであろうペプチド MHC 分子の複合体の tetramer 等の利用の可能性についてもお願い、今後の問題提起をして頂いた。

## 4. ペプチドワクチン臨床試験のガイドラインへの提案

山名秀明（久留米大学外科）

癌ペプチドワクチンの臨床試験を開始するにあたり、本邦においても新 GCP に基づいた臨床試験プロトコールの作成が必要となる。

癌ワクチンの臨床試験において、当薬剤を抗悪性腫瘍薬として取り扱うか、もしくは免疫賦活剤として取り扱うかによって試験の内容が多少異なってくる。そこで、癌ワクチン療法の欧米における現状を検索してみると、米国国立癌研究所（NCI）では既に 41 の第 I 相試験が登録され、このうち 39 試験は高度進行癌患者を被験者としていた。我々の開発した SART-1 ペプチドは、HLA-A24 拘束性の癌ペプチドワクチンであり、SART-1 抗原陽性の癌細胞を選択的に障害する薬剤と考えられることから、抗悪性腫瘍薬として取り扱うべきと考えた。癌ペプチドワクチンを抗癌化学療法剤と同等のプロトコールの下で施行することには若干の問題があるが、我が国には未だ癌ワクチンの臨床試験ガイドラインは作製されていない。そこで、今回の SART-1 ペプチドワクチンの第 I 相臨床試験プロトコールは、基盤的癌免疫研究会幹事会並びに JCOG 臨床試験審査委員の方々の御助言と NCI の MART-1 第 I 相臨床試験を参考とし、1998 年に発行された“抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験のガイドライン”に基づいて作成した。ガイドラインでは、「新規抗悪性腫瘍薬は有害反応が必発である一方で、期待する治療効果は未確定である。そのため、第 I 相試験は標準的治療法のない特定されたがん患者で行う必要がある」と記されている。また、第 I 相臨床試験の実施にあたっては、ガイドラインに記載された実施施設及び治験責任医師の条件等を満たすことが必須で、実施施設数は単一施設で行うことが原則とされている。また、第 I 相試験では毒性判

定は全項目について行う必要があり、今回の試験では JCOG-CTC を使用した。また、癌ペプチドワクチンの第 I 相試験プロトコールの作成では、ガイドラインには「第 I 相試験の第一の目的は非臨床試験結果より臨床導入を予定している投与方法について、最大耐性量（MTD）と第 II 相試験のための推奨容量（RD）または最大許容量（MAD）を推定すること」と記載されており、SART-1 ペプチドの primary endpoint は MTD の推定（薬剤安全性の評価）、secondary endpoint は CTL 誘導の有無（有効性の評価）とし、この両者から第 II 相試験に移行するための RD を決定することとした。しかし、SART-1 ペプチドと不完全フロインドアジュバンドによる第 I 相試験では顕著な抗腫瘍効果を期待するところは困難であり、当試験では薬剤の安全性と末梢血の CTL 誘導能のみを評価することとし、両者が確認された場合にのみ第 II 相試験に移行できるように規定した。

第 I 相試験の成果によって第 II 相試験に移行できた場合には、新たに臨床的効果が期待されるサイトカインを併用投与して抗腫瘍効果を見極める必要があり、次期臨床試験は Phase I/II trial として種々のサイトカインの中から有効なものを選定する臨床試験が必要になる。そこで、第 I 相試験終了後は学会レベルで検討協議を重ね、多施設共同試験として適切なプロトコールを作成し、有効性を評価すべきと考えている。また、現時点では癌ペプチドワクチンの臨床試験プロトコールは前述のガイドラインに則って作成するしかないが、今後施行される幾つかの臨床試験結果を基に、癌ワクチン療法に適した臨床試験ガイドラインの作成のため、学会・研究会・班会議等で協議を重ねる必要がある。

## 5. GCP (Good Clinical Practice) に基づく臨床試験

山正徳 (国立名古屋病院)

