

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Katano M	Evaluation of a dysfunctional and short-lived subset of monocyte-derived dendritic cells from cancer patients.	Anticancer Res.	25	3445-51	2005
片野光男	樹状細胞 (DC) ワクチン療法の現況と将来.	Biotherapy	19	330-338	2005
片野光男	乳癌に対するHerceptin + 細胞免疫化学療法の可能性.	Biotherapy	19	424-429	2005
Ueda Y	Dendritic cell-based immunotherapy of cancer with carcinoembryonic antigen-derived, HLA-A24-restricted CTL epitope: Clinical outcomes of 18 cases with metastatic gastrointestinal or lung adenocarcinomas.	Int J Oncol	Vol. 24	909-918	2004
Ueda Y	Mobilization of peripheral blood stem cells (PBSCs) after original etoposide, adriamycin, and cisplatin therapy and a multimodal cell therapy approach with PBSCs in advanced gastric cancer.	Oncol Rep	Vol. 12	323-332	2004
Ueda Y	Recognition of Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma cells by cytotoxic T lymphocytes induced in vitro with autologous lymphoblastoid cell line (LCL) and LMP2-derived, HLA-A24-restricted 9-mer peptide.	Oncol Rep	Vol. 12	725-732	2004
上田祐二	新しい癌の体外循環治療技術の開発.	医学のあゆみ	Vol. 208	1012-1013	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueda Y	Titration of serum p53 antibody in patients with gastric cancer : a single institute study of 40 patients.	Gastric Cancer	8(4)	214-219	2005
上田祐二	「癌の細胞療法」～変遷と今後の展開～.	Biotherapy	19	115-124	2005
上田祐二	担癌ラットにおける免疫抑制物質吸着繊維カラムの細胞性免疫能増強効果	癌と化学療法	32(11)	1583-5	2005
Tani M,	Complication of jejunal pouch interposition after proximal gastrectomy: case report.	Hepatogastroenterology.	51(57)	916-8	2004
Tani M,	Virus-associated hemophagocytic syndrome and hemorrhagic jejunal ulcer caused by cytomegalovirus infection in a non-compromised host; a case report of unusual entity.	Hepatogastroenterology.	51(56)	491-3	2004
Tani M,	Timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis with cholecystolithiasis.	Hepatogastroenterology.	51(56)	346-8	2004
Tani M,	Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the differential diagnosis from benign entities.	Arch Surg.	139(2)	188-92.	2004
Koji Kono	Distribution of regulatory T cells in tumor-draining lymph nodes in patients with gastric cancer.	Journal of Surgical Research	124	151-157	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kono K	A newly identified MAGE-3 derived, HLA-A24 restricted peptide is naturally processed and presented as a CTL epitope on MAGE-3-expressing gastrointestinal cancer cells.	Oncology	70	54-62	2006
Kono K	Substitution analog peptide derived from HER-2 can efficiently induce HER-2-specific, HLA-A24 restricted CTLs.	Cancer Immunology and Immunotherapy			In press
Kono K	CD4(+)CD25 ^{high} regulatory T-cells in patients with gastric and esophageal cancers.	Immunology and Immunotherapy			In press
Kono K	Protein overexpression and gene amplification of <i>EGFR</i> in squamous cell carcinomas of the esophagus.	International Journal of Cancer	118(5)	1173-80	2005
Kono K.	Frequencies of HER-2/neu expression and gene amplification in patients with esophageal squamous cell carcinoma	British Journal of Cancer	92	1253-60	2005
Kono K.	Trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity against esophageal squamous cell carcinoma.	Clinical Cancer Research.	11	4898-4904	2005
Heike, Y	Freeze-thawing procedures have no influence on the phenotypic and functional development of dendritic cells generated from peripheral blood CD14 ⁺ monocytes.	Journal of Immunotherapy	27	27-35	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Heike Y	Expansion of α -Galactosylceramide Stimulated V \cdot 24 $+$ NKT Cells Cultured in the Absence of Animal Materials.	Journal of Immunotherapy	28	314-321	2005
Heike Y	Efficient ex vivo expansion of V \cdot 24 $+$ NKT cells derived from G-CSF-mobilized blood cells	Journal of Immunotherapy			In press
Hazama S,	Tumor secreting high levels of IL-15 induces specific immunity to low immunogenic colon adenocarcinoma via CD8 $+$ T cells.	Int J Mol Med	14(4)	571-6	2004
裕 彰一	免疫逃避機構	コンセンサス 癌治療	3(2)	110-110	2004

消化器外科学レビュー

最新主要文献と解説

2004

監修

跡見 裕 杏林大学医学部教授

炭山 嘉伸 東邦大学医学部教授

門田 守人 大阪大学医学部教授

総合医学社

6. 癌の補助療法 (免疫など)

はざま 裕 しょういち 彰一, おか 正良 まさあ
山口大学 消化器・腫瘍外科 (第二外科)

最近の動向

癌の免疫療法は、腫瘍抗原の同定が精力的に進められてきたこともあり、非特異免疫療法から特異的免疫療法へと進化した。従来から非特異的免疫療法剤として用いられていた BRMs や非特異的細胞療法においても、腫瘍特異免疫を誘導するひとつの方法として位置づけることができる。なかでも、樹状細胞を抗原提示細胞として用いる養子免疫療法は、本年も最も注目されている特異的免疫療法である。

生体内で免疫寛容を獲得している癌組織に対して、ふたたび宿主の腫瘍特異免疫を復活させるための道具はかなり調ってきており、集学的な戦略が重要となった。癌の補助療法としての位置づけも、癌種によっては化学療法や放射線療法を凌ぐものとなる日は近いであろう。

免疫療法

癌免疫療法が効果を上げるためには、腫瘍を選別認識する効果細胞 (免疫細胞) が生体内に存在し、効果細胞が腫瘍局所に移動し、腫瘍に結合してこれを破壊する必要がある。このうちのどのステップが欠けても抗腫瘍免疫は成立しない。末期癌に対する免疫療法に比べ、補助療法として手術後に行う免疫療法の利点は、残存腫瘍の細胞数が少ないことであり、腫瘍因子による免疫抑制の影響が少なく、腫瘍の牙城が形成されていないことから効果細胞の局所到達も容易であると予想され、免疫療法の格好の適応といえる。以下、各ステップにおけるこの一年間の報告で特に目を引くものを紹介する。

1. 腫瘍抗原

多くの腫瘍関連抗原が次々と同定され、癌ワクチン療法に臨床応用されている。新しく同定された抗原を用いた研究ならびに以前から知られていた抗原について発展させた研究が、精力的に行われている。

Ras oncogene は肺癌 (90%) や大腸癌 (40%) で遺伝子変異を起こしており、この変異タンパクが腫瘍抗原となると考えられ、これをターゲットとした免疫療法が行われてきた。13 mer の変異 ras ペプチド (SQ) を用いた第 I 相試験で最大耐用量・推奨投与量が $5 \mu\text{g}$ と決定された。さらに、切除不能進行

