



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

NEWSLETTER

VOL.7 NO.1

来年は札幌でお会いしましょう

第8回基盤的癌免疫研究会

日時：平成16年 7月15日(木) 16日(金)

場所：ホテル札幌ガーデンパレス

〒060-0001 札幌市中央区北1条西6丁目

Tel：011-261-5311 Fax：011-251-2938

総会会長：佐藤 昇志（札幌医科大学医学部第一病理）

総会副会長：平田 公一（札幌医科大学医学部第一外科）

西村 孝司（北海道大学大学遺伝子病制御研究所）

* 目次 *

〔2003年11月発行〕

1. 第7回SFCI総会を終えて・・・中山睿一（第7回SFCI総会会長・岡山大学大学院医歯学総合研究科）
2. 特別講演「NY-ESO-1 specific immune responses in cancer patients」を聞いて
.....野口雄司（岡山大学大学院医歯学総合研究科、病態制御科学分野、免疫学）
3. 第7回SFCI総会シンポジウムに参加して.....原田 守（久留米大学医学部免疫学講座）
4. ワークショップに参加して.....富樫裕二（株）バイオイミュランス）
5. 一般演者より「第7回SFCI総会に参加して」（五十音順）
.....岡 芳弘（大阪大学大学院医学研究科、分子病態内科学）
.....中面哲也（熊本大学大学院医学薬学研究部、免疫識別学分野）
.....西川博嘉（三重大学医学部第2内科）
6. 「がん免疫研究に足をふみ入れて」
.....中山俊憲（千葉大学大学院医学研究院、免疫発生学・免疫細胞医学）
7. 「免疫は癌細胞は障害するが、癌組織は障害できない」
.....本間 定（東京慈恵会医科大学DNA医学研究所、悪性腫瘍治療研究部門）
8. 「Pathological evidence based cancer immunotherapyの確立を目指して」
.....田村保明（札幌医科大学医学部第一病理）

「第7回SFCI総会を終えて」

岡山大学大学院医歯学総合研究科 中山睿一（第7回SFCI総会会長）

第7回基盤的癌免疫研究会を無事終えることができ、ほっとしております。今回は、私共の、岡山大学免疫学教室が総会開催を担当させて頂きましたが、岡山大学外科田中紀章教授、内科谷本光音教授に副会長をお引受け頂きました。会の開催は、御二人の御力によるところが大で、この場をおかりして、篤く御礼申し上げます。また、三共生命科学振興財団からは外国人講師招聘につき助成を頂きました。そして、多数の企業から、御寄附を頂きました。まことにありがとうございました。会は、例年どおり大変活発なディスカッションで、進行がままならないことがしばしばで、心配致しました。特に、1日目の最後のセッションは、その前のシンポジウムが延長したため、翌日の朝に持ち越すという前代未聞のハプニングも起きました。今回は、一般演題数54でしたが、時間は充分ではなく、一般口演発表5分、討論2 - 3分では、なかなか難しいものがありました。ポスターもじっくり見る時間がなく、この点で

は、欲求不満が残った方も多いのではないのでしょうか。そろそろ総会3日体制を考える必要があるかもしれません。シンポジウムでは、「がん抗原と免疫応答 - 臨床応用を目指して - 」と題して、珠玖洋先生にお世話をお願いしました。ワークショップは「トランスレーショナル・リサーチの進め方」と題して、上田龍三先生をお願いしました。どちらも、演者の方々には立派な発表をして頂き、討論もつきず、有意義な内容となり、感謝申し上げます。特別講演は、チューリッヒ大学のアレキサンダー・クヌート博士をお願いしましたが、講演内容は、NY-ESO-1の臨床試験における免疫応答の解析で、興味深いものでした。今回、臨床試験のセッションには、10演題ありました。癌ワクチンの成果を問われる時代が、まちがいなく迫ってきている事を実感致しました。皆様、本当にありがとうございました。御苦勞様でした。

