

# 1.概要

幼児期にポリオ、ジフテリアあるいは破傷風などのワクチンを接種をされたり、インフルエンザが流行する前に予防接種を受けたりします。これは、人為的に弱毒化した細菌やウイルスなどの病原体をあらかじめ接種することにより、たとえ病原体が侵入してきても、病気にかからなかったり、たとえその病気にかかったとしても軽くさせるためです。また、おたふくかぜ、風疹、はしかなどのように、一度かかるともう二度とかからない病気もあります。このように生体には病気になるのを防いだり、一度かかった病気になりにくくするしくみがあります。このしくみを「免疫」と呼びます。

身体を構成する細胞にはさまざまなものがありますが、免疫を担当しているのはリンパ球、マクロファージ、好中球などの細胞です。リンパ球はB細胞とT細胞に大別されます。B細胞は抗原<sup>注1</sup>に対して特異的に結合することのできる抗体(免疫グロブリン)を産生します。もう一方のT細胞にはさらに大別して2種類が存在します。ひとつはウイルスに感染した細胞や、がん細胞を殺傷する能力をもっている細胞傷害性(またはキラー)T細胞です。もうひとつは、種々のサイトカイン<sup>注2</sup>を産生して、B細胞の抗体産生を活性化したり、他のT細胞を活性化させる働きをもつヘルパーT細胞です。その他、ナチュラルキラー(natural killer、NK)細胞はウイルス感染細胞や、がん細胞を殺傷する働きがあります。マクロファージは細菌などの異物を貪食(どんしょく)し、殺菌したりする作用があります。好中球もマクロファージと同様に細菌を貪食し、殺菌する作用をもっています。このように多くの種類の細胞が免疫現象にかかわっています。

注1 免疫現象をおこさせる物質: 病原体の成分やタンパク質など

注2 免疫担当細胞がつくる物質: 免疫反応を調節したり、免疫担当細胞を活性化あるいは増加させる

免疫反応の主役的な役割を果たしているT細胞が抗原を認識するには、抗原をT細胞に提示する機能をもった抗原提示細胞と呼ばれる細胞が必要です。この抗原提示細胞の表面には主要組織適合性抗原(major histocompatibility complex、MHC)が提示されます。ヒトの場合は、これを特にヒト白血球抗原(human leukocyte antigen; HLA)と呼び、大きく分けてクラスI(HLA-A、B、C)とクラスII(HLA-DR、DP、DQ)があります。また、HLAは他人からの臓器移植の生着率に影響します。このHLAに抗原がペプチド(アミノ酸がいくつか結合したもの)の形で結合し、T細胞に提示されるとT細胞はその表面にあるT細胞レセプターと呼ばれる受容体(抗原とぴったり凹凸が合致するようになっている)によって、これは抗原だと認識します。ただし、T細胞が活

性化するにはこれだけでは不十分で、抗原提示細胞上にあるいくつかの補助分子（細胞表面に存在し、細胞と細胞の接着に関与する分子や細胞内に刺激を伝える分子など）を介する作用が必要となります。すべての条件が揃うと、例えば HLA クラス I に結合した抗原ペプチドは特に CD8 陽性 T 細胞と呼ばれる T 細胞に提示され、これを認識した T 細胞は活性化してキラー T 細胞に変身します。また、HLA クラス II に結合したペプチドは CD4 陽性 T 細胞に提示され、ヘルパー T 細胞を活性化させます。抗原提示細胞としてはマクロファージ、B 細胞、あるいは樹状細胞 (Dendritic cell ; DC) がありますが、その中でも特に樹状細胞は最も強い抗原提示機能をもっています。

免疫療法とは、免疫担当細胞、サイトカイン、抗体などを活性化する物質を用いて免疫機能を目的の方向に導く治療法です。がんの治療においては、現在広く行われている外科療法、化学療法、放射線療法に続き、免疫療法が第 4 の治療法として期待されています。