再発大腸癌患者を主とした18例に対して、SQ を5 μ g皮下投与し GM-CSF, IL-2を併用したところ、3回以上のワクチン投与が可能であった11例では、ワクチン投与後の生存中央値は14ヵ月であり、大腸癌患者の肺転移が完全消失するなどの明らかな抗腫瘍効果を認めている¹⁾。

また、治癒切除がなされた、膀胱癌 (5例) ならびに Dukes C&D 大腸癌 (7例) に対しては SQ ならびにアジュバントとして DetoxTM を4週ごとに最大6週投与した。12例いずれにも重篤な副作用は認めなかった。このうち10例には標準的な補助化学・放射線療法が施行された。すべての患者で変異 ras に対する特異免疫が誘導され、無再発生存に関しても良好な結果が得られている^{2,3)} など、変異rasに対する特異免疫誘導の試みが精力的になされている。

70%以上の大腸癌で発現しているヒト癌胎児抗原5T4をターゲットとした特異免疫療法も試みられている。弱毒化 vaccinia virus を担体として5T4抗原を投与した第I相試験では毒性は全く認められず、細胞性ならびに液性免疫が誘導された。さらに、腫瘍マーカーの低下や病勢進行の停止を認めている⁴⁾。

また、癌抑制蛋白であるp53発現腫瘍に対するワクチン療法も進行している^{5,6)}。p53は大腸癌の50%以上で過剰発現していることから、有用な腫瘍抗原となると考えられてきた。カナリア種痘ウイルスに野生型p53を組み込み静脈投与する phase I study がp53を過剰発現している大腸癌患者に対して行われた。毒性は発熱が主なものであり、細胞性・液性免疫が誘導された患者もいた。しかしながら、臨床効果的には目立った効果は認められなかった⁶⁾。

変異型P53蛋白は特異的なペプチド配列をもつため、これに対する特異免疫が誘導できる可能性が高い。変異p53を発現している大腸癌 (10例)、卵巣癌 (9例)、その他 (5例) に対してphase I/II 試験が行われた。変異p53ペプチドは末梢血から誘導した前未熟樹状細胞にパルスしたものを静脈投与された。また、ペプチド活性化リンパ球も併用し、IL-2も投与されていた。ワクチンによる毒性は全く認めず、IL-2に関連したのもも重篤ではなく速やかに消失した。予想を上回る効果が得られており、すべての症例が3レジメン以上の化学療法を受けていたにもかかわらず、卵巣癌では progression-free survival (PFS) と post-vaccination survival (PVS) はそれぞれ13ヵ月、32ヵ月、大腸癌では4.6ヵ月、20ヵ月であり、5例は30~58ヵ月経過しているが、なお生存中であるという⁷⁾。

Carcinoembryonic antigen (CEA) は、消化器癌をはじめとする腺癌の腫瘍マーカーとして利用され、また、特異免疫の抗原蛋白としても臨床応用されている。頭頸部扁平上皮癌 (主に下咽頭癌、喉頭癌および食道癌) においても CEA は細胞質内に高頻度で発現しており、CTL の誘導や細胞障害活性も認められ、特異免疫療法のターゲットとなりうることが報告されている⁸⁾。

また、第二世代のペプチド療法として、オーダーメイドの個別化治療、すな

- 1) Ahtar M, Behrens RJ, Herrin Y et al : Mutant ras vaccine in advanced cancers. Proc ASCO 22 : (abstr No : 677), 2003
- 2) Hamilton J, Behrens RJ, Ahtar M et al : An adjuvant phase II pilot trial of mutant ras peptide vaccine in stage II and III pancreatic and Dukes C and D colorectal cancer. Proc ASCO 22 : (abstr No : 745), 2003
- 3) Shono Y, Tanimura H, Iwahashi M et al : Specific T-cell immunity against Ki-ras peptides in patients with pancreatic and colorectal cancers. Br J Cancer 88 : 530-536, 2003
- 4) Valle JW, Connolly NB, Harrop R et al : Phase I study of escalating doses of TroVax in patients with advanced colorectal cancer (CRC). Proc ASCO 22 : (abstr No : 726), 2003
- 5) Liauw WS, Lomas M, Packham D et al : Phase I trial of an anti-p53, anti-idiotypic vaccine : Immunogenicity in humans of peptides representing human complementarity determining regions (CDR). Proc ASCO 22 : (abstr No : 729), 2003
- 6) Menon AG, Kuppen PJ, van der Burg SH et al : Safety of intravenous administration of a canarypox virus encoding the human wild-type p53 gene in colorectal cancer patients. Cancer Gene Ther 10 : 509-517, 2003
- 7) Behrens RJ, Ahtar M, Herrin Y et al : Phase I/II mutant p53 vaccination in advanced malignancies. Proc ASCO 22 : (abstr No : 744), 2003
- 8) Kass ES, Greiner JW, Kantor JA et al : Carcinoembryonic antigen as a target for specific antitumor immunotherapy of head and neck cancer. Cancer Res 62 : 5049-5057, 2002

わち個々の患者が末梢血中に CTL 前駆細胞を有するペプチドを最大 4 種類選択して投与し、さらにワクチン投与中に再度前駆細胞の存在を再検討し、投与ペプチドを変更する方法が考案され、肺癌、胃癌、大腸癌などでペプチド特異的免疫の誘導とともに、腫瘍の縮小や生存期間の延長など優れた臨床効果が報告されている^{9,10)}。

2. 腫瘍抗原の提示

腫瘍抗原の提示は抗原提示細胞 (APC) から T 細胞へと行われる。なかでも樹状細胞はプロフェッショナル APC として近年注目されており、しばらく樹状細胞の時代が続くと思われる。この一年の報告でも、樹状細胞をいかに効率的に使うかについての報告が大半を占める。

ペプチドワクチン投与に先立って生体内の樹状細胞を増加させるために、造血系成長因子である Flt3-Ligand (FL) の投与が行われているが、FL により増加する樹状細胞は未熟型のフェノタイプが多いことが問題となる。これに対して DC の成熟化と抗原提示能の増強のために toll-like receptor (TLR)-7 ligand (imiquimod) を併用皮下投与したところペプチドに対する CTL 反応が著明に増強し、毒性の増加は無かった。本法によれば多大な労力と費用を要する *ex vivo* での DC 培養が不要となるため、今後の展開が期待される¹¹⁾。

ex vivo において誘導・活性化した樹状細胞を生体に投与したとき、生体内での樹状細胞の動態は CTL 誘導能を知るうえで極めて重要である。ヒトでの検討は倫理面の問題もあり、あまり行われていない。Riccobon らは、末梢血単球から IL-4 と GM-CSF で誘導した未熟 (immature) 樹状細胞 (iDC) ならびに、さらに TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE2 にて成熟させた mature (m) DC を radioisotope でラベルした後、リンパ節近傍の皮内に投与し、その移動状況を詳細に検討している。mDC では iDC に比較してリンパ節への集積性が 2~35 倍高度であり、投与後 20~60 分後にはすでにリンパ節への集積が開始され、2~12 時間後にピークを迎え、48~72 時間後まで集積が認められたとしている。この研究により、mDC は iDC に比較して所属リンパ節への集積が高度に認められることが判明し、リンパ節における CTL 誘導が効率的であることが予想された¹²⁾。

mDC を誘導することは、生体内での走化性の向上において重要であるばかりでなく、CTL 誘導能においても iDC の数千倍の効率であることが知られており、より CTL 誘導能の高い DC を誘導する条件が検討され続けている。この際、誘導された DC が GMP grade であることが臨床治療で要求されるため様々な工夫がなされている。Gillet らは、植物細胞増殖因子である Lipochitooligosaccharides (LCOS) 1013 を iDC 培養液に添加し、成熟化促進機能を TNF- α と比較したところ、LCOS 群では CD80, CD40, CD83, CCR 7, DC-LAMP の発現が高く、CD14, CD16, CD32, CD64 の発現が低い、