特別講演

「NY-ESO-1 specific immune responses in cancer patients」 を聞いて

岡山大学大学院医歯学総合研究科、病態制御科学分野、免疫学 野口雄司

Alexander Knuth博士は1970年代後半より一貫してhuman tumor immunologyの研究を続けられています。博士の研究者としての第一歩はL. J. Old博士の研究室から始まりました。その当時Old博士のラボでは血清学的アプローチによる悪性黒色腫の腫瘍抗原の同定が主流でしたが、Knuth博士はただ一人で悪性黒色腫に対する特異的CTL株の樹立というプロジェクトに取り組んでいらしたと聞いています。ドイツに帰られてからは、博士自身曰く一時“暗黒時代”を経験されたようです。しかしながらCTLワークを継続されて、tyrosinase, MAGE-1の同定という腫瘍免疫学においてはbreakthroughになった研究にも参画されました。さらに1998年にはNY-ESO-1のCTLエピトープを決定するという素晴らしい仕事をされています。その間多数の癌ワクチン臨床試験を実施され、この分野で先導的役割を果たされてきました。第7回SFCIの特別講演では、NY-ESO-1を標的抗原とした臨床試験の成果を発表していただきました。

今回の特別講演を拝聴して、印象的であったのはデータの明快さです。NY-ESO-1は強い抗原性を有

するので、比較的clear-cutなデータが得られやすいこともあります。しかしながらこのような明快なデータを出すには、抗原蛋白および抗原に対する単クローン抗体の作成及びその安定した供給、免疫応答を解析するための再現性の高いアッセイ法の確立、それらを実現するための熟練した技術が要求されます。さらには患者さんと良好な関係を維持し、その協力を得ることも不可欠です。そんなことは当たり前ではないかと言われると思いますが、私は博士の講演を聞いてそのことを再認識させられました。明快な臨床データこそが、癌ワクチン研究に進歩をもたらすと考えます。博士はその豊富なデータに基づいて、癌ワクチン臨床試験の進むべき方向性を示唆されました。癌関連抗原の蛋白免疫です。蛋白免疫は、価格などを考えるとペプチド免疫より実現性が低く、また最適なアジュバントの選定も必要になります。しかしながらこのような困難さを着実に克服していくことが、腫瘍免疫学の進歩とつながるものと思考いたします。最後に会員皆様の御協力のおかげをもちまして第7回SFCIが無事終えられたことを、この紙面をお借りして感謝いたします。

シンポジウム

第7回SFCI総会シンポジウムに参加して

久留米大学医学部免疫学講座 原田 守

第7回SFCI総会シンポジウムは「がん抗原と免疫応答 - 臨床応用を目指して - 」というテーマで行われた。発表された内容は、テーマに沿った臨床応用を目指したものであった。一般的に、がん抗原を標的にした免疫療法の臨床応用を実施するためには、がん抗原候補の同定、それらの発現の解析、抗原ペプチドの同定、そして実際の臨床試験というstep by stepな研究の展開が必要と考えられる。今回のシンポジウムで発表された内容は、包括的ゲノム情報を利用した新たな癌抗原候補の同定、Cancer-Testis抗原の発現の解析、HLA-A24トランスジェニックマウスを利用した抗原ペプチドの同定、造血器腫瘍での標的分子としてのマイナー組織適合抗原ペプチドの同定、さらに、滑膜肉腫や種々の癌種に対するペプチドワクチン療法の臨床試験と、がん患者に対する特異的免疫療法の臨床応用へのロードマップを具体化したと言える内容であった。そして、それぞれの発表では、発表者の臨床応用への熱意が強く感じ取れ、本邦でのがん特異的免疫療法の臨床応用への黎明期にふさわしいシンポジウムであった。

私も発表する機会をいただき、最近取り組んでいる前立腺癌抗原ペプチドの同定とペプチドワクチン療法を受けた患者における投与ペプチドに対する免疫応答の解析結果を発表した。私は、前立腺癌に対する有効な免疫療法の確立の可否が、上皮性癌に対

