



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

# NEWSLETTER

VOL.1 NO.1

## 第2回SFCI総会は名古屋で！

日時：平成10年7月14日(火)、15日(水)

場所：ホテル ルブラ王山

〒464 名古屋市千種区覚王山通り8-18

TEL 052-762-3151

総会会長：高橋利忠（愛知県がんセンター研究所）

総会副会長：珠玖 洋（三重大学）

上田龍三（名古屋市立大学）

小幡裕一（愛知県がんセンター研究所）

[1998年発行]

1. 夢の実現に向かって一橋本嘉幸（総会会長 財団法人佐々木研究所）
2. 基盤的癌研究と癌治療効果の先行指標 …濱岡利之（大阪大学医学部腫瘍医学）
3. 癌免疫研究の未来—残された最後の挑戦…角田卓也（和歌山県立医科大学第二外科）
4. 今こそ、癌免疫療法への理論的戦略を！…西村孝司（東海大学医学部生体防御機構系免疫学）
5. 前途にほのかな光明…菊池浩吉（札幌医科大学病理）
6. 標識抗体による in vivo 診断と治療：最近の学会から …今井浩三（札幌医科大学第一内科）

## 1. 夢の実現に向かって

橋本嘉幸（総会会長 財団法人佐々木研究所）

「基盤」一物事を支えるよりどころ；物事の土台  
(広辞苑)

昨年の秋、数人が集まってこの研究会の発足を相談したとき、会の主旨は癌免疫研究にあるが癌免疫研究の歴史からするといろいろな問題点があり、これからの癌免疫はいかにあるべきかに議論が集中した。大きな問題点の一つは、癌免疫研究における、特に癌抗原の面での、分子、遺伝子基盤の欠落にあり、現在、国外ではこの方面の研究が活発で、わが国も直ちにこれに深く対応すべきである。その他の癌免疫研究分野でも、単に結果論に終わらずそのアカデミックな本質を見極めてから臨床における癌免疫療法を志向すべきであるということで意見が一致した。癌免疫に対応する学会や研究会は他にもいくつかあるので、重複しないように焦点を明確にして発足しようということになった。

そこで大事になるのが会の名称である。基礎的癌研究会が目的とする方向には適合するが、臨床のコア的研究も含めるとなると何となく切れが悪い。そこで基盤的としたわけである。基礎も基盤も同じ様な意味であるが基盤的癌免疫とするとひびきがよい。要はニュアンスの問題である。後で辞書をしら

べると基盤の意味は正に本研究会にぴったりであった。英語の名称もその場で作られた。因みに学会も研究会も英語ではSocietyである。

研究会の準備は滞りなく進み今回の第1回総会を開催する運びになった。研究会の規模は、内容が濃く、十分な討議をするためにはあまり大きくならない方がよい、とはいいつつ、本当のところどれだけの会員と総会への参加者が集まるかやや不安であった。しかし、蓋を開けてみると予想を遥かに上回り、有り難いやら嬉しいやら。

総会で感じたことは癌免疫に対する参加者の熱気である。熱気の源は発表内容の質の高さにあると同時に、やはり皆の癌免疫に対する生き生きした夢であろう。不勉強のためこれまで知らなかったいくつもの立派な研究発表をまとめて聴くことができ何かが頭と胸の中で噴き出した。これらの中には企業からの発表もあり、産学の一体感を得たことも収穫であった。

本研究会が癌免疫研究から癌免疫療法への夢を実現するために、研究者はいい子いい子に終わらず、お互いに厳しく見つめ合い、自己研鑽に励む場となることを願っている。

## 2. 基盤的癌研究と癌治療効果の先行指標

濱岡利之（大阪大学医学部腫瘍医学）

防災の日にこの原稿を書いた。防災と言えど阪神・淡路大震災の事共が今更ながらに思い起こされる。地震等の突如勃発する天災の予知が果して可能か否かが今まさに大問題になっている。それが直ちに多くの人命、財産、国の経済、また一国の政治に絡むだけに深刻である。しかし予知の問題は地道な発生のメカニズムの解明がなければ一步も進まない。これが要諦である。