臨床試験一般、特に新薬開発の臨床試験の国際的ガイドラインとして、ICH (International Conference on Harmonization) ガイドライン (Q, S, E, M の4種類、計43ガイドライン) があります。QはqualityでGMP関係、SはsafetyでGLP関係、EはefficacyでGCP関係、Mはmultidisciplinaryです。EのうちのE6がGCPそのもので、これをICH-GCPと言います。EのICHガイドライン(英文)の一覧表を別紙に示しましたが、これらは国際版で、我が国では、別紙の右側の通知がそれに当たり、これらは一括して新GCPと呼ばれ、治験で遵守することが求められます。治験では更に薬効別の臨床評価ガイドラインが出されております(下記リストのB)。

一方、公的研究費のサポートで行う治療研究(公費臨床試験)は治験のような規制はありませんが、国際的なICHガイドラインのレベルを守る必要があります。従って、JCOGではそのためにガイドラインを作っています(下記リストA)。

臨床研究体制や基盤整備関係はCとして分類してあります。

### A. JCOGの公費臨床試験関係

下山正徳、他：厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班における臨床試験計画(プロトコール)の作成と実施、並びに結果の統計解析とその評価に関するガイドライン 第一部 プロトコールの作成に関する医学的並びに科学的事項とその審査。癌の臨床、42(2):407-439, 1996.

下山正徳、他：厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班における臨床試験計画(プロトコール)の作成と実施、並びに結果の統計解析とその評価に関するガイドライン 第二部 がん臨床試験のインフォームド・コンセントの指針。癌の臨床、42(3):441-454, 1996.

島田安博、他：Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン。JCOGガイドライン集(厚生省がん研究助成金指定研究4班(11指—1, 2, 3, 4)等によるJCOG運営委員会事務局編)、薬理と治療、26(3):264-274, 1999.

下山正徳、他：がん臨床試験の統計センターシステムの開発研究 1. 統計センターシステムの開発。癌の臨床、43(1):87-116, 1997. 下山正徳：NCI-CTC (Common Toxicity Criteria)の日本語訳JCOG版について。癌と化学療法、26(8):1084-1144, 1999.

Shimoyama, M. et al.: Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Jpn. J. Clin. Oncol., 28(3):158-162, 1998.

### B. 治験における薬効別(抗がん剤)の臨床評価ガイドライン又は治験関係

下山正徳：抗がん剤第I相試験のイントロダクション。癌と化学療法、24(2):246-255, 1997.

下山正徳、他：抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン。薬理と治療、26(4):9-22, 1998.

抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン作成に関する研究班(班長 末舛恵一)他：抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン。新薬臨床評価ガイドライン(日本公定書協会編)、pp.313-366, 薬事日報社、1992.

抗腫瘍性BRMの臨床評価ガイドライン作成に関する研究班(班長 下山正徳)他：抗腫瘍性BRMの臨床評価方法に関するガイドライン(案)。新薬臨床評価ガイドライン(日本公定書協会編)、pp.548-560, 薬事日報社、1994.

### C. 臨床研究体制や基盤整備関係

下山正徳：がん臨床試験の研究機構及び研究体制の確立。癌と化学療法、26(2):235-245, 1999.

下山正徳：I. インフォームド・コンセント（I・C）をめぐる最近の諸問題 1. I・C－歴史的展開と最近の動向－。臨床化学、33（4）：389-397，1997.

山田博豊、他：米国における臨床試験実施体制の現状と日本における今後の臨床試験の在り方－がん臨床試験研究体制の在り方取材調査報告－。臨床医薬、14（6）：2807-2820，1998.

下山正徳、古澤康秀：臨床試験研究とその研究体制の在り方。臨床腫瘍学（第二版）、789-810，日本臨床研究会編、癌と化学療法社、1999.