する治療法の一つとして免疫療法が本邦で認知されるための試金石になると考え、前立腺癌に焦点を当て研究を進めている。また、発表の後半では、クラス 結合性癌抗原ペプチドを投与した患者内で、投与ペプチドを認識するCD4陽性T細胞が誘導されていた証拠を提示した。通常、クラス 結合性癌抗原ペプチドのワクチンは癌患者内に癌細胞を攻撃してくれるCTLを誘導することを期待して施行されているが、ワクチンにより癌患者内で誘導される免疫応答はCTLの誘導だけではないようだ。また、多くの研究結果が示すように、末梢のCTL頻度の増加だけでは抗腫瘍効果には結びつかない。メラノーマでの研究の進展と比較し、ワクチン療法を受けた上皮性癌患者内でどのような免疫応答が誘導され、また、抗腫瘍効果が認められた場合、どのようなエフェクター細胞や分子が関わっているかの研究は遅々として進んでいない。近年、translational researchの必要性が強調されている。しかし、がん免疫療法の分野では、基礎研究に基づき臨床研究を展開するforward translationとともに、免疫療法を受けた患者内で生じた免疫応答を解明し、新たな治療法に役立てるreverse translationも重要だと思われる。それらがサイクルしながら臨床研究が展開していけば、ロードマップの先にあるゴールは遠くないと私は思っている。

ワークショップ

「ワークショップに参加して」

バイオイミュランス 富樫裕二

悪性腫瘍による死亡数が国内において30万人を超えてしまった中、第7回基盤的癌免疫研究会総会が開催されました。悪性腫瘍の治療方法が種々研究開発される中、免疫療法も以前にもまして注目されてきていると思います。数多くの基礎的研究成果が発表される中、「トランスレーショナル・リサーチの進め方」というワークショップが盛り込まれるように、本研究会においてはより臨床に近い研究成果が発表されていると感じており、いよいよ研究成果が臨床の現場へ、という流れがひしひしと伝わってきておりました。ペプチド療法、抗体療法、細胞療法等、ますます研究開発が進むと思われます。

その中ふと冷静さをもって今のトランスレーショナル・リサーチを考えて見ますと、「有効性、安全性、高品質そして普及性」という言葉を考えてしまいます。

多くの治療方法の研究開発は当然ながら有効性に視点がいてしまいます。しかしその治療を受ける患者からしてみると、安全性はどうなんだろうか、という不安を感じるとおもいます。まして臨床研究中的実証的研究治療においてはなおさらだと思います。トランスレーショナル・リサーチあるいは臨床研究においては、治療する側の責任として有効性はもちろんのこと、安全性を含めた品質というものも十二分に配慮しなければならないと思います。

優れた治療方法の開発は、そのスピードと一緒に、

ブレーキを含めた優れた制動力も持ち合わせなければならぬと思います。

今まで多くの治療方法の研究開発は、一研究室あるいは一病院にてなされてきたように思います。しかし今後の進め方は、できるだけお互いの情報を共有し、ネットワークを組みながら効率良く進めていくべきだと思います。

これらのことを含みながらも、諸先生方の素晴らしい発表を聞き、そしてまた会場やロビーでのディスカッションを聞き、その内容が、「癌を治そう」、「患者を救おう」という熱い気持ちが伝わってきておりました。

いよいよこれからが以前よりも進んだ形で臨床研究・トランスレーショナル・リサーチがスタートされると思いました。

そのためにも、良いシステム作りが重要だと思います。大学においても、国においても、民間企業においても、力を合わせてトランスレーショナル・リサーチを進めていこう、癌を治そう、という熱い気持ちを感じることができた研究会、ワークショップでした。