ここで我々の研究の焦点である癌免疫研究の方向性について考えてみよう。

いま仮に或る療法が経験的に見て大変良く効くのではないかとする方法論的提案が出たとしよう。もしそれがその通りなら、確度の高い天災の予報（予知）を如何に為すかが人類が長年の夢であるのと同様に、現代医学とりわけ臨床医学の大半の問題が解決するところであり、現実にはまさしく一刻千秋の思いで待たれるところである。しかもその方法が生体の癌に対する免疫力を高めて癌が治るのだというシナリオであるとする、それは癌免疫療法ということになる。加えて今まで行われている癌化学療法や放射線療法はしばしば免疫抑制につながる事が知られ、これらを先ず避けて免疫療法からスタートすべきであるという主張が出たとしよう。一般に免疫療法が奏効するためには生体の免疫機能が正常であることが大前提であり、この主張はその観点からすればまことに当を得ている。

ところで、ある患者がこの学説・主張・方法論に信服し、確信をもってこの療法を受けたとする。説の通り治れば何ら問題はない。しかしここで厄介なことにはあまり良くなったように思えず結果的に見て不幸な転帰をとってしまった場合である。それではこれは統計学でいう例外事象として棄却するか？ 否、やはりこの場合には今迄どおりの化学療法や放

射線療法を先ず受けたほうが良かったのではないか？ 事ここに至って決断を下した当事者に果して何らかの慙愧の念が残ることは全くないのか？ 或いはそのような疑念が仮に他から真摯な態度でもって提起された時に、それに対する正しい判断を如何につけるかの問題がある。換言すれば如何なる基準で治療法の選択が行われたのか、或いは治療効果の先行指標を提出すべき方向で今までの癌研究がそもそも行われていたのかが問われる方向に議論が展開する。今の癌免疫学はその点の明解な解答を用意し得るであろうか？ 或いは多少でもその観点から研究が行われているか？ もっともこの点では化学療法や放射線療法でも、今やとそれぞれの治療効果に関する先行指標を確立すべく、例えばP53絡みで、分子レベルでの研究が始まりつつあるのが現状である。

次に癌免疫のメカニズムについて考える。癌免疫に係る細胞性免疫のinduction phase, effector phaseの機構解析、cytokines and their corresponding receptors, adhesion molecules, costimulatory molecules, lymphocyte signal transducing mechanisms, lymphocyte-vascular endothelial cell interaction, 腫瘍内リンパ球浸潤のメカニズム、加えて或る種の癌に見られるリンパ球浸潤阻害機構の解析そしてこれら一連の知見の癌免疫制御への応用等のkey words が次々と頭に浮かんでくる。しかしinduction phaseからeffector 機構発現に至る癌免疫機構の本質を良く考えてみると、他の免疫現象の制御と本質的には何ら変わったことがない。

続いて癌拒絶抗原の実体の解明がある。細胞の癌化とoncogene, tumor suppressor gene の関係、そして癌拒絶抗原の多くがoncogene-related productsであることは、それ自体今まで全く不明なものが明ら

かになりつつある点で 画期的な知見である。しかもその発現が癌ユニークと思わせる点で癌特異免疫療法への将来への応用で大いに希望を抱かせる。しかしこれを如何に生体に実際に免疫し、拒癌状態でみられる免疫抑制を凌駕して、効率的に癌特異免疫応答を起こさせるかは今後の大問題である。抗原提示細胞（APC）に癌拒絶抗原が取り込まれてMHC class I & II 認識に係るTリンパ球応答のinduction が起こるのが癌免疫のinduction phase のひとつの本質である。この点でAPCによるprocessingの問題を更にクリアーしていく必要がある。癌抗原はselfに限りなく近く免疫原性が本来大変低いのだというドグマが囃かれたことがある。そうかも知れない。しかしanti-idiotypic immune responses があるではないかというのが免疫学者の主張であった。これを実際に示したのがclonal-originの productsによる免疫操作であり、癌拒絶抗原の免疫操作の時にはこれらの知見

は大いに参考になることは間違いない。

ここで先に述べた癌治療の先行指標の話に焦点を戻す。免疫現象が癌克服の根底にあるという方法論が提出された時に、それではそれが確かに癌に対する免疫応答機構を使って癌が克服されたのだというシナリオがどのようにすれば癌患者で実際に証明出来るのか？また当該の治療法がたとえそれが長期にわたるrandomised trialで奏効性があるように思えても、それでも効かないケースが出る場合に何故そうなるのか。それではどのようにすればよいのか？出来れば治療開始早期に相互排除的でない適当な治療法の選択ができる確かな先行指標の確立が望まれる。この答は、化学療法や放射線療法では癌細胞の分子生物学の知見から、そして免疫療法であればメカニズムの解析を主体とした基盤的癌免疫研究の中から湧き出てくる。

