

論文の内容の要旨

論文題目 腫瘍免疫療法の基礎的及び臨床的検討

指導教員 五十嵐 隆 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

生殖・発達・加齢医学専攻

西村 鉄也

腫瘍免疫学は近年目覚ましい進歩を遂げている。免疫系が腫瘍のコントロールに重要な役割を果たしていることが示唆され、多種多様な腫瘍免疫療法が試みられて来た。しかし、その効果は悪性黒色腫、腎癌など一部の腫瘍において 10~30%程度であり、未だ十分な成果が上がっていないのが実情である。樹状細胞(dendritic cells)はナイーブな T 細胞を感作して抗原特異的免疫応答を誘導する最も強力な抗原提示細胞(APC)と考えられている。T 細胞のみでなく、B 細胞、NK 細胞、NKT 細胞の活性化も誘導出来、免疫システムを調節する中心的役割を担っている。その高い抗原提示能により、腫瘍ワクチン療法のアジュバントとして広く用いられてきた。現在、腫瘍免疫療法に用いられている樹状細胞

胞には主に単球より誘導したもの(monocyte-derived DC: MoDC)、末梢血より分離したもの(peripheral blood DC: PBDC)、骨髓幹細胞(CD34 陽性細胞)より誘導したもの、の 3 種類があるが、比較的容易に多くの細胞が得られることから、単球より GM-CSF、IL-4 を用いて誘導した MoDC が用いられることが殆どである。これに対し、PBDC は磁気ビーズ等を用いて分離され、機能的解析は進んでいるが、生理的に非常にわずかしか存在せず、臨床応用は少ない。本研究の第一部では腫瘍抗原特異的免疫誘導に際し、樹状細胞ワクチン療法として臨床応用されている樹状細胞の中で、MoDC、PBDC の 2 種類の樹状細胞の性状・機能について比較検討し、抗原感作の際にどちらの樹状細胞がより適しているかを検討した。これまでに、PBDC は MoDC と比較して、遊走能に優れていること、1 型ヘルパー T 細胞の誘導に優れていること、NK 活性の増強に優れていることが示されている。しかし、樹状細胞ワクチン療法が奏功するために重要な機能である抗原特異的 CTL の誘導能については未だ、PBDC が MoDC より優れているという報告は無い。当研究では、抗原特異的 CTL の誘導能について、ウイルス抗原、腫瘍抗原を用いた比較検討を行った。また、サイトカイン産生能、増殖能に対する比較検討も行った。KLH に対する増殖反応を施行した結果 PBDC が MoDC に比べ有意に高い増殖反応を誘導した。免疫賦活剤 biological response modifier (BRM)である LPS、OK432 に対しての反応は、

LPS 刺激に対しては PBDC がより高い IFN- γ 産生を誘導し、OK-432 刺激に対しては MoDC がより高い IFN- γ 産生を誘導したことより、BRM の種類により反応性に違いがあると考えられた。ウイルス抗原に対する抗原特異的 CTL 誘導能について、日本人の 90% に潜伏感染が見られ、二次抗原と考えられる CMV pp65 抗原に対しては有意差を認めなかったが、一次抗原と考えられる HTLV-1 抗原に対しては PBDC が MoDC と比較して高い誘導能を示した。腫瘍抗原特異的 CTL の誘導能については、WT1 抗原、gp100 抗原共に PBDC が MoDC と比較して有意に高い誘導能を示した。さらに、腫瘍抗原特異的 IFN- γ 産生能についても PBDC は MoDC と比較して有意に高い値を示した。これらの結果より、PBDC は MoDC と比較して、BRM に対する反応性は異なるが、1 次免疫応答の誘導、腫瘍抗原特異的免疫応答の誘導に高い機能を持つと考えられた。今までに腫瘍抗原特異的免疫応答の誘導に対して、比重遠心法により分離した PBDC が MoDC と比較して有意に高い機能をもつことを示した報告は無く、これらの結果より PBDC は MoDC と比較して腫瘍免疫療法に使用するための様々な利点を持つと考えられた。これまでに比重遠心法により分離した PBDC を用いた臨床試験は B 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌などが報告されているが、DC ワクチン療法において今後さらに症例を積み重ねていく必要があると考えられた。