必ず近い将来、この基盤的癌研究会より素晴らしい成果が発信されることを十二分に感じられるものでした。

それにしてもコストの問題は大きい問題です。

一般演者より

第7回総会に参加して

大阪大学大学院医学研究科、分子病態内科学 岡 芳弘

私は1999年 大阪で第3回の本研究会が開催されて以来ずっと参加させていただいております。その1999年当時（現在もですが）は大阪大学医学部第3内科（現・分子病態内科学）血液グループに在籍していましたが、その前の1992年から1995年の3年間スイスのパーゼル免疫学研究所に留学していたこともあり、免疫学を基盤にした血液悪性疾患治療に興味を持ち、白血病に高発現しているWT1遺伝子産物（最近では、固形癌にも高発現していることが明らかとなっています）を標的とした抗腫瘍免疫療法の開発に他の協同研究者らと共に着手しておりました。その1999年頃の演題と今回の演題を比較しますと、癌免疫療法が臨床応用に近づいている、あるいは、すでに臨床応用されていると言っても過言ではない状況がここ数年で急速に進んできたことを実感する次第であります。我々の研究も、マウスの個体を用いた実験およびin vitro培養系での実験で得られた成果をもとに、2001年12月にはWT1ペプチドを用いた癌の免疫療法の第 相臨床試験を開始することができ、今年はその臨床成績の一部を報告でき、本研究会にはじめて参加した1999年と比べるとまさに隔世の感があります。本研究会での討議が我が国におけるトランスレーショナルリサーチの推進に大きく寄与していると実感しております。

今年の本研究会におきましては、その進行が大きく遅れたことがありました。私の記憶が正しければ、

昨年も同様に、かなり進行が遅れたように思います。発表、討論の進行が遅れるのはもちろん「よい」とは言えませんが、逆に言えば、それだけ議論が活発で白熱していた証拠ではないでしょうか。私と同じ研究室に所属しており今年のはじめて本研究会に参加した大学院生の「すごい熱気ですね。多くの部屋に分かれている大きすぎる学会より、この方が思いっきり議論できてよいですね。」という言葉が印象的でした。

基礎的な研究成果を実際の臨床における癌治療に応用すること（つまり、トランスレーショナルリサーチ）これは、私のような臨床に携わりながら一方では研究を行っている者にとりましては大きな目標、夢であります。そして、そのようにして開発された治療法には科学的基盤があります。したがってその臨床試験に参加していただいた患者さんから得られたサンプルは再び実験室で科学的に解析可能であり、そこから、担癌生体における癌抗原に対する免疫反応に関する貴重な新しいデータが得られたり、また、それを詳細に解析することにより、より改良された治療法が生み出されると想像されます。近い将来、癌の免疫療法が、手術、抗癌剤、放射線などとならび癌治療の大きな柱のひとつとなることが期待されますし、また、本研究会がそれを推進する原動力であり続けてほしいと念じております。

第7回SFCI総会に参加して

今こそ理想は高く「免疫療法で癌を治したい」

- 免疫療法をスタンダードへ -

熊本大学大学院医学薬学研究部、免疫識別学分野

なかつらてつや
中面哲也

私が初めてSFCI総会に参加したのは第2回に遡る。その時の特別講演は私の運命を変えた。そもそも私は癌がやりたくて外科医になった。私が最も尊敬する小川道雄先生の門下生である。国立がんセンター東病院での3年間のレジデントを含む5年余りの臨床での癌との戦いを経て大学院に入った。小川先生から与えられたテーマは「腫瘍免疫と免疫療法」。「これからはHLAが大事になる。」と西村泰治先生の教室に送られた。そして大学院2年の夏、私は本格的に新規腫瘍抗原の同定の研究をスタートし、久留米の伊東恭悟先生に習い、ひたすらTILの培養を続けていた。その時西村先生と2人で参加した第2回SFCIの特別講演がSEREXの話で、私は膀胱癌のSEREXをスタートさせることになった。SEREXの教室での立ち上げにあたり、小幡裕一先生にアドバイスを頂いた。この場をお借りしてお礼を申し上げたい。一つ論文をまとめた後、当時久留米の伊東先生の教室にいたがんセンター時代の後輩伊藤雅昭君の誘いもあり、久留米でCTLの研究に従事した。1年半お世話になった。伊東先生はじめ久留米のスタッフに心から感謝申し上げたい。その間学振の特別研究員を経て、西村先生の教室の助手になり、腫瘍グループを任せられ2年が過ぎようとしている。相変わらず、論文を通すのに苦労しているが、着実に成果は出てきており、今度の癌学会でも5人が口頭発表する。最初は2人で参加したこの会も、今回は5人の大学院生と共に参加することができた。日本中の腫瘍免疫の研究者が一堂に会し、1会場で全演題について毎回予定時間を大幅に超えるほどの活発な討論が行われるこのSFCIの存在意義は大

