

新しいがん治療をめざして —筑波大学での遺伝子細胞治療—

小野寺雅史

人間総合科学研究科講師

がんと免疫

がんは遺伝子の異常により起ります。ただ、こうした遺伝子の異常は細胞が分裂する際に頻繁に起こっており、また、私たちの生活が遺伝子異常の原因となる数多くの有害物質や環境因子に日々晒されていることを考えますと、身体の内側になんらかのチェック機構がなければ、いつのまにか私たちの身体はがんによって支配されてしまいます。実はこれは、20世紀初頭、有名な免疫学者 Paul Ehrlich が考えたことです。その後、免疫学の進歩によりこのチェック機構ががんに対する免疫監視機構、すなわち「がん免疫」として認識されるようになってきました。現在でもがん免疫を明確に定義することは困難ですが、大まかに「がん細胞を他の正常細胞と区別し、がん細胞のみを攻撃する反応」と言っても良いかもしれません。そして、これらがん免疫で中心的な役割を担っているのがTリンパ球とよばれる細

胞で、血管やリンパ管を介して各臓器を巡り、自分とは異なる細胞（がん細胞）を見つけては周囲の細胞に連絡を送り、自らも攻撃する細胞です。すなわち、私たちの身体はこれらTリンパ球の監視機構（サーベイランス）により常にがんの発生がチェックされ、がんから免れているわけです。では、なんらかの原因でこの監視機構が破綻し、がんが監視機構から逃れたらどうなるのでしょうか。この場合、もはやTリンパ球はがん細胞を異常細胞とは認識できず、がんは免疫細胞からの攻撃を逃れ、徐々にその大きさを増し、ついには私たちの身体を支配することとなります。

がんの免疫療法

現在、がん治療としては手術、抗がん剤、放射線療法などありますが、近年、第四のがん治療として免疫療法が脚光を浴びてきました。ただ、前述のようにがん免疫の中

心はTリンパ球であり、殊にがん患者さんのTリンパ球はもはやがんを攻撃できないため、免疫療法ではいかにこれらTリンパ球に再度がんを攻撃させるかが焦点となります。現在、主に行われている免疫療法としては、活性化リンパ球輸注療法や腫瘍アプタドを用いたがんワクチンなどが挙げられます。活性化リンパ球輸注療法(LAK療法とも呼ばれます)は患者さんよりTリンパ球を含む細胞を採取し、試験管のなかでサイトカインと呼ばれる刺激剤で刺激を与え、活性化させ、再び患者さんの戻すものです。簡単に言えば、一度がんを見逃したTリンパ球に喝を入れるものですが、やはり喝を入れただけでは再びがんを認識することは難しく、目立った治療効果は得られていません。一方、最近、がん細胞を正常細胞から区別できるマーカーが複数確認されるようになってきました。これらは腫瘍特異(関連)抗原と呼ばれ、がん細胞のみが持っているか、あるいはがん細胞が他の正常細胞より多く持っているタンパク質で、どうもこれらマーカーを基にTリンパ球ががん細胞を認識しているようです。ですから、がんワクチンではこれら腫瘍マーカーの一部をがん患者さんに投与(免疫)して、再度、Tリンパ球にがん細胞と正常細胞の区別を教えるものです。このがんワクチンは費用の面でも、また、手軽さの面もあり、

複数のがんに対して行われています。確かに一部のがん(白血病などの血液系腫瘍)には効果があるようですが、やはり、一度がんを見逃したTリンパ球を再教育することは困難なようで、固形腫瘍などにはあまり効果がないようです。

がんの養子免疫療法

これらの免疫療法の基本原理は、一度がんを見逃したTリンパ球に再度がんを認識させることですが、がんといえども(あるいはがんだからこそ)自分が生き残るためにありとあらゆる手段を講じてTリンパ球を騙しにかかり、Tリンパ球の免疫監視機構から抜け出そうとします。まさにイタチごっこが続くわけです。それではいつのこと、いまだ騙されていない元気のよいTリンパ球を他人から貰ってきて、がん患者さんに投与したらどうでしょうか。これは本当の意味でのがん免疫とは言えないのですが(理由は後述します)、非常に効率良くがんを攻撃してくれます。実はこの治療法は「養子免疫療法」としてすでに臨床の場で行われていて、他人のTリンパ球を養子としてがん患者さんが貰うことからこの名前が付けられています。ただ、問題が二つあり、一つはこの治療法が一定の条件下でしか行えないことです。いくら元気のよいTリンパ球でもがん患者さんにとっては他