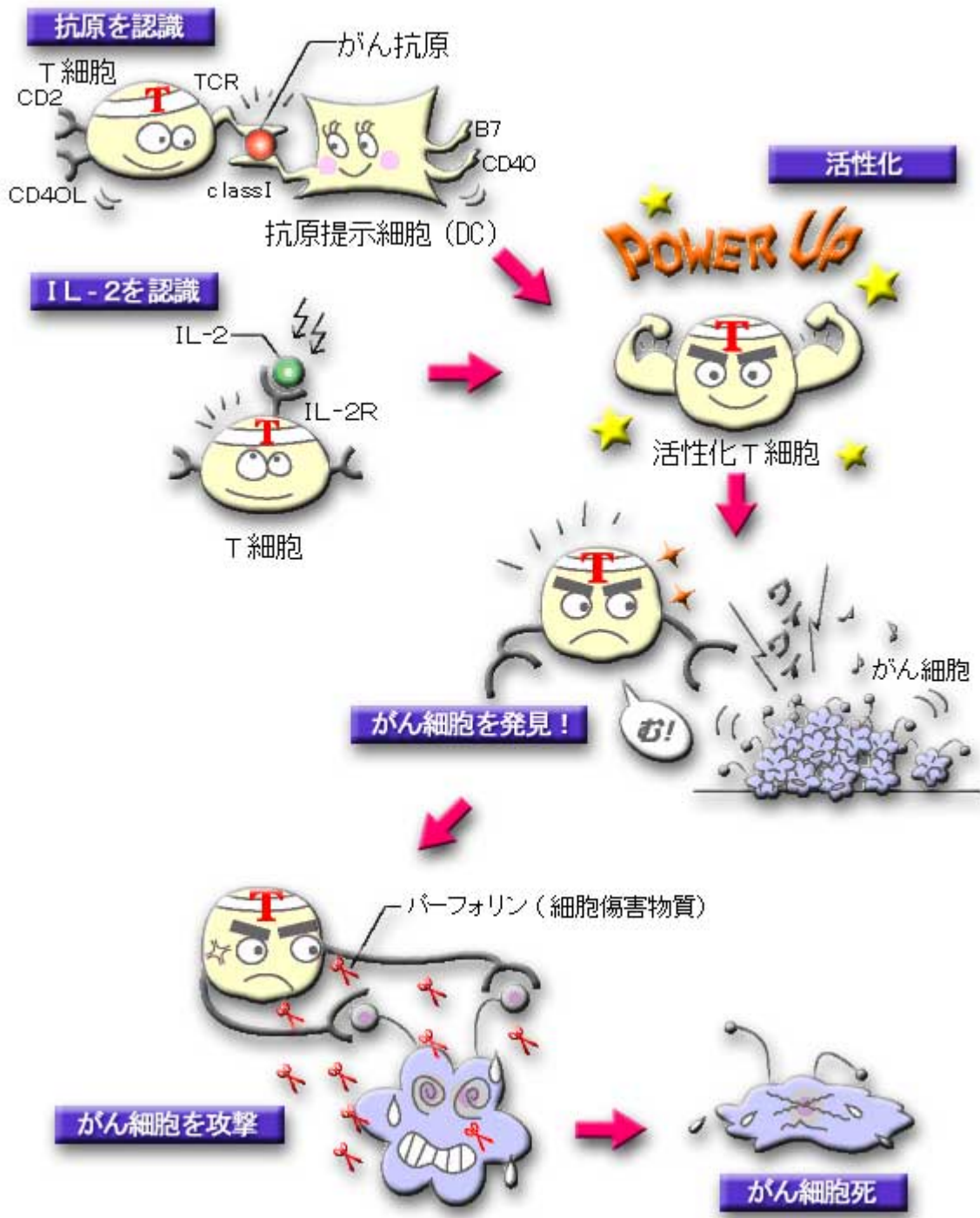
免疫担当細胞を用いたがんの治療は、T 細胞を増殖・活性化させる因子であるインターロイキン 2 (interleukin-2 ; IL-2) と呼ばれるリンフォカイン (サイトカインの中で特にリンパ球が産生するもの) の発見により、発展してきました。がん患者さん自身のリンパ球を体外で IL-2 と培養して、がん細胞を殺傷する作用の強いリンパ球を大量に増やして、この活性化したリンパ球を患者さんに戻す治療法はリンフォカイン活性化キラー細胞 (lymphokine activated killer cells ; LAK) 療法と呼ばれています ([細胞免疫療法の項](#)を参照して下さい)。