きく、私は大好きである。臨床試験の報告も増えてきて、これからもどんどんみんなで臨床応用を目指すべきだと思う。ただ、大好きなだけに残念だったのは私にとって刺激的な発表が少なかったことである。第4の治療法が、他の3つの治療法の適応がないから行われるのではなく、あくまでも私達が追求すべきは、他の治療法に並ぶ第4の治療法としての免疫療法の確立であろう。今後本学会で癌治療のスタンダードになるような治療法が発表されることを期待し、私達もそうできるようにがんばりたいと思う。そうでなければ、今再び癌免疫療法の波が来ているが、またも「なんだ、たいしたことないじゃないか。」と消え去ってしまう。まだまだ越えるべきハードルはいっぱいあるが、今こそみんなで「免疫療法で癌を治したい」という原点に立ち返り、地道にコツコツとデータを蓄積し、近い将来免疫療法が癌のスタンダード治療の仲間入りができるようにがんばろうではありませんか。この度「医学のあゆみ」に癌とHLAの総説を書きました。ぜひ読まれてご意見をお聞かせ下さい。最後に、学会終了直前に起こった私の友人で前出の伊藤雅昭君の突然の胸痛のハプニング（精密検査の結果異常なしで本人は現在びんぴんしている）に迅速に対応して下さった岡山大学の野口雄司先生はじめスタッフのみなさま、そして会長の中山睿一先生本当にありがとうございました。そしてご苦労様でした。また、このような執筆の機会を与えて下さった学会本部に深謝すると同時に生意気な内容になってしまったことをお許し下さい。

「第7回SFCI総会に参加して」

三重大学医学部第2内科 西川博嘉

私が初めてSFCI総会に参加したのは、札幌で開催された第4回総会です。当時よりペプチドワクチンの臨床試験が開始され、以後の総会でその成果が発表されてきました。本年の第7回総会ではAlexander Knuth博士がNY-ESO-1を用いたすばらしい臨床試験の成果を述べられるとともに、多数の施設よりペプチドワクチン、ペプチド及び α -GalCerによる細胞療法の報告がなされました。その中には、これらの治療によりNCを維持している症例の報告もありました。とりわけ大阪大学を中心にすすめられているWT-1ペプチドではCR症例も報告され、今後の成果が期待されると感じました。

しかしこれらのペプチドワクチン療法で最も大きな問題は、ペプチドのHLA拘束性、又がん抗原発現の限局性のため限られた症例にしか適応できないことです。この問題を解決するために新規がん抗原の探索が続けられ、本総会では「がん抗原と免疫応答 - 臨床応用をめざして - 」と題してシンポジウムが開催され、十分な免疫応答を誘導しえる新たながん抗原がいくつか報告されました。東京大学の角田、田原らはゲノム情報を利用した新しいGET-MAP法を考案し、有効ながん抗原が極めて少ない消化器癌