人の細胞ですから、これらを排除します。患者さんのTリンパ球はがん細胞は見逃しましたが、他人の細胞は見逃しません。ですから、投与したTリンパ球を活躍させるためには、患者さんの身体の状態をTリンパ球を貰うヒト（ドナー）と同じ状態にしておくはなりません。これを可能にするのが骨髄移植（幹細胞移植）です。ですから、この治療法は骨髄移植を行った患者さんしか行えません。ただ、最近では比較的安全に骨髄移植ができるようになったため、血液系のがんのみならず、腎がん、膵臓がん、皮膚がんなどにもこの治療法が行われてきています。

もう一つの問題は、「養子免疫療法が本来のがん免疫とは言えない」ということに関連します。がん免疫とは「がん細胞と正常細胞を区別して、がん細胞のみを攻撃する」ことですが、ドナーTリンパ球はがん細胞のみを攻撃するだけでなく、患者さんの正常細胞も自分とは異なる細胞として攻撃します。この反応を移植片対宿主病（GVHD）と呼び、重いGVHDが発症すると有効な治療法がないため、患者さんは時に死に至ります。つまり、養子免疫療法におけるドナーTリンパ球は、一方で患者さんのがん細胞を攻撃するとともに、他方で患者さんの正常細胞も攻撃する、まさに諸刃の剣として作用するのです。

筑波大の遺伝子治療

安全な養子免疫療法のためにはドナーTリンパ球のがん攻撃能を保ちながら、GVHD発症を沈静化する方法が必要です。私たち遺伝子細胞治療グループでも検討を重ね、6年前よりペルベスウイルスチミジンキナーゼ（HSV-TK）と呼ばれる自殺遺伝子を用いた遺伝子治療を計画し、昨年11月に日本で初めて白血病に対する遺伝子治療として実行しました。詳しい内容に関しては私たちのホームページをご覧くださいとして、概略を示しますと、ベクターとよばれる遺伝子の運び屋で自殺遺伝子のHSV-TKをドナーTリンパ球に組み込み、白血病の患者さんに投与します。そこでドナーリンパ球の抗白血病効果を期待するわけですが、不幸にして重いGVHDが発症した際にはガンシクロビルとよばれるクスリを患者さんに投与します。ガンシクロビルは正常細胞には無害ですが、HSV-TKを持つ細胞では有毒な物質に変わるためその細胞は死滅します。患者さんの身体の中でHSV-TKを持つ細胞はあらかじめベクターでHSV-TKを組込んだドナーTリンパ球だけなので、ガンシクロビルの投与によりドナーTリンパ球のみが死滅し、GVHDが沈静化するわけです。つまり、今回の遺伝子治療はドナーTリンパ球に自爆装置（自殺遺伝子）を付けておき、必要な時（重いGVHD発症時）にスイッ

チ (ガンシクロビル投与) を入れ、GVHDの原因であるドナーT細胞を破壊するという安全装置つき養子免疫療法なのです。

私たちの遺伝子治療は始まったばかりで、その有効性を現段階で論じることは出来ません。しかし、強力ながん治療薬を手に入れたことは間違えないとも考えています。今後は白血病のみならず固形腫瘍への応用も検討しており、HSV-TKを組み込んだドナーTリンパ球が様々ながんに対し有効ながん治療法として確立できるよう今後も研究を進めていくつもりです。

最後になりましたが、今回の遺伝子治療臨床研究は筑波大学の学内プロジェクト研究 (特別助成研究) の助成を受け実施したものです。この場を借りて深く感謝致します。

遺伝子細胞治療グループのホームページ

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/celltherapy/>

(おのぞら まさふみ/医学)