- 9) Suzuki N, Maeda Y, Tanaka S et al : Detection of peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors used for specific immunotherapy of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 98 : 45-50, 2002
- 10) Sato Y, Shomura H, Maeda Y et al : Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide. *Cancer Sci* 94 : 802-808, 2003
- 11) Parente P, Davis ID, Jackson H et al : Impact of toll-like receptor (TLR)-7 ligand, imiquimod, on immune responses to cancer antigens in vaccine recipients receiving Flt3-Ligand (FL) and peptide antigens. *Proc ASCO* 22 : (abstr No : 676), 2003
- 12) Riccobon A, Ridolfi R, Fiorentini G et al : Dendritic cell vaccination in patients with melanoma and renal carcinoma : Evaluation of radio-labeled immature and mature DC *in vivo* migration. *Proc ASCO* 22 : (abstr No : 670), 2003

より成熟度の高い mDC が得られた。誘導された CTL の細胞障害性は両者で同等であったが、興味あることに、mDC と混合培養した自己リンパ球の増殖が LCOS 1013 で著明に高度であったとしている¹³⁾。

本邦で古くから非特異的免疫賦活剤として用いられている、いわゆる biological response modifiers (BRMs) を用い、質の良い樹状細胞を誘導しようとする試みもなされている。BRMs を用いる利点は、すでに臨床応用されている薬剤であるため、当然 GMP grade であり、*ex vivo* で誘導される DC の成熟化に用いることにより、治療薬剤・DC 製剤としてグレードの高いものが得られることになる。なかでも OK-432 は溶連菌菌体成分が主体の製剤であるため、抗原性が極めて高く、iDC に対する成熟を促す dangerous signal として極めて有用であり、強力に mDC (CD80, CD83, CD86, ICAM-1 陽性) を誘導し、CTL 誘導能も増強する¹⁴⁾。さらに、OK-432 の成熟誘導能は LPS や TNF- α と比較して、IL-12 と IFN- γ 誘導能において優れているとされる¹⁵⁾。他に、lentinan や PSK も mDC 誘導を促進することが知られている。

3. 腫瘍の免疫逃避機構とその対策

a) 腫瘍側因子

癌細胞の免疫逃避機構として、腫瘍抗原の発現低下が挙げられる。

腫瘍細胞表面に腫瘍抗原が提示されるためには、まず腫瘍抗原蛋白が細胞内に存在し、イムノプロテアソームによりプロセッシングを受けて蛋白が提示ペプチドとなり、transporter associated with antigen processing (TAP) により細胞内輸送され、HLA-A, B, C ならびに β 2-microglobulin (β 2m) と結合して腫瘍細胞表面に提示されることが必要である。消化器癌細胞においても HLA class I 発現が低下しており、腫瘍逃避機構に有利に働いているとされる。大腸癌124例に関する検討では、うち14例 (11%) で class I 発現を認めなかった。HLA class I 発現低下の分子機構を詳細に検討すると、そのうち4例においては microsatellite instability (MSI) が陽性であり、両アレルの β 2m が不活化されており、細胞質内に HLA class I heavy chain の蓄積が認められたという。また、MSI 陰性の10例においては、うち9例で low molecular weight polypeptide proteasome subunit 7 (LMP7) の発現低下があり、4例で TAP2 の発現低下があったという。これら10例の heavy chain と β 2m の発現は正常であった¹⁶⁾。また、Miyagi ら¹⁷⁾ は、大腸癌細胞株を用いて検討したところ、HLA class I を発現していない腫瘍細胞においては、LMP2, multicatalytic endopeptidase complex-like-1 (MECL-1), PA28 α , PA28 β 等のプロテアソームサブユニットの発現を欠失しており、IFN- γ 処理により、LMP2, MECL-1 および PA28 β の発現は回復したが、HLA class I は回復しなかったとしている。限局癌が浸潤癌、転移癌へと進展する過程においても HLA の発現は低下し、悪性度・免疫逃避機構が助長される¹⁸⁾。このように、

- 13) Gillet SA, Duperrier K, Picandet S et al : Improvement of maturation of stable monocyte-derived dendritic cells in the presence of LCOS 1013 compared with tumor necrosis factor alpha. Proc ASCO 22 : (abstr No : 747), 2003
- 14) Itoh T, Ueda Y, Okugawa K et al : Streptococcal preparation OK432 promotes functional maturation of human monocyte-derived dendritic cells. Cancer Immunol Immunother 52 : 207-214, 2003
- 15) Nakahara S, Tsunoda T, Baba T et al : Dendritic cells stimulated with a bacterial product, OK-432, efficiently induce cytotoxic T lymphocytes specific to tumor rejection peptide. Cancer Res 63 : 4112-4118, 2003
- 16) Cabrera CM, Jimenez P, Cabrera T et al : Total loss of MHC class I in colorectal tumors can be explained by two molecular pathways : beta2-microglobulin inactivation in MSI-positive tumors and LMP7/TAP2 downregulation in MSI-negative tumors. Tissue Antigens 61 : 211-219, 2003
- 17) Miyagi T, Tatsumi T, Takehara T et al : Impaired expression of proteasome subunits and human leukocyte antigens class I in human colon cancer cells. J Gastroenterol Hepatol 18 : 32-40, 2003
- 18) Garcia-Lora A, Algarra I, Garrido F : MHC class I antigens, immune surveillance, and tumor immune escape. J Cell Physiol 195 : 346-355, 2003

HLA class I 発現の認めない腫瘍に対しては MHC に依存しない免疫監視機構が重要となり, MHC 非拘束性様式で腫瘍を認識・攻撃する効果細胞の増強が重要となる。

