



岡山大学 ナノバイオ標的医療の 融合的創出拠点の形成

ICONT (Innovation Center Okayama for Nanobio-targeted Therapy)

岡
大
医学・医療の最前線

“殺し屋”育てる樹状細胞

14



公文 裕巳 (岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター長・泌尿器科准教授)

がんに対する革新的医療の創造を中心に、医学・医療の最前線についてシリーズで解説していきます。前回からはがんの免疫療法に関する先端医療の開発についてお話ししていきます。今回はその概論として歴史的事項を中心に解説しましたが、科学的ながんの免疫療法はその方法論を含めて、今まさに探索的臨床研究として検証段階にあります。真に効果的な治療法を求めて種々の先端医療開発研究が展開されています。

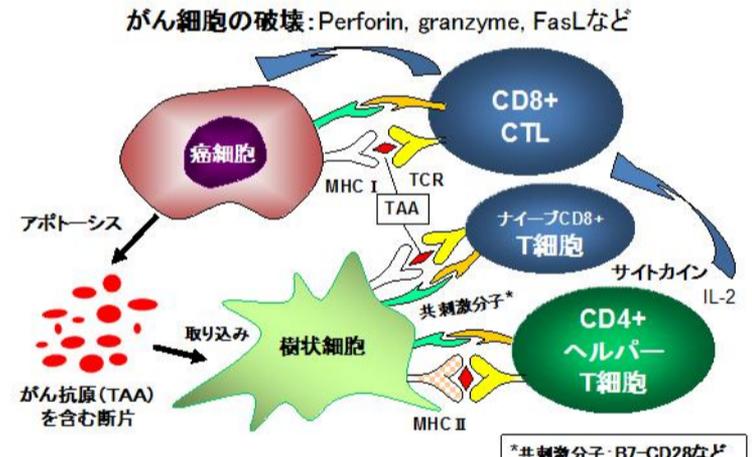
がん細胞を攻撃する免疫細胞は、ナチュラルキラー(NK)細胞と細胞障害性Tリンパ球(CTL)が代表的です。NK細胞は先天性の免疫反応として、特にがん細胞やウイルス感染細胞の排除に作用し、CTLのようにがん抗原を認識するために特別なトレーニング(感作)を必要としないことから、生まれつき(ナチュラル)の細胞障害性細胞であり、形態的特徴

から大型顆粒リンパ球と呼ばれることもあります。免疫の基本として、NK細胞ががん細胞を非自己であると認識するのは、自己の組織であるという目印としての主要組織適合抗原(MHC)クラスI分子の発現レベルが低い(がん細胞ではクラスIの発現が低下している)ことが少なくないことによるものと考えられています。

一方、CTLは以前からプロの殺し屋ということでキラーT細胞と呼ばれていた細胞です。プロの殺し屋になるためにトレーニングが必要で、その主任コーチに相当するのが樹状細胞です。CTLは表面にCD抗原(リンパ球分化抗原)8分子を発現しているT細胞から分化してきます。図に示すように、細胞傷害活性を持たないナイーブCD8陽性T細胞のT細胞受容体(TCR)とT細胞共刺激分子(TCR配対が、樹状細胞などが、樹状細胞など

細胞から学習することになります。具体的には、樹状細胞表面の主要組織適合抗原クラスI分子(MHCクラスI)と結合して提示される抗原ペプチド(TAA)を認識し、同様に共刺激分子からのシグナルが入ることとで、目印としてのTAAを提示するがん細胞に対して特異的な細胞傷害活性を持つCTLとなり、攻撃能力を獲得します。一方、細胞表面にC

細胞障害性Tリンパ球(CTL)の誘導と作用機構



してがん細胞を破壊します。また、CTLの一部はメモリーT細胞と化して、細胞傷害活性を持ったまま体のなかで記憶されることから、がんの再発予防などに役立つものと考えられています。現在の科学的ながん免疫療法の開発は、どうすればこのがん細胞特異的な抗原タンパク由来のペプチドに対するCTLを効率よく誘導できるのかを種々検討しているという段階です。

がん抗原をワクチンとして使用する場合は、CTLの複雑な点は、CTLが認識するのはがん抗原タンパクのごく一部の特微的な8〜10個のアミノ酸からなる断片ペプチド(図中にあるダイヤ印のTAA)であり、そのペプチドが自己を他者から識別するために機能するMHCクラスI分子と結合して表示されているときだけになります。

つまり、がんの種類、がん抗原の種類、そのがん抗原由来でHLAと結合して表示される(HLA拘束性)ペプチドの種類を取りそろえて、検討する必要があります。免疫は「自己」と「非自己」を厳密に識別することが基本であり、自己の細胞か

現在、岡山大学泌尿器科では学内倫理委員会承認を得て、久留米大学医学部および近畿大学医学部と共同して再燃前立腺がんに対するペプチドワクチン・低用量エストラムスチン併用療法の有効性比較試験を実施しています(<http://uro.jp/okayama/>)。また、強力な免疫機能を誘導する可能性のある新規がん抗原(NY-ESO-1)を使用するタンパクワクチンについて、進行前立腺がんに対する初期臨床研究を免疫学の中山脊一教授とともに実施しました。

タンパクワクチンの場合、患者さんのHLAに関係なく同一のものが使用できること、ヘルパーT細胞ががん抗原を認識するためのクラスIIと結合するペプチド(MHCクラスIIは13〜17個のペプチドと結合して表示刺激により、CTLの誘導効率を高める可能性が有ることなどの利点が考えられています。今回は、これらのがんワクチン治療について、もう少し詳しく解説します。