近年、腫瘍細胞を標的とすることに加え、腫瘍に栄養や酸素を供給し、その増殖に関与している腫瘍新生血管を標的とした抗血管新生療法と呼ばれる治療法が開発された。血管新生とは 1970 年代に提唱された概念で、腫瘍細胞がある一定以上の大きさになるためには毛細血管を成長させる必要があり、このプロセスの阻害が腫瘍の増大・転移の抑制に重要であるとの仮説である。血管新生の機構については詳細な研究がおこなわれ、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) が腫瘍における血管新生に極めて重要であることが明らかとなり、抗 VEGF 抗体薬ベバシズマブが開発された。多くの臨床試験が行われたが、単独では無効で、化学療法剤との併用で大腸癌、非小細胞肺癌、乳癌において化学療法剤単独よりも若干の延命効果が認められている。一方、血管内皮の抗原を標的とした治療の開発も進められている。担癌マウスに対して異種の血管内皮細胞を免疫することにより、腫瘍の縮小と生存期間の延長を認めること、その後、同種の内皮細胞の免疫によってマウスの肺転移が抑制されることが示された。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells; HUVEC) を VEGF や basic fibroblast growth factor の存在下で培養すると新生血管の内皮細胞に認められる分子を強く発現することが確認され、HUVEC をワクチンとして投与する治療が開発された。第 I 相臨床試験の段階ではあるが、大腸癌では有効例がなく、脳腫瘍で著効例が報告された。

詳細な機序については不明であるが、血管内皮抗原に対する抗体または CTL の誘導により腫瘍血管に炎症が惹起され新生血管の破壊または発生阻害により酸素、栄養の供給を途絶し腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

本研究の第二部では腭芽腫患者、子宮未分化肉腫患者の 2 症例について、治療前に免疫機能検査を施行した後、HUVEC ワクチン療法を施行した。免疫療法が無効であった腭芽腫患者では NK 活性の低下を認めたが、有効であった子宮未分化肉腫患者では活性化した NKT 細胞の増加を認め、他の値も全て基準値内であった。今後さらに症例を積み重ねていく必要があるが、治療前の免疫能と治療成績が相関する可能性が考えられた。

腭芽腫患者は小児では初めての HUVEC ワクチン適用例である。判定は進行 (PD) であり、免疫療法は無効と考えられた。掻痒症 (CTCAE Grade1) 以外の有害事象は認めなかった。免疫療法単独では無効であったが、化学療法単独で腫瘍マーカーが上昇した同一同量の抗癌剤投与 (Etoposide、Irinotecan、Carboplatin) の間に HUVEC ワクチンを併用したところ、顕著な腫瘍マーカーの低下が観察された。

子宮未分化肉腫患者は婦人科腫瘍に対する初めての HUVEC ワクチン有効例である。判定は部分奏功 (PR) であり、掻痒症 (CTCAE Grade1) 以外の有害事象は認めなかった。今後標準治療の確立していない子宮未分化肉腫治療の新たな

選択肢となる可能性もあり、さらなる症例の積み重ねが必要と考えられた。

HUVEC ワクチン療法を施行した 2 症例において、重篤な有害事象は認めなかった。HUVEC ワクチンが有効と思われた子宮未分化肉腫の症例は脳腫瘍での報告に続くものであり、今後、症例の積み重ねと疾患の拡大が必要と考えられた。また、HUVEC ワクチンは大腸癌でも示されているように単独では効果がない場合もあることから、免疫療法以外の治療との併用も考慮しつつ適応の拡大をしていく必要があると考えられた。