CD3+CD56+ の NKT 細胞は MHC 非拘束性に NK 活性, LAK 活性のみならず自己腫瘍障害活性をもっており, 抗腫瘍エフェクターとして期待されている。Gritzapis ら¹⁹⁾ は, 末梢血単核球 (PBMC) を抗 CD3抗体存在下に培養して得られたサイトカインリッチな上清を用いることにより, PBMC から大量に NKT を誘導することに成功した。担癌患者からも NKT の誘導は可能であり, 大腸癌, 卵巣癌, 乳癌, 肺癌, 膵臓癌などの様々な進行癌患者から誘導した NKT 細胞は, 自己腫瘍に対して強い抗腫瘍活性をもっていたことから, 臨床応用が期待できる。また, キメラ T 細胞受容体 (cTCR) を遺伝子導入することにより, MHC 非拘束性に腫瘍抗原を認識・攻撃する T 細胞が作成された²⁰⁾。Fc receptor γ chain (FcR γ) あるいは TCR ξ chain を用いて cTCR を作成し, これを導入した T 細胞では, いずれの導入細胞においても, MHC 非拘束性に抗原特異的な殺腫瘍活性をもっていた。さらに, 補助刺激分子の導入を行っていないにもかかわらず, activation-induced T cell death (AICD) は認められなかったことから, 特異免疫療法の新しい戦略として期待される。

b) 宿主側因子

腫瘍が生体内に存在すると, 腫瘍産生因子あるいは腫瘍間質に存在する免疫細胞や間質細胞から産生される免疫抑制物質 (TGF- β , IL-6, IL-10, PGE2) 等の作用により腫瘍局所の免疫監視機構や全身の免疫能が低下する。これが腫瘍の逃避機構の一因となっている。DC の成熟には TNF- α が必要であるが, 腫瘍局所における cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の蓄積は TNF- α の産生を低下させる。さらに TNF- α はヘルパーならびに細胞障害性リンパ球の増殖や抑制性リンパ球の抑制機能をもつため, この産生を回復させることは重要である。Tenofovir²¹⁾ は HIV 治療に用いられている経口剤であるが, cAMP の蓄積を抑制し, TNF の産生を増強するとされている。Prostaglandin E (PGE) も cAMP の増加から TNF 産生を抑制するとされるが, COX inhibitors (NSAIDs) により PGE の抑制が可能であることは知られている。したがって, Tenofovir や COX inhibitors を免疫療法に併用することにより腫瘍による免疫抑制が解除され, 抗原提示能の増強やリンパ球の増殖が期待される。

担癌患者では単球, ならびにヘルパー T リンパ球 (Th) の産生サイトカインが IL-10 や IL-6 などのいわゆる Th2 系のサイトカイン優位となっており, 細胞性免疫が抑制されていることが知られている。このような進行癌患者に old BRMs である PSK, あるいは lentinan を投与したところ, 単球ならびに Th において, IL-10 陽性細胞の比率が有意に低下したことから, 担癌による

19) Gritzapis AD, Dimitroulopoulos D, Paraskevas E et al: Large-scale expansion of CD3(+)/CD56(+) lymphocytes capable of lysing autologous tumor cells with cytokine-rich supernatants. *Cancer Immunol Immunother* 51: 440-448, 2002

20) Ren-Heidenreich L, Mordini R, Hayman GT et al: Comparison of the TCR zeta-chain with the FcR gamma-chain in chimeric TCR constructs for T cell activation and apoptosis. *Cancer Immunol Immunother* 51: 417-423, 2002

21) Kast RE: Tenofovir, COX inhibitors and zileuton during cancer immunotherapies: up-regulated TNF-alpha increases antigen driven lymphocyte proliferation. *Mol Immunol* 40: 297-303, 2003

免疫抑制状態が解除されたものと考えられ、他の特異免疫療法との併用意義があると考えられた²²⁾。同様に、癌患者単球から誘導した樹状細胞フェノタイプを健常人のものと比較したところ、患者 DC では分化抗原の発現が低値であり、また、DC ワクチン療法の有効例と無効例の比較では、無効例では CD1a, CD80, CD11c, HLA-DR が低値であった²³⁾。このような免疫抑制状態にある患者単球・樹状細胞系に対しても、いわゆる old BRMs は有効であると考えられる。

腫瘍の逃避機構のひとつとして、腫瘍が宿主の免疫系から免疫寛容となることが挙げられる。免疫寛容に関する重要な分子として、Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4 ; CD152) が知られている。CTLA-4 は活性化 T 細胞や CD4+CD25+ T 細胞の一部に発現している免疫抑制性分子である。この分子をブロックすることにより、腫瘍細胞に対する免疫寛容を解除しようとする試みがなされているが、CTLA-4 は自己組織に対する免疫寛容を調節している分子でもあるため、この機能分子の抑制は腫瘍の退縮と同時に自己免疫疾患を誘導する可能性があり、諸刃の刃であるといえる。完全ヒト型抗 CTLA-4 抗体 (MDX-010) を腫瘍関連抗原である gp100 とともに癌患者に投与した臨床研究²⁴⁾ では、腫瘍退縮が得られた症例があり、すべての患者において gp100 に対する特異免疫が誘導されたものの、約半数の患者に Grade III-IV の自己免疫反応が出現している。ただし、この自己免疫反応は自然消失、あるいはステロイド反応性のものであり、すべての患者はもとの状態に回復している。

おわりに

癌免疫療法は理論的には癌をかなり追いつめてきた。臨床効果も免疫療法単独で目に見える効果が得られるようになった。癌補助療法としてのトライアルは新しい治療であるがゆえにあまり行われてきてはいないが、今後活発に行われるようになると思われる。しかしながら、切除不能癌においては、有効率・腫瘍縮小率ともに満足できるものとは言い難い。あとひとつのブレイクスルーを起こすことにより、真に有効な治療法になる日は近いと思われる。研究者の熱意とアイデアに期待したい。

- 22) Yoshino S, Hazama S, Shimizu R et al : Immunoregulatory Effects of PSK on the Balance between Th1 and Th2 in Patients with Colorectal Cancer. *Biotherapy* 17 : 26-31, 2003
- 23) Matthes C, Marx D, Cillien N et al : Marker expression of monocyte-derived dendritic cells in healthy individuals and cancer patients; correlation to clinical response. *Proc ASCO* 22 : (abstr No : 723), 2003
- 24) Phan GQ, Haworth LR, Duray PH et al : Blockade of CTLA-4 with MDX-010 in humans can induce both autoimmunity and cancer regression. *Proc ASCO* 22 : (abstr No : 3424), 2003

3. 癌の補助療法 (免疫など)

はざま しょういち おか まさあき
裕 彰一, 岡 正朗
山口大学 消化器・腫瘍外科 (第二外科)

最近の動向

癌免疫療法の中心は樹状細胞や腫瘍関連抗原を用いた特異的免疫療法であるが、その限界もすでに明らかとなってきた。その打開策として、非特異的免疫療法、免疫逃避機構の解除、抗体療法などが注目されている。生体内で免疫寛容を獲得している癌組織に対して、再び宿主の抗腫瘍免疫を復活させるためには集学的な戦略が重要であり、単独治療から複合免疫療法的重要性が再確認されてきた。