一方、宿主 (患者さん) の免疫が、病原体と同じように、がん細胞を特異的に認識し、排除することができるのかどうかは不明でした。しかし 1991 年にヒト腫瘍において、がん細胞に特異的な抗原が存在することが明らかとなりました。それ以降、数十個のがん特異的抗原が同定されました。これらの発見により、がん細胞も病原体と同様に宿主 (患者さん) の免疫によって排除されることが明らかとなってきました。これらの研究成果をもととして、がんの [ワクチン療法](#) や樹状細胞を用いた細胞療法 ([樹状細胞療法](#) の項を参照して下さい) が試みられるようになってきました。

T 細胞が抗原提示細胞の存在下にごがん抗原を認識し、がん細胞を殺すメカニズムを模式的にあらわしたものが下の図です。

この他に、免疫担当細胞を活性化したり、それ自身でがん細胞を殺す作用のあるサイトカインを用いた治療法 ([サイトカイン療法](#) の項を参照して下さい) や B 細胞が産生

する抗体を用いた治療法 ([抗体療法](#)の項を参照して下さい)、免疫力を賦活 (ふかつ) するような薬物を用いた治療法 ([BRM 療法](#)の項を参照して下さい)などが行われています。また、最近の遺伝子工学技術の発達に伴い、抗腫瘍活性を増強するような遺伝子をがん細胞に導入したり、サイトカイン遺伝子を免疫担当細胞に導入したりする免疫遺伝子療法も試みられています。



### 図中用語の説明

CD2、B7、CD40、CD40LなどはT細胞や樹状細胞などの抗原提示細胞の膜表面上にある補助刺激分子 ([腫瘍ワクチン療法](#)の項を参照して下さい)です。

IL-2R は、T細胞などのリンパ球表面上にあるIL-2に対する受容体です。IL-2は、この受容体を通してリンパ球の増殖・活性化刺激を伝えます。

パーフォリンは、キラーT細胞やNK細胞などの細胞障害性リンパ球がつくるタンパク質でこれらのリンパ球が、がん細胞などの標的細胞に接触するとリンパ球から放出され、標的細胞に穴が空き、標的細胞は破壊されます。

## 2.細胞免疫療法

### 1)非特異的免疫療法

#### (1)リンフォカイン活性化キラー細胞(LAK)療法

インターロイキン2(IL-2)は、1970年代にT細胞の増殖を促進する因子として見出されたサイトカイン(あるいはリンフォカイン)の一種です。IL-2はT細胞の他にも、がん細胞を殺傷する作用のあるナチュラルキラー(NK)細胞も活性化と増殖させる作用があります。1980年代前半に、患者さんのリンパ球を体外にとり出して高濃度のIL-2とともに培養すると、がん細胞をよく殺傷するようになることが報告されました。これをリンフォカイン活性化キラー細胞(Lymphokine activated killer cells; LAK)療法と名づけました。わが国においても、このLAK細胞を大量に培養し、増殖あるいは活性化させた後に生体内に戻す治療法がすでに試みられています。この方法は、一度リンパ球を体外にとり出し、培養増殖してから再び体内に戻すので、養子免疫療法とも呼ばれています。

#### [効果、副作用、問題点]

LAK細胞を維持するために、患者さんの体内にLAK細胞を戻すと同時に大量のIL-2を静脈注射することが行われました。しかしその結果、血管壁から血液が漏れ出たり、発熱、悪寒、ふるえなどIL-2によると思われる副作用が多くみられました。またその後の検討で、LAK細胞は腫瘍内への集積性が悪いことが明らかとなりました。しかし、手技が比較的煩雑でないので高度先進医療

