

〔特別講演要旨〕

腫瘍免疫の展望

菊地 浩吉

札幌医科大学病理

腫瘍免疫の研究はサインカーブを画がくという。研究に大きな振幅の盛衰があるという意味である。今世紀の初め、雑系を用いた移植癌の治癒現象は、癌細胞も細菌と同じ様に免疫で克服出来ると言う期待を抱かせた。しかし、これは組織適合性の差によるもので、真の癌細胞の特異抗原に対する反応ではないことが間もなく明かになった。やがて免疫遺伝学の進歩に伴い、同系動物が用いられるようになり、更に自家癌系でも自己の癌に対する免疫学的抵抗性が証明された。

人癌については確実な証明に乏しい。1970年代のBCGをはじめとするいわゆる癌の免疫療法は、異常なまでのブームをひきおこし、多くの良好な成績が報告された。しかし、これは真の癌免疫理論に基づいたものではなかった。randomized well controled trialで判定した結論は、それまで極めて有効とされていたものが、それほど効果がないものがあることがわかった。しかし一方、確かに有効な面も立証された。

私はこのような研究の中に身を投じ、みずから一喜一憂の歴史を歩んできた。今回は、人癌に絞って、私自身の研究を中心にお話しし、癌免疫研究の進歩と現状、その展望をお話しし、御批判を頂きたい。

1. 人癌の自家移植：ヒト自家癌移植では 10^4 癌細胞では生着せず 10^8 では殆どが増殖する。癌細胞に自己のリンパ球を加えて自家移植すればその増殖を抑制する。その程度は患者の臨床状態に比例する。

2. 自己のリンパ球による癌細胞障害試験：人癌細胞を培養し、その癌患者のリンパ球を加え

て数時間培養すると自己の癌細胞を破壊する例がある。

3. リンパ球・腫瘍細胞混合培養：患者リンパ球が自己の癌細胞を異物として確認するとせば、リンパ球幼若化反応が起こるはずである。癌患者の約30%に有意の反応上昇が認められた。

4. 人癌細胞におけるリンパ球反応：癌組織におけるリンパ球はT細胞が多く、B細胞は少ない。その強さは予後に相関する。

5. 癌細胞に対するモノクローナル抗体(MAb)の確立：MAbの出現は、癌特異抗原の検出に希望を持たせた。私達も膀胱癌、胃癌、乳癌、白血病細胞などに対するかなり特異性のあるMAbを得たが、多くは糖鎖抗原に対する抗体で、特異抗原の検出に至らなかった。しかし、これらのMAbは癌の免疫学的診断には、極めて有用であった。

6. 自家癌に対するキラーT細胞クローンの確立：癌組織から癌細胞と浸潤リンパ球を抽出し、培養した。100例余りの材料から、現在9つのキラーT細胞(CTL)クローンと自家癌株のペアの樹立に成功した。内5例ではCD8陽性のCTLが特異的に患者自身の癌のみを破壊することが証明された。次にこの特異的反応に与るキラーT細胞の抗原レセプター(TCR)の遺伝子構造を調べ、 $V\alpha$ 、 $V\beta$ usageを決定した。この遺伝子をキラー細胞に移入出来れば、自家癌の受身免疫療法に応用できる筈である。次の重要な課題は、CTLの標的抗原は何か、という事である。私達はCTLの癌細胞破壊をブロックする抗癌細胞MAbを用いたり、抗原ペプチドの

class I 抗原への会合を阻止する Brefeldin A を用いたりして、その同定に努めている。

以上の成績はヒトの癌においても、患者自身の体内に自己の癌を免疫学的に破壊するキラー T 細胞があり、これを利用することも不可能ではないことを示している。癌の免疫療法は、このような自己の癌細胞に対する特異的免疫反応に基づくのが合理的であり、永続的である。昨今の分子生物学、細胞操作技術の進歩により、

極めて微量で宿主の免疫応答を賦活するサイトカインの分離同定、精製、大量生産が可能となった。

免疫細胞の活性化、培養、増殖技術も進歩した。免疫学的標的細胞破壊の分子論的機序も急速に解明されつつある。これらを基礎に人癌の免疫療法を開発するのが今後の方向と考えられる。

〔担当：口腔生化学・口腔病理学〕