癌免疫療法

癌免疫療法により抗腫瘍効果が得られるためには、癌を抗原特異的あるいは非特異的に選別認識しうる効果細胞 (免疫細胞) が生体内に存在し、効果細胞が腫瘍局所に移動し、腫瘍に結合してこれを破壊する必要がある。このうちのどのステップが欠けても抗腫瘍免疫は成立しない。これらの過程における問題点 (腫瘍の免疫逃避機構) と、それに対する解決策について最新の文献を取り上げて考察してみたい。

1. 腫瘍関連抗原

分子生物学ならびに遺伝子工学の進歩により飛躍的に多くの腫瘍関連抗原ならびにペプチドが同定されており、癌ワクチン療法に臨床応用されているが、HLA-A2, A24 以外のペプチドに関する研究は少ない。今回胃癌浸潤リンパ球を用いて immediate early response gene X-1 (IEX-1) (細胞増殖やアポトーシスに関連したストレス誘導性蛋白) の HLA-A33 拘束性エピトープが発見された。IEX-1は様々な腫瘍において蛋白レベルで発現しているが、正常上皮細胞や間質細胞では発現しておらず、HLA-A33 をもつ胃癌をはじめ多くの癌患者に対するペプチドワクチン療法の選択枝が広がった¹⁾。

肝細胞癌関連の HCA661 抗原遺伝子が同定され、これを導入した樹状細胞を用いた癌ワクチン療法が肝細胞癌患者に対して施行され、臨床的に CTL の誘導が確認された²⁾。血清中に高濃度の抗原が存在すると免疫寛容が誘導されやすいとされているが、AFP 高値 HCC 症例に対して4種類の HLA-A0201 拘

- 1) Sasada T, Takedatsu H, Azuma K et al : Immediate early response gene X-1, a stress-inducible antiapoptotic gene, encodes cytotoxic T-lymphocyte (CTL) epitopes capable of inducing human leukocyte antigen-A33-restricted and tumor-reactive CTLs in gastric cancer patients. *Cancer Res* 64 : 2882-2888, 2004
- 2) Chan RC, Pang XW, Wang YD et al : Transduction of dendritic cells with recombinant adenovirus encoding HCA661 activates autologous cytotoxic T lymphocytes to target hepatoma cells. *Br J Cancer* 90 : 1636-1643, 2004

束性ペプチドを投与したところ、すべての患者でほとんどのペプチドに対する CTL が誘導された³⁾。

heat shock protein (Hsp) 70 は様々な腫瘍で過剰発現しており、正常組織での過剰発現はほとんどみられないことから、腫瘍抗原とみなすことができる。新たな HLA-A0201 に高親和性のペプチドを用いて Hsp70 を認識する CTL が誘導され、HSP70 過剰発現腫瘍を HLA-A0201 拘束性に障害することが確認された。また、腫瘍浸潤リンパ球からも Hsp70 に対する CTL が誘導されたことから、HSP-70 をターゲットとした免疫療法が多くの種類の癌治療に応用可能と期待される⁴⁾。

Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) は肝外性の薬剤代謝酵素であるが、最近多種類の癌細胞で過剰発現していることが示され、腫瘍関連抗原としての有用性が検討された。HLA-A0201 拘束性のペプチドが同定され、抗原特異的な CTL の誘導が健常者ならびに癌患者で確認された⁵⁾。

大腸癌に関する腫瘍抗原はあまり同定されておらず、大腸癌免疫療法の選択肢は多くない。大腸癌患者末梢血の CD4+T 細胞クローンが class II 拘束性に認識する抗原が同定され colorectal tumor-associated antigen-1 (COA-1) と命名された。COA-1 遺伝子は、大腸癌、黒色腫等の腫瘍細胞だけでなく B 細胞や線維芽細胞にも同等に発現しているが、CTL は腫瘍細胞にのみ反応する。この理由として、癌細胞と正常細胞では一塩基の置換があり、このため細胞内移送やプロセッシングに差があるためではないかと考えられている⁶⁾。

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) は様々な上皮性腫瘍に過剰発現しており腫瘍増殖シグナル受容体となっていることから、分子標的治療として多くの機能抑制性の抗 EGFR 抗体が開発され、癌治療に貢献している。EGFR が腫瘍において過剰発現していることから、これは腫瘍関連抗原とみなすことができ、HLA-A2 拘束性のペプチドが報告された⁷⁾。今後、EGFR 過剰発現腫瘍に対するワクチン療法に期待される。以前から乳癌では EGFR の一種である HER-2 の発現と予後の関連が示され抗 HER-2 抗体を用いた治療が行われているが、大腸癌においても同様の検討がなされた。Dukes' B / C 大腸癌 170 例の免疫組織化学染色により約 40 %の症例で細胞膜が強く染色され、54 %で細胞質が強陽性となった。細胞質が強く染色された Dukes' C 症例では予後が有意に良好であった。HLA-A2 拘束性ペプチドを用いたワクチン療法や細胞膜上の HER-2 抗原に対する抗体療法が大腸癌に対しても有効である可能性が示唆された⁸⁾。

多くの消化器癌では gastrin CCK2 receptor を発現しており autocrine あるいは endocrine された Gastrin-17 (G17) により癌細胞の増殖が促進される。そこで G17 制御を目的として、これに対する抗体産生を促す G17DT を、大腸癌 158 例、胃癌 102 例、膵癌 152 例に投与したところ、G17 に対する抗体

- 3) Butterfield LH, Ribas A, Meng WS et al : T-cell responses to HLA-A*0201 immunodominant peptides derived from alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res* 9 : 5902-5908, 2003
- 4) Faure O, Graff-Dubois S, Bretaudeau L et al : Inducible Hsp70 as target of anticancer immunotherapy : Identification of HLA-A*0201-restricted epitopes. *Int J Cancer* 108 : 863-870, 2004
- 5) Maecker B, Sherr DH, Vonderheide RH et al : The shared tumor-associated antigen cytochrome P450 1B1 is recognized by specific cytotoxic T cells. *Blood* 102 : 3287-3294, 2003
- 6) Maccalli C, Li YF, El-Gamil M : Identification of a colorectal tumor-associated antigen (COA-1) recognized by CD4 (+) T lymphocytes. *Cancer Res* 63 : 6735-6743, 2003
- 7) Shomura H, Shichijo S, Matsueda S et al : Identification of epidermal growth factor receptor-derived peptides immunogenic for HLA-A2 (+) cancer patients. *Br J Cancer* 90 : 1563-1571, 2004
- 8) Essapen S, Thomas H, Green M et al : The expression and prognostic significance of HER-2 in colorectal cancer and its relationship with clinicopathological parameters. *Int J Oncol* 24 : 241-248, 2004

価が上昇した症例では上昇しなかった症例よりも有意に長期生存したことが、いずれの癌腫においても示された⁹⁾。抗体価上昇により延命効果が得られたことの作用機所として、G17 濃度の低下により gastrin CCK2 receptor を介した腫瘍細胞増殖シグナルの制御、G17 産生腫瘍に対する液性免疫としての直接効果、抗体産生に繋がる免疫監視機構の存在、等が推察される。