### 3. 癌免疫研究の未来—残された最後の挑戦

角田卓也（和歌山県立医科大学第二外科）

癌免疫研究のなかでも特異的癌免疫の分野は、世界的な流れ・学問の流れからいっても主流となっている。従来サイトカインによる癌免疫研究は、確かにかなりの部分が解明され一部の癌に対しては臨床的にもある程度の効果を得てきた。しかし、癌患者を治そうとする医師であれば（基礎・臨床にかかわらず）、IL-12を含めてもサイトカイン療法単独の限界はすでに実感している。遺伝子治療の名の下にサイトカイン遺伝子を用いた研究は盛んであるが、これは真の遺伝子に対する治療ではなく、このためか癌学会はともかく免疫学会は冷淡である。この反面、癌学会は癌免疫療法には冷淡でアメリカ癌学会とは大きく異なっているのが現状である。

ペプチドを用いた特異的癌免疫療法は、おそらく癌免疫療法の生き残りをかけた最後の挑戦になると考える。勿論、癌のheterogeneityを考えると一つのmother proteinからpresentされるペプチドから誘導されたCTLのみで臨床的に癌を完治できるとは考えがたい。しかし、ペプチドcomplexなど十分工夫が可能である。最も大切なことは、ペプチド特異的なCTL cloneが、ペプチドのmother proteinを発現している癌を癌患者in vivoで障害する事実を証明することであると考えられる。

癌特異的免疫研究においてDendritic cell (DC) の関与が重要となっている。特に、マクロファージ活性抑制効果のあるIL-4とDC活性増強効果を持つGM-

---

CSFでヒト末梢血リンパ球より高率にDC様細胞が樹立できることが報告され、ペプチドを用いたCTL誘導に有効なツールとなることが証明された。PotentなAPCはCTLを誘導する際 essentialであり、

アナジーに陥っているCTLをもrescueする可能性を秘めている。

基盤的癌免疫研究会から癌免疫療法の新たな戦略が生まれればと期待している。

#### 4.今こそ、癌免疫療法への理論的戦略を！

西村孝司（東海大学医学部生体防御機構系免疫学）

第1回基盤的癌免疫研究会の開催数日前に、最後の打ち合わせを行い、「初日に、何人の参加者があのかなあ？」と会長の橋本先生、副会長の八木田先生と共に心配し、「いやー、当日は大盛況で、最初から立ち見席がですよ！」と小生は冗談半分、強がりを見せていた。でも、内心は、「全国から何人の腫瘍免疫に興味をもったヒトが集まってくれるのか心配であった」。研究会当日、11時の開始前に、30分間、幹事会があり、2分ほど遅れて、会場に幹事全員が入場しようとしたところ、会場係の八木田先生が既に、偉い先生を待つことなく大会を開始していた。橋本会長も一瞬ムツとしたと思うが、会場の扉を開けた途端に、笑みを浮かべたに違いないと推測する。会場に用意した200席の椅子は既にいっぱいになっていたのである。午後から椅子を補充しても、本当に立ち見ができるほどであった。会が大成功であったということと、こんなにも腫瘍免疫に興味を示す、研究者、特に若い研究者がいるんだと、ほっと胸をなでおろした。

小生が橋本教授のもとで腫瘍免疫を開始して、ちょうど20年。本当に免疫学は進歩した。モノクローナル抗体といえば精々Thy1抗体程度で、次期会長の高橋先生から頂いた抗Ly2抗体などはまさに宝物の1つであった。T細胞レセプターも見つかっていなければ、MHC結合性ペプチド抗原の概念もない。遺伝子操作もまだ導入されていなかった。勿論、腫瘍