の一環として行っている施設があります。このような反省から、対象症例を絞って他の薬剤・治療法と併用したり、腫瘍内への高い集積性を期待して次項に述べるような腫瘍組織浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocyte ;TIL) を用いた養子免疫療法へと引き継がれていきました。

## (2)腫瘍組織浸潤リンパ球 (TIL)療法

腫瘍に対する特異性を高める (腫瘍だけにより強く作用させる) ために、末梢の血液ではなく腫瘍組織そのものに集まっているリンパ球を採取します。それをLAK療法と同じようにIL-2とともに数日間培養した後に、再び患者さんに投与する治療法です。LAK療法と比べ、腫瘍細胞をより特異的に認識して攻撃するのではないかと期待されました。実際の臨床での成績はまだはっきりしませんが、TILの中には腫瘍を特異的に攻撃するT細胞も実際に含まれており、これらの細胞の利用が、後のがん特異的抗原の発見に結びついた側面もあります。手技が比較的煩雑ですが、高度先進医療の一環として行っている施設があります。

### [効果、副作用]

Rosenberg博士らは、悪性黒色腫20例中11例で有効であったと報告しています。乳がんの局所再発、がん性胸水、腹水の制御に有効であったとする報告や、肝細胞がん、大腸がん、非ホジキンリンパ腫に有効とする報告もみられます。副作用はLAK療法と同様です。

### [問題点]

手術でとり出した腫瘍組織からリンパ球を回収する方法が煩雑であり、長期間培養することで腫瘍への集積性・抗腫瘍活性が低下してしまうことや、抗腫瘍効果を逆に抑制してしまう細胞が出現するなどの問題が指摘されています。有効性を改善するために種々の工夫がなされています。TIL細胞を患者さんのがん細胞と一緒に培養したり、抗がん剤と併用したり、あるいはある種の抗体 (例えば、がん細胞とリンパ球を同時に認識できる双特異性抗体) と併用することによってTIL細胞が腫瘍により強く集積するようにする方法が試みられています。また、サイトカイン遺伝子を導入する遺伝子治療との組み合わせも試みられています。

## 2)樹状細胞 (Dendritic Cell ;DC)療法

抗原に特異的なT細胞が活性化し、キラーT細胞になるためには抗原提示細胞と呼ばれる細胞によって刺激される必要があります。抗原提示細胞は抗原をペプチドに分解して、HLA クラスI、あるいはクラスIIに結合させて提示します。また、T細胞を活性化させるのに必要な補助分子と呼ばれるものを発現しています。抗原提示細胞の中で特に抗原を提示する能力が高い細胞は樹状細胞と呼ばれています。1個の樹状細胞で数百から数千個のリンパ球の刺激が可能なることから、免疫療法において従来用いられてきたリンパ球よりもむしろ樹状細胞を用いるのが効果的ではないかと考えられるようになってきました。樹状細胞は生体内の臓器に広く存在してはいるものの、末梢血には白血球の0.1～0.5%程度と少数しか存在せず、治療に必要な量を採取するのは困難であると考えられてきました。しかし、血液中から樹状細胞を大量に採取する技術が発達し、さらに樹状細胞を増殖・活性化させる培養方法も進歩したため、がんの治療に樹状細胞を使用できる環境が整ってきています。また、がん細胞に対して免疫反応を引き起こすがん特異的抗原なども明らかとなっており([がん特異的抗原ペプチドによる免疫療法](#)の項を参照して下さい)、これらの知識や技術を利用した樹状細胞療法が最近の話題となっています。