2. 腫瘍特異免疫の誘導

腫瘍特異的免疫療法では、治療効果を把握するために生体内で起きている抗腫瘍免疫反応を捉えることが重要である。新たに患者末梢血から腫瘍細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を CD107a をマーカーとしてフローサイトで単離する方法が開発された。本法によりワクチン療法後に活性化された CTL を同定分離することが可能となり、CTL 活性と臨床効果が相関することが示された。さらに単離した CTL を *ex vivo* で抗腫瘍活性を保ったまま増殖させることにも成功した¹⁰⁾。この技術は腫瘍特異的免疫療法を施行した患者の免疫モニタリングのみならず、癌免疫細胞療法における効果細胞の収集にも利用できるため極めて有用であると考えられる。

腫瘍抗原の提示は抗原提示細胞 (APC) から T 細胞へと行われる。なかでも樹状細胞はプロフェッショナル APC として免疫療法の中心的存在を維持している。腫瘍細胞と樹状細胞の融合細胞を用いたワクチン療法は数少ない既知の腫瘍抗原のみならず自己腫瘍がもつすべての腫瘍抗原を提示することが可能と考えられる。癒合細胞を用いたワクチン療法を 9 人の進行再発胃癌患者に施行したところ、毒性は全く認められず、5 人の患者で病勢の進行が停止した。また、半数以上の患者において、腫瘍に対する遅延型皮膚反応が誘導され、免疫指標の改善が認められた¹¹⁾。本療法は新しい免疫療法として高い期待が寄せられている。また、腫瘍あるいは腫瘍抗原 mRNA 導入樹状細胞は抗原を MHC class I ならびに class II 拘束性に提示し、抗原特異的 CD8 + ならびに CD4 + T 細胞を同時に活性化させることが可能であり、新たなワクチン療法として期待されている。これまでの研究からすでに抗原 mRNA 導入樹状細胞は抗原エピトープをプロセッシングしてこれを提示できること、*in vitro* にて抗腫瘍免疫反応を誘導できること、ワクチン療法としても有望であることが示されてきた¹²⁾。

成熟樹状細胞の誘導は抗腫瘍免疫成立に重要なステップであるが、これが臨床応用においては様々な制限をもたらしており、未熟樹状細胞での投与が可能となれば治療はより簡便化される。*ex vivo* における成熟樹状細胞の誘導は試験管内で炎症の場を模擬作成して行っていることから、炎症の場を生体内に模擬作成した局所に未成熟樹状細胞を注入することで生体内での樹状細胞の成熟を促し、効率の良い抗腫瘍免疫誘導が可能となるかを検討した。同位元素でラベルした未成熟樹状細胞を起炎性物質で前処置した局所に投与したところリン

9) Broome P, Buck RD and Michaeli D : Immune response to Gastrin-17 is an independent covariate in determination of survival in colorectal, gastric and pancreatic cancers. Proc ASCO 23 : (abstr No : 4073), 2004

10) Rubio V, Stuge TB, Singh N et al : *Ex vivo* identification, isolation and analysis of tumor-cytolytic T cells. Nat Med 9 : 1377-1382, 2003

11) Okinaga K, Iinuma H, Ogiwara T et al : A phase I study of immunotherapy with tumor cell-dendritic cell fusion vaccine in patients with advanced or recurrent gastrointestinal cancer. Proc ASCO 23 : (abstr No: 2615), 2004

12) Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN : Cancer immunotherapy using RNA-loaded dendritic cells. Clin Exp Immunol 134 : 378-384, 2003

パ節への移動は *ex vivo* で成熟させた樹状細胞よりも良好であることが示された¹³⁾。

HLA ミスマッチの Mesothelin 発現同種腫瘍細胞を用いたワクチン療法により、ワクチン療法を受けた膵癌患者に HLA 拘束性の Mesothelin 特異的 CD8 陽性T細胞の誘導が確認された。このことは患者の抗原提示細胞が貪食した移植腫瘍の抗原を HLA class I 拘束性に提示し特異免疫を誘導できることを意味する。以前から自己腫瘍細胞が入手できない場合、同種腫瘍細胞を腫瘍抗原として用いる試みが行われてきたが、HLA ミスマッチ腫瘍株により HLA class I 拘束性の特異免疫誘導が科学的に示されたのはこれが初めてである¹⁴⁾。

患者血清中には様々な腫瘍関連抗原が存在すると考えられる。そこで樹状細胞の誘導に際して培養液中に患者血清を添加することで腫瘍抗原の提示が可能になるか否かを検討したところ、抗原特異的なリンパ球誘導が *in vitro* で可能となった。さらにこの樹状細胞を用いたワクチン療法を17人の膵癌患者に行ったところ 5 人の患者で抗腫瘍効果が得られた¹⁵⁾。GMP grade の観点からも樹状細胞誘導には患者自己血清を用いることが推奨される。

効率的な抗腫瘍免疫の誘導には樹状細胞に発現する CD40 と T 細胞に発現する CD40 ligand (CD40L) の相互作用が重要である。そこで PHA とイオノマイシンで活性化した CD40L 高発現T細胞を未熟樹状細胞と混合培養して検討したところ、著明な IL-12 ならびに IFN- γ 産生が認められ、樹状細胞の成熟とリンパ球の活性化が同時に得られた。この活性化は抗 CD40L 抗体あるいは非接触性培地でブロックされることから CD40 と CD40L の相互作用であることが確認された¹⁶⁾。活性化自己リンパ球を GMP grade の CD40L 供給源とする新たな戦略が考えられる。

特異免疫誘導に関連するサイトカインとして、IL-15 が注目されている。IL-15 は IL-2 に似た機能を持ち T 細胞増殖を誘導するが、IL-2 は CD8+メモリーT細胞にアポトーシスを誘導するのに対して IL-15 はメモリー T 細胞の維持と抗アポトーシス作用をもつ重要なサイトカインである。IL-15 高産生腫瘍を用いたワクチン療法により腫瘍特異的な長期間にわたる CD8+T細胞を介した免疫が誘導されることが報告された¹⁷⁾。また、IL-15 の投与により CD8+T細胞の移入による抗腫瘍免疫が増強されることも報告されており¹⁸⁾、今後の細胞免疫療法において期待される。

3. 腫瘍の免疫逃避機構とその対策

腫瘍抗原特異的免疫療法は理想ではあるが、腫瘍の免疫逃避メカニズムとして腫瘍細胞における腫瘍抗原や HLA class I 分子の部分的あるいは完全な欠失が認められており¹⁹⁾、抗原特異的免疫療法の限界は明らかである。したがって腫瘍抗原を特定しない、HLA 非拘束性の免疫療法が重要となる。非特異的免疫療法として効果をあげているものに、宿主の免疫を枯渇させずに行う HLA

