

がん ワクチン

あなたのガンでガンと闘う！
臨床ガン免疫療法の最先端

Vaccine

大野忠夫
坪井康次 著

デジタルメディスン

がん

ワケチン

あなたのガンでガンと闘う！
臨床ガン免疫療法の最先端

大野忠夫
坪井康次
著

セルメディシン株式会社



目次

プロローグ	1
第1章 挑戦の第一歩	4
第2章 自然力でガンを治すという考え方	9
第3章 ガンとは何か	11
・脱分化	12
・体の防御システム	14
第4章 ガンの一般的な治療法	16
・ガンの臨床病期と外科手術	17
・“選択毒性”という目	18
・放射線療法とは	19
・化学療法(あるいは、抗ガン剤療法)とは	21
・細胞分裂の機構は四段階	22
・抗ガン剤にはどんなものがあるか	22
・細胞分裂阻害剤	23

・抗ガン剤と免疫療法は併用できないという理由	24
・分子標的薬	25
・ホルモン剤	27
・抗体医薬	28
・サイトカイン類	29

第5章 ガン免疫療法とは..... 30

・ガン免疫療法の効果に言及する前に	31
・ガン免疫療法の分類(図2を参照してください)	32
○BRM療法	32
○キノコ製剤	33
○真の実力に要注意	35
○微生物製剤	36
○サイトカイン療法	36
○養子免疫療法	37
○ワクチン療法	39

第6章 ガン免疫療法の主役たちと殺しのメカニズム..... 41

・MHC分子	42
・MHCの多様性と拒絶反応	43
・T細胞受容体	45

第7章	現在のワクチン	53
	・第二次ブームの時代―	
	「ガン抗原」をがんワクチンに	54
	・現在のがんワクチンの基本構想	55
	・ガン抗原ペプチドワクチンの開発戦略	55
	・がんワクチンの種類	57
	○ガン抗原ペプチドワクチン	57
	○ガン抗原タンパクワクチン	59
	○DNAワクチン、RNAワクチン、 ウイルスワクチン	60
	○樹状細胞ワクチン	61
	○ガン細胞ワクチン	64
第8章	がんワクチンの問題点	66
	・CTLは効率の良い殺し屋	46
	・通常状態では	47
	・ヘルパーT細胞	48
	・免疫反応の司令塔・樹状細胞	49
	・NK細胞の作用メカニズム	51
	・CTLとNK細胞とは殺す相手の見分け方が違う	52

・ガン細胞のどこが異常になったかは	ほとんどが不明	67
・現在のがんワクチンがかかえる難問		68
・難問への挑戦		70

第9章 養子免疫療法の開発へ

・気楽にLAK細胞培養を開始、だが		73
・ヒトCTLの誘導培養法開発		75
・臨床研究には障害が		78
・理論的に可能なら実験で証明してみよ		78
・「できました。」「えっ、ホントに！」		81
・大型論文		82
・ガンの養子免疫療法―最初の症例		84
・ガンの養子免疫療法―それいけどんどん？		87
・ガンの養子免疫療法―NK誘導編		89
・コストの壁		91

第10章 “自家がんワクチン” ができた

・発想の大転換		96
・生きている細胞を含まない		96
・樹状細胞ワクチンの登場		98

・徐放性製剤	99
・間違った動物実験	101
・ダメかと思つたが意外にも	103

第11章

自家がんワクチンの効果	105
・臨床研究の背景	106
・中山医科大学	108
・外科医の感覚	109
・自家がんワクチンの効果	111

第Ⅰ／Ⅱ相前期臨床試験

第Ⅱ相後期臨床試験に進む前に	113
・ベンチャー企業の設立	114
・自家がんワクチンの効果	115
・サイコロを振つたのは誰だ	117
・ランダムマイズドスタディの結果	119

第12章

臨床医の立場から・脳腫瘍に対する効果	124
・脳神経外科医として脳腫瘍を解説すると	125
・どうしてそれほどまでに治りにくいのか	128
・ワクチン療法と脳腫瘍	129
・症例紹介(自家がんワクチン療法適用例)	133