臨床に関するICHガイドライン及び通知について

\*ICH関係通知集'98、厚生省通知とICH step4ガイドライン総覧及びその追補版、厚生省医薬安全局ICH研究会（監修）、薬事時報社

ICH コード	(E.efficacy:M. multidisciplinary) ガイドライン名又は通知の書類			
	英 文	step 4の日付	通知の書類 (step 5)	発出日
E1	The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions.	1994-10-27	致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について	平成7年5月24日 薬審第592号
E2A	Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting.	1994-10-27	治験中に得られる安全性情報の取扱いについて	平成7年3月20日 薬審第227号
E2B	Data elements for transmission of individual case safety reports.	1997-7-17		
E2C	Clinical safety data management: Periodic safety update reports for marketed drugs.	1996-11-6	市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PSUR）について	平成9年3月27日 薬安第32号
E3	Structure and content of clinical study reports.	1995-11-30	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて	平成8年5月1日 薬審第335号
E4	Dose-response information to support drug registration.	1994-3-10	「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」について	平成6年7月25日 薬審第494号
E5	Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data.	1998-2-5	外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について	平成10年8月11日 医薬発第739号 平成10年8月11日 医薬審第430号
E6	Guideline for good clinical practice.	1996-5-1	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	平成9年3月27日 厚生省令第28号
E6A	GCP: Addendum on Investigator's Brochure		医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について (通知)	平成9年3月27日 薬発第430号
E6B	GCP: Addendum on Essential Documents		医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について	平成9年5月29日 薬審第445号 薬安第68号
E7	Studies in support of special populations: geriatrics.	1993-6-24	「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について	平成5年12月2日 薬新薬発第104号
E8	General considerations for clinical trials.	1997-7-17	臨床試験の一般指針について	平成10年4月21日 医薬審第380号
E9	Statistical principles for clinical trials.	1998-2-5	臨床試験のための統計的原則	平成10年11月30日 医薬審第1047号
E10	Choice of control group in clinical trial. (step 1)			



## 6. 今後への期待

小幡裕一（愛知県がんセンター研究所）

最近、癌の免疫療法がマスコミを賑わせている。免疫療法への期待を反映していると思われるが、その多くは、ほとんど信仰に近いと言わざるを得ない療法に関する記事や宣伝である。最悪は、〇〇大学とか△△公立病院などの社会的に地位のある施設での民間療法としか言えない免疫療法に関する記事である。業にもすがりたい患者とその家族に、療法の妥当性を判断することを期待することは無理である。早晚失敗するであろうまやかしの免疫療法とともに、私達が目指している科学的基盤に立った免疫療法も葬り去られる危険性もあり、一日も早く社会的要請に応えることができるような免疫療法を確立し、社会に認知させることが必要である。その意味で、本研究会の存在の意義と責任は重大である。今年で3回目となる機会では、時には厳しく、しかしencouragingな討論がなされ、当初の目的は達しているように思う。以下、第1日目の一般口演に関する私の感想を書かせていただく。

### ☆一般口演の発表形式について

最近の大きな学会では、会員の最も主要な発表の場であるはずの一般口演が片隅に迫いやられている。シンポジウムで偉い先生たちのまとまった話を聴いて勉強することも結構なことではあるが、自分の研究を発表し、示唆と批判を受け、さらに研究を発展させることが、学会の本来の姿なのではなかろうか。その意味で、今回の会の一般口演は充実しており、難型が完成された感がする。発表・討論合計10分は十分な時間であったし、またコーヒーを飲みながらポスターの前で個別に討論する機会も工夫されていた。演題の全てを会員全員の前で発表できるようにプログラムを編成することは至難の技であ