抗原ペプチドなど、あるはずもない。腫瘍抗原は、キラー細胞が自己腫瘍を殺すという現場を観察した研究者が信望する宗教的なものだったのかもしれない。それに比べれば、今は、T細胞免疫の仕組みが分子レベルで明確にされ、癌拒絶抗原ペプチドの存在も明らかにされ、抗腫瘍免疫誘導のためにはどうすればよいのかという方向性と道具はかなりそろってきたような気がする。腫瘍免疫学が泥臭い学問として敬遠されていた時代もあったと思われるが、今、ようやく腫瘍免疫学が他の感染免疫やアレルギーなどと同じ舞台上で論じられるfineな学問として皆に捉えられ、再びこの方向に興味を持つ若者が増えたものと思われる。

腫瘍免疫に真剣に取り組めば、取り組むほど、腫瘍免疫はやはり難しい。本当に免疫療法で癌を直せるのか？と弱気になることもある。しかし、橋本先生が会長講演でお話になったように、腫瘍免疫は浮き沈みのウェーブを描きながらも、確実に進歩してきている。特にこの数年の進歩は目覚ましく、癌ペプチドやIL-12というような新しい道具を手にすることができた。今後の癌免疫の研究に重要なことは、今、我々が手にしえた知識、手法を結集させて、理論的戦略をもって新しい癌免疫療法開発に向けての基盤的研究をしっかりと行うことにあると考える。しかも、その基盤的研究が基礎だけで空回りすることなく、臨床との連携をもったものが望ましいと思う。

---

現状では、放射線治療にも化学療法にもノーレスポンスになってからどうにかしたいから免疫療法を頼み、その結果、効果がなければ免疫療法はやはり駄目という烙印を押すというのが実際と思われる。いくら基礎の研究者が理論的な基盤研究をしても、それが臨床応用される日が来なければ意味はなさない。しかし、最近では外科医の中にも、免疫の重要性をしっかりと考え、臨床応用を考えているグループもでてきており、基盤的癌免疫研究会がそのような臨床家の台頭をアクセレーションする会にもなってほしいと願う。

癌の免疫療法の最終ゴールは決して大きな腫瘍塊

を手術無しに完治させることではなく、早期癌の根治、あるいは術後の癌の再発あるいは転移の抑制にある。それができれば、どれだけ多くのヒトを救えるか。小さな腫瘍が目に見える場所にありながら、手術不可能で、放射線や化学療法にもノーレスポンスという患者もいる。今は元気だがいずれは癌が転移して死期がくるのを待つだけという状態である。このようなミゼラブルな患者は、少なくとも無くすることができるような理論的免疫療法の戦略を考え出すのが、我々基礎腫瘍免疫学者の使命だと、今回の研究会を終えて再認識することができた。

## 5. 前途にほのかな光明

菊池浩吉（札幌医科大学病理）

浮き沈みの激しいこの業界に身を投じてほぼ40年になったが、未だに足を洗えずにいる。

この度の基盤的癌免疫研究会（SFCI）の設立はまさに時宜を得たもので、橋本嘉幸会長を始め発起人の皆さんの先見の明に敬服する次第である。癌の免疫の研究の動向については、橋本会長が会長講演で述べられた事に全く同感でそれに尽きる。今こそ癌免疫研究の初心に戻って地道な研究を蓄積すべきであると私も考える。

第一回SFCI総会は正直いってあれだけの研究者が集まるとは思っていなかった。若い研究者の求めるロマンが、私の見果てぬ夢である“自己の癌細胞に対する生体の免疫反応の証明と、その原理に基づく免疫治療”の方向にむけられていることが感じられ大いに意を強くした。

これまでの道のりは速かった。私の関係についても、近交系腫瘍系の移植免疫に始まり、同一原発癌動物の癌、非癌部の抗原性の比較、原発重複癌各々

の抗原性の比較、原発癌の自家移植免疫の存在の証明、癌細胞膜成分の移植抗原性の証明など実に泥臭いtediousな仕事だった。アッセイ系は移植と形態学きりなかった。どうせ苦勞するならヒトの癌で考えた。ヒトでは生体実験はできないから、in vitroの細胞生物学と病理組織学を武器として自家癌に対する免疫応答を解析した。

現代免疫学の進歩は癌の免疫をエレガントに塗り換えたが、本質的な進歩、つまり癌患者が癌細胞の如何なる抗原分子に免疫反応をするのかに対する答えはなかった。モノクローナル抗体の出現も癌特異抗原を検出するには至らなかった。BCGを始めとする癌の非特異的免疫療法は、ある癌には確かに効果があった事、サイトカイン学を空前の発展に導いた事で評価されるが、癌の免疫の本質は依然として手つかずであった。