患者さん本人から採取した樹状細胞を体外でがん特異的抗原ペプチド、あるいは破壊したがん細胞とともに培養し、樹状細胞のがんに対する免疫誘導能力を増強します。その後患者さんの体内に戻し、患者さんの体内でがんを攻撃するリンパ球を誘導し、がんを排除する免疫力を高めることを期待するものです。動物実験では悪性リンパ腫、悪性黒色腫、前立腺がん、大腸がんなどで腫瘍の発育を押さえる効果や生存期間の延長などが報告されています。欧米をはじめとしてわが国でもヒトの悪性黒色腫、前立腺がん、悪性リンパ腫などで臨床試験がはじまっています。

樹状細胞の採取方法は、患者さん本人の血液から血液成分分離装置を用いて樹状細胞そのものを採取する方法と、まず未熟な細胞を採取し、それをサイトカインの一種であるGM-CSF、IL-4やTNFなどを用いて樹状細胞へ分化させる方法とがあります。どちらの方法で採取した細胞がより有益であるかは今のところ不明です。

この治療法は、免疫能力の保たれていると思われる患者さんが対象として想定されています。また、外科的な療法で病巣を除去した後に、再発を予防する効果も期待されており、従来の治療法と併用した臨床試験も検討されています。

#### [効果、副作用、問題点]

樹状細胞療法は欧米でも前立腺がん、悪性リンパ腫、悪性黒色腫などで臨床試験がはじまったばかりです。一部の患者さんでがんの縮小を認めたとの報告がありますが、

今のところその効果と副作用についての評価は定まっていません。また、患者さん自身に対して不利益な免疫反応を引き起こす可能性が指摘されています。

[このページの先頭へ](#) [治療の目次に戻る](#)

---

## 3. ワクチン療法

### 1) 腫瘍細胞ワクチン

患者さんのがん細胞そのものを破壊したり、あるいは増えないように処理した後、本人に接種し、腫瘍に対する特異的な免疫を誘導する治療法です。しかし、がん細胞のみではT細胞の活性化に必須である分子が存在せず、がん特異的抗原に対する免疫反応の誘導が十分に行われないう可能性があるので、最近ではがん細胞に免疫反応に必要な補助分子などの遺伝子やサイトカインの遺伝子を細胞に導入し、治療に用いる試みが行われています ([遺伝子治療](#)の項を参照して下さい)。

### 2) がん抗原ペプチドによる免疫療法

患者さん本人の免疫ががんを排除できるかどうかは、長い間わかりませんでした。しかし、TIL中にがんを認識するキラーT細胞が存在することが明らかとなり、続いて、このキラーT細胞が認識することのできるがん細胞に特異的な抗原のあることが明らかとなりました。現在までに、数十種類のがん特異的抗原が見つかり、その遺伝子も明らかとなってきました。最近ではさらに、がん特異的抗原の中でHLAに結合しやすいペプチドやがん特異的抗原そのものを用いた新しい免疫療法が行われるようになってきました。先に述べたような樹状細胞を用いて、がんの特異的なキラーT細胞を誘導する方法や、がん特異抗原あるいはそのペプチドを免疫反応を増強させる補助物質 (アジュバントと呼びます) とともに皮下に投与する治療法もあります。

#### [効果]

主に悪性黒色腫を対象として行われています。がん特異的抗原による治療によって肺にあった転移巣が消失した例や、IL-2の併用により腫瘍が消失した例などが報告

されています。しかし、臨床的有用性に関する結論はまだ得られていない状況です。

#### [問題点]

がん特異的抗原ペプチドはHLA クラスIによって提示されるために、HLA クラスIを発現していない腫瘍に対しては効果が期待できません。また、HLAの種類により結合するペプチドが限られているために、特定のHLAをもつ患者さんにしか使用できないという問題点があります。

[このページの先頭へ](#) [治療の目次に戻る](#)

---

## 4. サイトカイン療法

サイトカインは免疫を担当する細胞がつくる物質です。免疫応答を調整するものや、免疫担当細胞を活性化、あるいは増殖させる作用のあるものなどがあります。また直接、がん細胞を殺傷する作用をもつものもあります。