り、会が今後発展し発表数が増せば、更なる工夫が必要となる。しかし、この形式を今後も是非継続していただきたいと願っている。

### ☆抗体療法について

過剰な期待とそれに比例した失望を伴ってモノクローナル抗体作成の嵐が去った。魔壇の中から、Herceptin、CD20、A33などほんの数種ではあるが治療に有用である抗体が報告され、モノクローナル抗体への期待が復活しそうである。どちらかといえば、企業のベースで進んでいる抗体療法をアカデミックな立場から療法の妥当性を公開の場で検討すべく、抗体療法小委員会が発足したことはタイムリーである。今年の総会でも、抗体の研究が細々ながら継続していることが発表された。今後抗体作成とその解析が活発に行われることが期待される。しかし過去の轍を踏まないためには、ターゲット抗原の分子構造に基づいた、かつヒト化も視野に入れた抗体作成が必要である。しかも、ゲノムプロジェクトの進行によりそのようなことも可能な時代になってきた。

### ☆癌抗原の同定と解析について

癌の免疫療法の第一歩は、適切な抗原をターゲットとして選択することである。これまで同定された癌抗原だけで、直面している様々な癌に対応できるとは誰もが考えていないだろう。また、ターゲットにできる癌抗原が多ければ多いほど良いことは明らかである。またCTLや抗体が認識する抗原に加えて、ヘルパーT細胞が認識する抗原の同定も重要な課題であることも明白である。また同定された抗原の正確な発現様式を明らかにしておく必要がある。しかし、今回の総会では、癌抗原の同定とその解析の発表が相対的に少ないことが気になった。

## 7. 第3回基盤的癌免疫研究会総会に参加して

定永倫明（九州大学生体防御医学研究所附属病院腫瘍外科）

基盤的癌免疫研究会に、今回初めて参加させていただきました。プログラムをざっと見回しても、基礎、臨床とも大変著名な先生、ならびにその教室からの発表が多く、日本における癌免疫研究に従事する研究者が一同に集まる会に参加し発表することで、私達に取り組んでいる「MAGEペプチドワクチン療法の臨床試験」をどのようにアピールできるかと発表の数日前から自分なりに悩んで参りました。

会場は多数の参加者で満席の状態、非常に質の高い発表と活発な討論が繰り広げられていました。一般口演の演題は全てポスターワークショップ形式であったため、自分の興味がある演題について、口演前にポスターで内容をよく把握でき、また口演後もよくわからなかったところをポスターで確認できたため、大変勉強になりました。まさに、研究者の自己研鑽の場にふさわしい会であったと思います。

さて、私達の発表はというと、パネルディスカッションで森教授が、一般口演で私がMAGEペプチドワクチン療法について発表させていただきました。幸いにも多くの御質問ならびに御指摘をいただきま

して、今後の臨床研究の方向性ならびに科学的に評価される臨床研究の在り方を御指導していただきました。と同時に、癌ワクチン療法の研究が、癌免疫研究者の間でも非常に強い関心が寄せられている分野であることを再認識いたしました。癌ワクチン療法が本当の意味で、癌に対する有力な治療法になるためには、まだまだ多くのハードルがあると思われませんが、今後これらをひとつずつクリアーにしていき、さらに有効な治療方法を検討していかなければならないと思います。また癌に対する集学的治療として、手術、化学療法、放射線療法ともにこの癌ワクチン療法をどのような位置付けて展開していかなければならないかが将来の課題と思われれます。私達も本研究会を通じて、本邦における癌ワクチン研究にこれからも携わっていきたい所存ですので、今後とも何卒宜しく御指導、御鞭撻のほどお願い申し上げます。

最後になりましたが、素晴らしい会を開催された濱岡利之会長、ならびに事務局を担当されている伊東恭悟先生にこの場をかりて厚く御礼申し上げます。

## 8. 癌免疫における脇役たち

渋谷彰（筑波大学基礎医学系・免疫）

第3回SFCIの一般口演に対する感想をとのご依頼を頂いた。多岐にわたった一般講演の研究発表に対する論評などは、もとより筆者には荷が重すぎる。また、感想を依頼された筆者以外の先生方は錚々たる顔触れであり、“癌特異免疫”研究に真正面から取り組んでおられる方々ばかりである。そこで筆者は癌免疫学における多少異なった、一般的にはマイナーかもしれない、興味についてあえて述べさせて頂くことをお許し願いたい。