- 13) Nair S, McLaughlin C, Weizer A et al : Injection of immature dendritic cells into adjuvant-treated skin obviates the need for *ex vivo* maturation. J Immunol 171 : 6275-6282, 2003
- 14) Thomas AM, Santarsiero LM, Lutz ER et al : Mesothelin-specific CD8 (+) T cell responses provide evidence of *in vivo* cross-priming by antigen-presenting cells in vaccinated pancreatic cancer patients. J Exp Med 200 : 297-306, 2004
- 15) Nesselhut T, Chang RY, Matthes C et al : Cancer therapy with unloaded monocyte-derived dendritic cells in patients with inoperable pancreatic and gall bladder cancer. Proc ASCO 23 : (abstr No : 2569), 2004
- 16) Sato T, Terai M, Yasuda R et al : Combination of monocyte-derived dendritic cells and activated T cells which express CD40 ligand : a new approach to cancer immunotherapy. Cancer Immunol Immunother 53 : 53-61, 2004
- 17) Araki A, Hazama S, Yoshimura K et al : Tumor secreting high levels of IL-15 induces specific immunity to low immunogenic colon adenocarcinoma via CD8+T cells. Int J Mol Med 14 : 571-576, 2004
- 18) Klebanoff CA, Finkelstein SE, Surman DR et al : IL-15 enhances the *in vivo* antitumor activity of tumor-reactive CD8+ T cells. Proc Natl Acad Sci USA 101 : 1969-1974, 2004
- 19) Khong HT, Wang QJ, Rosenberg SA : Identification of multiple antigens recognized by tumor-infiltrating lymphocytes from a single patient : tumor escape by antigen loss and loss of MHC expression. J Immunother 27 : 184-190, 2004

合致同種幹細胞移植があり、腎癌などで良好な成績を収めている。消化器癌に対しては本療法を行った他治療無効の肺癌患者 6 例中 1 例に CR, 1 例に PR, 2 例に SD を、また大腸癌患者 1 例に PR が得られており、特に腫瘍抗原を必要としない非特異的細胞移入療法として注目される²⁰⁾。

免疫寛容に関する重要な分子として、Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4; CD152) が知られている。CTLA-4 は活性化T細胞や CD4+CD25+T 細胞の一部に発現している免疫抑制性分子であり、進行癌患者の CD4+T 細胞ならびに CD8+T 細胞で増加しており、抗腫瘍免疫抑制性に働いていると考えられている。また、腫瘍抗原を用いたワクチン療法を施行した患者において CTLA-4 陽性T細胞の割合が多い患者の予後は明らかに不良である²¹⁾ ことから、抗 CTLA-4 抗体を用いた CTLA-4 陽性T細胞の制御により抗腫瘍免疫の増強がもたらされると考えられる。しかしながら一方で抗 CTLA-4 抗体は、自己正常組織に対する免疫寛容システムをも破壊するため自己免疫疾患をひき起こす両刃の剣となり、その臨床応用にはさらなる安全性の追求が必須である。抗 CTLA-4 抗体 (MDX-010) を用いた第 I 相試験が行われ 3 mg/kg の 2 ヶ月に 1 回投与においては有意な毒性を認めなかった。卵巣癌患者ではあるが、過去に GM-CSF 遺伝子導入自己腫瘍細胞を用いたワクチン療法を受けた患者では、1 例に著明な腫瘍サイズと腫瘍マーカーの低下を認め、他は SD であった²²⁾。他の腫瘍特異的免疫療法と抗 CTLA-4 抗体との組合せに期待される。

リンパ球を枯渇させる化学療法の後に多量の腫瘍応答性リンパ球を細胞移入することにより難治性メラノーマ患者の半数以上に PR を、約 1 割に CR を得たとする報告がなされた。まず化学療法により免疫抑制性の regulatory T cell (Treg) を枯渇させた宿主環境に活性化抗腫瘍リンパ球を投与できたことが良好な治療効果につながったものと考えられる²³⁾。この治療概念は消化器癌にも応用可能であり、癌患者における免疫抑制とその解除が重要であることを示したものである。

おわりに

癌免疫療法は理論的には癌を追いつめた。臨床効果も目に見えるものとなってきた。しかしながら、未だ抗腫瘍免疫の誘導、腫瘍縮小率、延命効果のいずれにおいても満足できるものとは言い難い。ブレイクスルーのキーワードとして「複合免疫療法」を再び提案したい。

- 20) Muta K, Ito T, Abe Y et al : Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation as immunotherapy for pancreatic cancer and other solid tumors. Proc ASCO 23 : (abstr No : 2539), 2004
- 21) Faries MB, Hsueh EC, Shu S et al : Post-vaccination CTLA-4 expression correlates inversely with survival in patients vaccinated with allogeneic melanoma cell vaccine. Proc ASCO 23 : (abstr No : 2565), 2004
- 22) Hodi FS, Seiden M, Butler M et al : Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) antibody blockade in patients previously vaccinated with irradiated, autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Proc ASCO 23 : (abstr No : 2586), 2004
- 23) Rosenberg SA, Dudley ME : Cancer regression in patients with metastatic melanoma after the transfer of autologous antitumor lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA 101 : 14639-14645, 2004

5. 膵癌における治療方法とその成績

はじめに

近年の手術技術の向上により、膵癌の予後は徐々に改善されつつあるが、膵癌全国登録調査報告によると、治療切除例でも5年生存率は約13%にすぎない¹⁾。膵癌患者の大多数は発見時、すでに高度局所進展や肝転移、腹膜播種のため切除不能であり、これらに対して放射線療法や免疫化学療法などによる集学的治療が行われているが、ほとんど効果を認めていないのが現状である。

われわれは従来より、膵癌に対する免疫療法として、LAK細胞、自己腫瘍により誘導したCTL、MUC1高発現細胞株 YPK-1 を用いた MUC1-CTL 療法などの細胞療法を施行してきた。

また、抗原提示細胞として注目されている DC が、腫瘍特異的免疫応答を誘導できることに着目し、最近では MUC1 ペプチド刺激樹状細胞 (MUC1-DC) を用いた細胞療法を新たに施行している。

本項では、われわれの行っている膵癌に対する細胞療法と新たな免疫療法としての癌ワクチン療法の方法および治療成績、ならびに膵癌に対する化学療法について概説する。

1. LAK 療法

切除不能膵癌に対し、以前は単に IL-2 刺激によりリンパ球を活性化させる LAK 療法が行われていたが、これは膵癌に対して非特異的免疫療法である。表1にわれわれが以前、切除不能あるいは再発膵癌患者5例に行った LAK 療法の治療結果を示す。PD 3例、NC 2例と効果を認めなかった^{2), 3)}。

表2 LAK細胞療法を行った切除不能肺癌患者

症例	年齢	性別	Source	移入細胞数	成績	生存期間
1	62	女	LN	5.0×10^8	PD	1Y4M
2	67	男	LN	5.0×10^8	PD	5M
3	63	男	spleen	1.0×10^9	PD	1M
4	42	男	spleen	5.4×10^8	NC	4M
5	53	男	spleen	2.8×10^9	NC	4M