での適応の可能性を述べ、ポストゲノム時代の新たながん抗原探索法として注目されました。

IgG抗体を用いてスクリーニングを行うSEREX法にて同定された抗原は、 $CD4^+$ T細胞に認識されます。私は、これらのSEREX同定抗原が遺伝子銃を用いたCTLエピソードとの共免疫で強力に $CD4^+$ ヘルパーT細胞を活性化しヘルパー効果を発揮すること、また単独免疫では全く反対の $CD4^+$ $CD25^+$ 抑制性T細胞を活性化し抑制効果を発揮することを見いだしました。現在より効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導するために、ヘルパー効果誘導の機構解析に取り組んでいます。本総会においても北海道大学の茶本、西村らは、OVAをモデル抗原としてTh1細胞の有用性を、岡山大学の長谷川、野口、中山らはCHP/NY-ESO-1を用いて有効な $CD4^+$ T細胞の誘導が可能であることを報告しました。今後いかに多様な機能を持つ $CD4^+$ T細胞を有効に利用するかが重要であると感じられました。

最後にちょうど旬であった岡山名産の白桃、マスカットは大変おいしかったです。お世話いただきました岡山大学の皆様、ありがとうございました。

「がん免疫研究に足をふみ入れて。」

千葉大学大学院医学研究院、免疫発生学・免疫細胞医学 中山俊憲

私のがん免疫の研究を始めたのは5年ほど前から
のことで、千葉大学に移動し谷口克教授のもとで
NKT細胞の研究に関わるようになってからです。従っ
て、まだ経験は非常に浅く基盤的がん研究会に参加
させて頂いて勉強になることが非常に多いのが現状
です。それまでは、「がんの免疫研究」は非常に複
雑でとらえどころのない領域であると感じていま
した。しかし、最近の論文や研究会でのお話を伺うと、
分子・遺伝子レベルでのアプローチが多く、なじみ
やすい領域だと感じるようになってきました。

千葉大学では、免疫と呼吸器外科と共同で、平成
13年からがんのNKT細胞免疫治療の臨床研究を行っ
ています。細胞培養をGMP (Good Manufacturing
Practice) 基準に沿った形でおこない、治療もGCP
(Guideline for Good Clinical Practice) 基準を遵守す
る臨床研究を、ということでこれまで多くのノウハ
ウを大学院生の人たちと勉強しながら取り組んでい
ます。以下に研究の概要をご紹介します。

NKT細胞は、近年になってその存在が明らかにな
った新しいリンパ球集団で、ご存じの通りT細胞と
NK細胞の両方の性質を兼ね備え、NK細胞様の抗腫
瘍活性を発揮します。ヒトの末梢血では0.01-0.1%を
占めるにすぎません。通常のT細胞と違って、大部
分のNKT細胞の抗原受容体は単一 (マウスではV
14、ヒトではV 24V 11) でリガンドは抗原ペプチ

ドとMHCではなくCD1dと糖脂質です。マウス及び
ヒトのNKT細胞を特異的に活性化する ガラクトシ
ルセラミド (GalCer) は、肝臓や肺へのマウス転
移モデルでは転移をほとんど完全に抑制します。ま
た、樹状細胞にパルスしたものでは、一度腫瘍塊
(0.5-1mm径) ができた後でも治癒することがわかり
ました。そこで、GalCerを自己の樹状細胞にパル
スして体内に経静脈的に戻し、内在性のNKT細胞を
活性化する治療法を計画し、昨年Phase I studyを終
了しました。重篤な有害事象は見られず、Phase II
studyを開始しています。NKT細胞免疫系の特徴的
な性質から、この治療法の利点として、1) MHCの
制限をうけないので、すべてのヒトに利用できる点。
2) ヒトNKT細胞の細胞傷害活性は非常に強く抗原
非特異的であり、様々ながん細胞に適応できる点。
3) IFN γ を産生しNK細胞などの抗腫瘍免疫を担う
違った細胞を活性化して動員できる点。4) 患者本
人の血液から調整した細胞を用いるため、GVHなど
の拒絶反応の心配がない点。などがあげられます。
適応としては、根治手術のあと微小転移によって数
年後に再発してしまうといった、原発性肺がん症例
などを考えています。また、CTL療法との併用によ
って治療効果を増し、最終的にはがんの根治療法と
しての免疫療法の確立を目指しています。