その興味とはNK細胞が生体内で本当に抗腫瘍活性をもっており、腫瘍免疫に役割を担っているのかという問題である。NK細胞が*in vitro*でさまざまな腫瘍細胞にきわめて強い細胞傷害活性をもつことは周知の事実である。また、活性化すると多量の $\gamma$ インターフェロンを分泌する。これらのことからNK細胞は生体内でも直接的に、あるいは少なくとも間接的に腫瘍に対する免疫監視に働いていると推測されてきた。しかしNK細胞の標的細胞の認識機構…すなわちNKレセプターとその認識する分子およびその特異性…の本態が明らかでなかったために、腫瘍免疫においてもNK細胞の科学的な評価はなかなか困難であったのが実状と思われる。

CTLがMHCクラスIに提示された抗原を認識し活性化するのに対して、NK細胞はクラスI抗原の発現を失った細胞を“認識”し、活性化されることが1980年代から知られていた。実際、比較的高い頻度で腫瘍がMHCの発現を失い、これがCTLからのエスケープの大きな要因となっているらしいことを考えれば、このmissing-self hypothesisは腫瘍免疫監視機構におけるCTLとNK細胞の相補的関係を示唆し、わかりやすい。最近になって、このmissing-self hypothesisの本態が明らかにされてきた。すなわち、ヒトではKIR (killer cell immunoglobulin-like receptor)

やCD94/NKG2複合体、マウスではLy49などのクラスI抗原に対するNKレセプターが次々に同定され、これらのレセプターからNK細胞の活性化を抑制する負のシグナルが伝わるということが明らかになったのである。一方で、活性化シグナルを伝えるNKレセプターは何なのだろうかという疑問は多くの研究者が抱き続けていた。筆者もこの数年来、種々のアプローチでこの問題に取り組んできた。その中で同定された分子の一つが接着分子であるDNAM-1である。DNAM-1はCTLやNK細胞の細胞傷害機構にもっとも重要な接着分子の一つであるLFA-1と複合体を形成し、活性化シグナルを伝えることが明らかになった。NK細胞による細胞傷害活性が、これらの非特異的接着分子からの活性化シグナルとMHCクラスIレセプターからの抑制性シグナルとのバランスにより成り立っているとすれば、NK細胞の標的細胞に対する特異性はMHCクラスIの有無のみにより規定されているのだろうか。

今年になって、NK細胞が腫瘍に特異的な抗原を認識し、細胞傷害活性を示す一つの事実が初めて見出された。SpiesらとLanierらの両グループは、ほとんどすべてのNK細胞に発現するNKG2D (NKG2アイソフォーム) が、肺、乳腺、腎、卵巣、前立腺、大腸などの上皮性組織に癌化に伴い発現してくるストレス蛋白MICAやMICBを“特異的”に認識することを明らかにしたのである<sup>11)</sup>。さらに、腸管組織などに存在するV $\delta$ 1 $\gamma$  $\delta$ T細胞もまたこのMICA/Bを認識し、細胞傷害活性を示すことが明らかにされた。一方、NK細胞とT細胞との中間的な性質をもつNKT細胞にもそのリガンドが同定され、腫瘍免疫における役割が注目されてきている。古典的なMHCに提示されたペプチド抗原を認識するT細胞を癌免疫の主役とすれば、これら脇役たちも、癌免疫における科学

的な評価のための舞台に登場する準備ができつつあるのではないかと考えている。第3回になった本研究会にもこれらに関連するいくつかの発表があり、興味深く拝聴した。癌の予防と治療を目的とした癌免疫学の総合的な角度からの発展を期待したい。

1) Bauer S., et al. Activation of NK cells and T cells

by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. Science 285:727, 1999

2) Wu J., et al. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10. Science 285:730, 1999