LN (lymph node : リンパ節), spleen (脾臓)

表3 自己腫瘍誘導 CTL 療法を行った切除不能肺癌患者

症例	年齢	性別	Source	移入細胞数	成績	生存期間
1	68	女	LN	1.0×10^8	PR	1Y1M
2	58	男	PBMC	2.6×10^8	PR	1Y8M
3	53	男	PBMC	6.3×10^8	PR	4M
4	49	男	spleen	6.0×10^9	NC	6M
5	76	女	spleen	1.0×10^9	NC	4M
6	68	男	PBMC	1.9×10^9	NC	7M
7	76	女	PBMC	3.9×10^8	NC	2M
8	66	男	PBMC	4.0×10^8	NC	6M

2. 自己腫瘍誘導 CTL 療法

1) 方法

手術時あるいは癌性胸腹水から得られた自己腫瘍と自己リンパ球を混合培養し, CTL を誘導する。

2) 成績

8例の切除不能肺癌患者に CTL 療法を施行し, PR 3例, NC 5例と治療効果を認めた(表2)^{2), 3)}。また, 8例中2例が1年生存しており, 手術不能例の1年生存率が10%に満たないことを考慮すると, ある程度の延命効果はあるものと考えられる。ただし, 癌性胸腹水のある患者, あるいは切除可能の患者のみしか自己腫瘍が取れないため, 悪性度の高い肺癌患者には, 一部の症例しか適応にならないという欠点がある。

3. MUC1 抗原を標的とした細胞療法

1) 膵癌と MUC1 抗原

われわれの免疫組織染色による膵癌の MUC1 発現の検討⁴⁾では、膵管癌 (55 例) 全例において発現が認められ、正常膵や良性膵疾患には発現していないことが確認された。また、MUC1 を認識する CTL は、HLA 非拘束性であることが報告されている。このことは、膵癌では全ての患者に MUC1 を認識する CTL が使用できることを意味しており、広く臨床応用可能である。

2) MUC1-CTL 療法

① MUC1-CTL の誘導

当科で樹立した MUC1 発現膵癌細胞株 (YPK-1) と、患者の末梢血単核球細胞 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) を混合培養する。3 日目より低用量の IL-2 を加え、計 8 日間培養する。この方法で誘導されたリンパ球は CTL であり、HLA 非拘束性かつ MUC1 特異的に抗腫瘍活性をもつことが実験的に確立されたため、臨床応用した。

② 切除不能および再発膵癌の成績 (表 3)

インフォームド・コンセントの得られた 14 例の切除不能膵癌患者に MUC1-CTL 療法を施行した。腹膜播種および膈転移のあった症例 1 では腫瘍マーカーの上昇が抑制され、新たな転移巣の出現もなく良好な QOL のもと経過した。症例 12 は高度の局所浸潤を認めたが新病変の出現は認めず、17 カ月生存した。予後の改善は統計学的には得られなかったが、MUC1-CTL 療法により新たな肝転移の抑制を認めた。

③ 切除例の成績 (表 4)

MUC1-CTL 療法により切除不能、再発症例において新たな肝転移の抑制を認めたことから、切除後の肝再発をも抑制し、予後が改善する可能性があるとして、切除例に対して本療法を導入した。本療法のタイミングとしては、術前 2 ないし 3 日前より誘導を開始し、術後 7 日以内の細胞性免疫が低下する時期に 1 回目の移入を行い、退院までに更に 2 回本療法を追加する。これまでに切除 20 例に対して本療法を施行した。その結果は、期待通りに肝

Ⅲ. 免疫化学療法の治療成績

MUC1 認識 CTL 療法を行った切除不能肺癌患者

症例	年齢	性別	腫瘍径	H	P	移入細胞数	予後
1	53	男	TS 4	0	3	2.8×10^{10}	5M 死亡
2	49	男	TS 3	0	3	4.0×10^9	2M 不明
3	50	男	TS 2	3	0	1.5×10^{10}	4M 死亡
4	67	男	TS 4	0	2	6.0×10^8	4M 死亡
5	59	男	TS 4	3	0	1.0×10^{10}	4M 死亡
6	73	男	TS 3	3	0	5.0×10^9	3M 死亡
7	65	男	TS 3	1	0	6.0×10^8	8M 死亡
8	66	男	TS 2	0	3	1.5×10^{10}	7M 死亡
9	61	女	TS 3	0	0	1.8×10^{10}	2M 死亡
10	62	男	TS 3	0	0	1.2×10^{10}	5M 死亡
11	66	男	TS 4	0	0	3.6×10^{10}	8M 死亡
12	50	男	TS 3	0	0	5.0×10^8	17M 死亡
13	50	男	TS 3	0	3	1.8×10^9	3M 生存
14	56	男	TS 3	1	0	1.0×10^9	3M 生存

切除例に対する MUC1-CTL 療法の成績

症例	術式	IOR	stage	施行回数	移入細胞数 $\times 10^9$	再発			予後	
						肝	局所	他		
1	66F	DP	+	IVa	3	2.7	-	+		2Y3M 死亡
2	73F	PpPD	-	IVa	4	25.0	-	+		2Y 死亡
3	66M	DP	-	III	2	15.0	-	-	肺, 骨	1Y1M 死亡
4	45F	PpPD	+	IVa	4	12.0	-	+		1Y9M 死亡
5	73M	DP	-	IVa	3	6.0	-	+	肺, 骨	1Y8M 死亡
6	69F	PD	+	IVa	2	0.7	-	+		4M 死亡
7	55M	PpPD	-	IVa	8	2.4	-	+	腹膜	1Y3M 死亡
8	72F	PpPD	+	IVb	5	2.2	-	+	リンパ節	1Y4M 死亡
9	66M	PD	+	III	5	2.7	-	-		5Y9M 生存
10	59M	PD	+	IVa	2	1.1	-	-		2Y11M 生存
11	60M	DP	+	IVb	3	0.7	-	+		1M4M 死亡
12	68M	PD	+	III	2	0.6	+	+		6M 死亡
13	67M	PD	+	III	2	1.0	-	-		3Y8M 生存
14	67F	PD	+	IVa	2	0.8	-	+	腹膜	1Y1M 死亡
15	54M	DP	+	IVb	3	1.8	-	+	腹膜	9M 死亡
16	71F	DP	-	IVa	2	0.5	-	-	骨	1M3M 死亡
17	78M	PD	-	IVb	3	3.6	-	-		9M 生存
18	72M	PaPD	-	III	6	11.0	-	-		1Y4M 生存
19	60M	DP	-	IVa	2	3.6	-	+	腹膜	1Y 死亡
20	69F	PD	-	III	3	6.6	-	-	リンパ節	11M 生存

転移を抑制しており、術後肝転移を認めたものは 20 例中わずか 1 例 (5.0%) のみであり、既存の治療法にはない高い有効性が確認された。また、1 年生存率は 83.3% であり、全国平均やこれま