免疫は癌細胞は障害するが、癌組織は障害できない

東京慈恵会医科大学DNA医学研究所、悪性腫瘍治療研究部門 本間 定

「免疫は癌細胞は障害するが、癌組織は障害できない」のでは、というのが私の最近のDC vaccineによる抗腫瘍免疫の特性のひとつではないかと感じています。抗癌剤治療や放射線治療もまたわかりとも言えますが、癌免疫療法は他とは異なる特有の理由が有りそうです。ひとつは「血管の壁」かもしれません。多くの動物実験で経験されるように、腫瘍細胞が一旦固形腫瘍を形成すると、たとえDC-vaccineを用いて抗腫瘍免疫を誘導できても、一部のモデルを除いて腫瘍縮小効果をあげることは極めて困難です。組織を見ても免疫細胞の浸潤はわずかで、免疫細胞と腫瘍細胞の戦場の跡はあまりありません。一方、同じ腫瘍細胞でも静注して作成した肺転移モデルは、皮下に作った固形腫瘍に比較して免疫で良好な抗腫瘍効果が得られ、肺転移腫瘍組織中に免疫細胞の浸潤も観察できました。これは肺の末梢血管につまって着床した腫瘍細胞は血管の壁に遮られることなく免疫細胞に接触可能という単純な理由が関与しているかもしれません。また、進行癌症例を免疫療法で治療する際、固形腫瘍に比較して癌性胸、腹水症例が良い反応を示してくれる例が散見されます。これは腫瘍細胞が体腔液中に浮遊、または、漿膜面に播種されているため、免疫細胞と腫瘍細胞の接触が起こりやすく、「血管の壁」の邪魔が無いからかも知れません。では、なぜ血管が壁として機能

してしまうかです。これはたとえDC-vaccineで腫瘍抗原を認識できるT細胞が増殖、活性化されても、腫瘍組織に炎症の環境が極めて乏しく、接着分子やケモカインといった免疫細胞を集積させる因子の発現や、細胞浸潤を起こさせるための血管透過性昂進などが無いためではないでしょうか？DC-vaccineにより誘導された腫瘍抗原特異的T細胞は、増員はされたものの空しく血中を旅しているだけかもしれません。では、なぜ炎症が起きないかです。これは難しい問題で推測の域を出ませんが、腫瘍組織間質のDC、マクロファージなどの抗原提示細胞が全く機能不全状態となっているため、せっかく末梢リンパ組織でT細胞に腫瘍抗原に対するprimingが成立しても、腫瘍組織で十分なT細胞の抗原特異的活性化が齎されないからではないかと思います。ビールスの臓器感染症に見られるように、感染臓器間質の抗原提示細胞がprimingされたビールス抗原特異的T細胞を臓器の場で強力に活性化すると、感染細胞にたいする強いT細胞反応と炎症が誘発され、感染細胞は破壊、排除されます。腫瘍組織の間質にもこのような反応を起こすための機能的抗原提示細胞が必要かもしれません。以上は状況からの感想、推測が中心で、真偽の程は不明です。なんとかそのあたりを解明して、免疫療法をより有効なものにしたいと考えています。