メラノーマでCTL 標的ペプチドが同定されたことは大きなbreak throughであった。今回の会でも、他

の人癌でのアプローチがある。遺伝子操作技術の進歩のおかげである。方法論が進歩しなければ、いくら焦ってもどうにもならないとつくづく感ずる次第である。まだまだ多くの問題が残っており、これで終わりとは勿論考えられない。癌免疫療法への応用にしても、一筋縄でいくとは思えない。やってみて

またまたサインカーブのどん底にたたき落ちるかも知れない。ただ私が最近の癌免疫研究、今回のSFCI総会で、前途にほのかな光明を感じているのは、これまでの軌道が修正され、正しい方に向かっているからだと思う。

## 6. 標識抗体による in vivo 診断と治療：最近の学会から

今井浩三（札幌医科大学第一内科）

本年9月に第25回国際癌医学生物学会（ISOBM）がスイス・モントルーにおいて、開催され、出席の機会を得たので、標識抗体によるin vivo診断と治療について、演題を中心に紹介させて頂きたい。

Jean-Pierre MachとFranz Buchegger（University of Lausanne）は、アメリカのDavid M. Goldenberg（Garden State Cancer Center, New Jersey）とならぶ、この分野のリーダーである。彼らは1974年にヒト大腸癌を移植したヌードマウスにおいて<sup>125</sup>I-標識の polyclonal抗CEA抗体を用いて、最初のin vivo localizationの発表を行った（Nature 248：704-708、1974）。その後、モノクローナル抗体を用いて分子を改良し、<sup>125</sup>I 標識Fab fragment を用いて微小大腸癌の検出に成功した（J. Clin. Invest. 77: 301-311, 1986）。さらに、蛍光色素を用いて、in vivoで腫瘍を検出する方法を考案して発表した（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 1663-1668, 1997）。

最近彼らは、phage displayにより選択された、全く新しい強い結合性を有するリコンビナントペプチド（peptabody）を得ることに成功した。今後はこれらを用いたtumor targetingはより広く行われることになるだろう。アメリカのD.Goldenbergらは、上

記の学会において、最近Tc-99m標識の抗CEA Fab'モノクローナル抗体が商品として広く臨床応用されたこと、ならびにこの抗体は1%以下のHAMA（抗マウス抗体）の出現であり、大腸癌の肝転移や腹腔内への浸潤、転移をCTより高精度に検出できることを報告した。

さらに、大腸癌に加えて、乳癌やその転移のin vivo診断にも応用できることを示したが、この場合には不必要な生検と、それに要する費用を減少させることを示した。

治療に関して、彼らはCDR-grafted（humanized）の抗体（<sup>125</sup>I標識）を用いて、大腸癌、肺癌、卵巣癌、甲状腺髄様癌の腫瘍縮小がもたらされ得ることを示した。主な副作用は骨髄抑制であるが、これらは自家骨髄移植ないし幹細胞移植により治療可能である。

アメリカSeattleのO.Pressらは<sup>125</sup>I標識抗CD20（B1）モノクローナル抗体を用いて再発のB細胞リンパ腫にphase I studyを行っているが、その結果、19例中16例にCR、2例にPRという成績を得た。phase II studyでは、自己骨髄移植を併用して、副作用を回避しつつ、21例中18例に反応がみられ、17例はCRであ

---

ったとしている。現在はhigh doseの<sup>125</sup>I標識抗体に加えてhigh doseのcyclophosphamide（100mg/kg）、etoposide（60mg/kg）および自己幹細胞移植を行い、29例中25例に寛解が（1-27カ月）が得られたとしている。これらの良好な成績の主たるポイントは、通常より多い量の放射線量と、強力な支持療法にあると言えよう。全体を通してtumor targetingはこの数年間で著しい進歩を期待できる分野に成長しつつある。その理由のひとつは基礎科学が進歩して、より

affinityの高い抗体が比較的簡単に得られるようになったこと、ならびに治療における各種支持療法の発展がみられたことであろう。

我が国におけるこの分野の研究・臨床（特に狭義のtumor targeting）は相当に遅れているが、国際的にはその間に種々の工夫がなされており、臨床に進出する勢いがあるので、ここに紹介させていただいた。