### 1) インターロイキン2 (interleukin-2 ;IL-2) によるサイトカイン療法

IL-2は、T細胞を増殖させる物質として最初に発見されました。しかし、それだけでなく、ナチュラルキラー細胞ががん細胞を破壊する作用を強めることも明らかとなっています。このような効果を期待し、IL-2によるがん治療が試みられてきました。実際には、IL-2を直接患者さんに投与し生体内でがん細胞を殺傷する作用を高めようとする試みと、患者さんのリンパ球を生体外でIL-2とともに培養して、がん細胞を殺傷する能力のあるLAK細胞を誘導して体内に戻す方法があります(これは [LAK療法](#)の項で既に述べました)。また、LAK細胞とIL-2を併用する治療法も試みられています。

#### [効果]

悪性黒色腫や腎がんを対象として行われてきました。IL-2単独あるいはLAK細胞と併用することにより若干の効果が認められたとの報告があります。大量のIL-2をがんの患者さんに持続的に投与するIL-2単独療法は、がん性胸膜炎などへの局所投与や悪性血管内皮腫などで有用性を示唆する成績が得られています。

#### [副作用、問題点]

副作用としてIL-2の投与量によって血管壁の透過性の亢進(血管から体液が漏れる)による体液貯留と臓器機能不全、体重増加、低血圧、肺浮腫、呼吸困難などがあり、重篤な場合は死亡例の報告もあります。

## 2)インターフェロン(IFN)によるサイトカイン療法

IFNはウイルスに感染した細胞が産生する物質で、ウイルス増殖抑制因子として発見されました。IFNには、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3種類があります。IFNの作用には、直接がんに作用する場合と、免疫担当細胞を介した間接作用があります。IFN- $\alpha$ の効果については、特に慢性骨髄性白血病に対して有効だという結果が得られ、その治療薬として注目されています。

#### [効果]

慢性骨髄性白血病に関しては上記のとおりです。また、これまで腎がんや悪性黒色腫を対象に多くの治験が行われてきていますが、効果は弱く、化学療法との併用が検討されています。現在では慢性骨髄性白血病に対するほどの効果は期待されていない状況です。

#### [副作用、問題点]

IFN治療による副作用として発熱、感冒様症状があります。この他に無気力、抑うつなどの精神障害などが認められる場合があります。IFNは慢性骨髄性白血病に対する効果が高いのですが、その作用機序については明らかとなっていません。今後の検討課題です。

## 3)腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor ;TNF)によるサイトカイン療法

TNFは主としてマクロファージにより産生され、腫瘍に出血性壊死をおこさせたり、がん細胞に直接的に働いて殺傷するなどの作用があります。動物実験ではTNFを投与すると短期間で腫瘍が縮小するため、抗腫瘍効果のあるサイトカインとして臨床応用が注目されました。

#### [効果、副作用]

全身投与では、発熱、血圧低下などの重篤な副作用のために有効な量を投与できな

いので、臨床応用が進んでいない状況です。そこで、悪性黒色腫においては腫瘍局所への注入が試みられ、全身投与の場合と比較してより高い効果が認められたなどの報告もあります。

[問題点]

TNF は抗腫瘍作用をもつ反面、がん末期患者さんにおける悪液質 (患者さんが衰弱した状態)を引き起こす作用をもつことや、副作用が非常に強いなどの問題点があるために、副作用を軽減した製剤の開発が進められています。

#### **4)インターロイキン 12 (interleukin-12 ;IL-12 )によるサイトカイン療法**

活性化した単球や樹状細胞からつくられる IL-12 は、がん細胞を殺傷するような免疫反応を誘導するのに重要であることが報告され、注目されています。IL-12 はNK細胞やキラーT細胞の増殖を促したり、がん細胞を殺傷する能力を高めます。マウスにおいては、腫瘍の転移抑制や移植腫瘍の縮小など、劇的な効果が認められています。

[効果、問題点]

臨床でも抗腫瘍効果が期待されましたが、現時点では第I相試験が終了した段階で、有効かどうかの結論はまだ出ていません。