Pathological evidence based cancer immunotherapy の確立を目指して。

札幌医科大学医学部第一病理 田村保明

少し前までは私は内科医として働いていた。十年ほどの間に、たくさんの癌患者さんと接してきた。生来新しもの好きの私は、この抗癌剤が効くと聞けば使い、あの漢方薬が患者さんのQOLを改善すると聞けば、勧めたものであった。一定の効果はあったと今でも信じているが、多分に自己満足に終わっていたかもしれない。そのような時、前教授である菊地浩吉先生の門を叩き、腫瘍免疫学の琴線に触れたことは、人生のまさにターニングポイントであった。当時はMHCクラス IIに8~10個のアミノ酸からなるペプチドがのるなどということは全く予想だにできなかった。(自分が病理医の端くれになることも予想できなかったが!) 実際私の指導者である佐藤昇志教授、米国 Connecticut 大学 Srivastava 教授のおふたかたは、いずれも腫瘍をすり潰しながら、生化学的な手法で癌抗原取りをしていたのですから。腫瘍抗原が細胞内蛋白質由来のエlegantなペプチドであったことは、ある意味その後の科学的な解析という楽しみを我々にプレゼントしてくれたように思える。そこで病理組織学的解析である。ほぼ毎日のように胃癌、大腸癌を鏡検していると、少なからずのリンパ球が腫瘍胞巣の周囲に認められる。こいつら、いったいなにやってんだべか?(北海道弁)としばし考えさせられる。いかにも極悪の顔つきをしている癌細胞にはとても太刀打ちできないようにも思えてくる。いやいや、このリンパ球は腫瘍浸潤リンパ

球として、生体防御すなわち腫瘍の排除にあたっては違くないなどと菊地前教授の講義を思い出しながら、標本をながめている。さて、私たちがサブインとSYT-SSX由来の癌抗原ペプチドによる第1相臨床試験を続けている。近い将来、ワクチン後の病理組織をこの目でみることができるよう来であろう。ワクチンに使用されたペプチドは本当にT細胞を刺激活性化しているのだろうか?そしてこれらのT細胞が本当に腫瘍を傷害しているのだろうか?どのくらいの数のリンパ球が浸潤してくるのか?ワクチンされたペプチドは樹状細胞により提示されているのだろうか?腫瘍局所に少なからず認められるNK細胞は何をしているのか?完全な腫瘍の退縮に必要な条件は?効果の見られる病変と見られない病変の差は何だろうか?所属リンパ節はどうなっている?正常組織への影響は?病理組織学的に解明すべき事項=我々の楽しみが山積されている。これらが体系的に解明されてこそ、それこそ夢のような癌免疫療法が開発がなされるに違いない。私はペプチド特異的リンパ球の獅子奮迅の活躍を願いつつも、純粋な目でもって、組織からのメッセージを受け取り、理解し、そこから最良のワクチン療法のストラテジーを構築するというpathological evidence based cancer immunotherapyを確立することが使命であると信じて、研究を続けていきたい。

第7回基盤的癌免疫研究会総会賛助企業及び団体 (50音順)

赤穂化成株式会社	帝人株式会社
旭化成株式会社	日本化薬株式会社
アストラゼネカ株式会社	日本シエリング株式会社
アベンティスファーマ株式会社	日本新薬株式会社岡山支店
エーザイ株式会社	日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
小野薬品工業株式会社岡山営業所	日本ワイスレダリー株式会社
片山化学工業株式会社岡山営業所	ノバルティスファーマ株式会社
株式会社大熊	藤沢薬品工業株式会社岡山第一営業所
株式会社カワニシ	ファイザー製薬株式会社
株式会社三和化学研究所	ブリストル・マイヤーズ株式会社
杏林製薬株式会社岡山営業所	マインドエース製薬株式会社
協和発酵工業株式会社医薬岡山営業所	萬有製薬株式会社
キリンビール株式会社医薬カンパニー中国四 国支店	三菱ウェルファーマー株式会社
三共株式会社	山之内製薬株式会社岡山営業所
シエリング・ブラウ株式会社	
塩野義製薬株式会社	
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	
住友製薬株式会社	
第一製薬株式会社	
大正製薬株式会社大阪支店	
武田薬品工業株式会社岡山営業所	
中外製薬株式会社	
株式会社ツムラ	

発行：基盤的癌免疫研究会

事務局 〒160-8582 新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所

細胞情報研究部門内

TEL 03-5363-3884 FAX 03-5362-9259

E-mail : ryoko-s@sc.itc.keio.ac.jp