・医師の責任、患者の責任……………138

第13章 養子免疫療法からの反撃……………141

・ローゼンバーグの攪乱……………142

・普通の医療現場の視点からでは……………143

・樹状細胞ワクチン・やはりぶつかるコストの壁……………144

第14章 再び、自家がんワクチン療法の特徴を……………146

・難問解決の手段……………147

・自家がんワクチン適用の条件……………149

・自由診療方式なら直ちに提供可能……………154

・自家がんワクチン療法の実際……………156

・症例は効果を予測する……………158

・ソフトクワイテリアで眺めてみると……………160

・「ちょっと待って！」抗ガン剤療法に入る前に……………162

・自家がんワクチン療法を行っている医療機関……………164

・ASCOの潮流……………165

エピソード……………167

・患者さんとのコミュニケーションこそが応援歌……………168

プロローグ

「先生、もしかして患者さんを間違えていませんか。」

三秒ほどの沈黙があった。

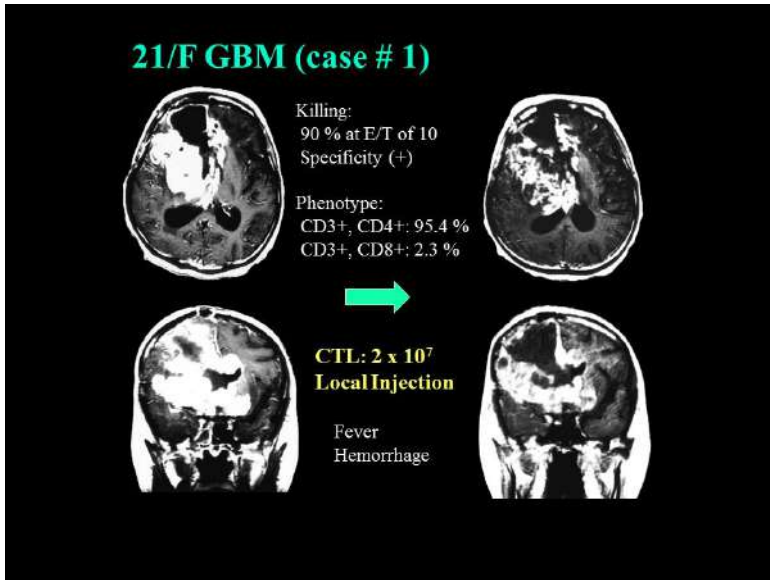
「いえ、そんなことはありません。確かです。」

このやりとりは私の研究生生活の中で最大の衝撃点でなされたものです。問いを發したのは私、大野、答えは本書の共著者、坪井です。場所は茨城県つくば市にある理化学研究所・細胞開発銀行の室長室、一九九六年三月二六日のことでした。

共同研究者、技術者を含め、われわれのグループは、大きなフィルムを張りつけたシャーカステンに写し出された脳のMRI画像の前で、全員が息を飲んでいました。手術を行い放射線治療も加えて、いったんは良くなったにもかかわらず再発し、抗ガン剤も効かず、もはや余命一週間と推定されていた最末期患者の巨大な脳腫瘍(脳のガン)が、体外で培養した患者自身の細胞傷害性Tリンパ球(CTL)によって、投与後わずか二日で激減していたのです(☒1参照)。

聞けば、患者の荒い呼吸は消え、かすかながら問いかけにも応ずるようになり、昏睡状態で失われていた意識は回復したといえます。術後再発脳腫瘍は決して治せない、手の施しようもないという、それまでの脳神経外科の常識からは信じ難い光景でした。

図1 再発脳腫瘍(脳内の白い部分)の激減



ここに至るまで著者らは何をしてきたのか、その後どうしたのか、そして今どうしているのか、本書では、科学的根拠を道しるべに、自分の本来の自然力を巧妙に刺激して治せるガン免疫療法の世界をご案内しようと思えます。その中でも、特に、最近急激に発展してきた「がんワクチン」に注目しながら...

(以下、記憶の糸をたぐりつつ書いたため、記憶違いも不適切な箇所も多々あるかもしれませんが、ご関係の皆様にはあらかじめご容赦賜りたくお願い申し上げます。)

第1章 挑戦の第一歩

胃ガンでおふくろを亡くしたとき、枕元にいたのは親父と、医者で開業していた長兄、薬局を開き漢方薬に通じていた次兄、栄養士の妹でした。それに三男の私(著者の一人、大野)は薬学の研究者です。子供が四人も揃って病と健康に関わる仕事につきながら、親のガンと闘うにはあまりにも無力でした。一九七四年、夏のことです。

私は兄妹の中でただ一人東京に出ていたため、親の死に目にはあえませんでした。それでも、当時としては最先端の薬として期待され、ガンに対抗するためようやく臨床開発が始まっていたサルノコシカケ(カワラタケ)の抽出物を都立駒込病院で分けてもらい、仕事のあいまをぬっては夜行列車で何回も帰省して運んだものです。その抽出物は液状で、小さなプラスチックの小瓶に入れて凍らせてありました。今では乾燥粉末になって抗ガン剤として売られているクレスチン(略号PSK)の原型です。病床のおふくろは、乾いた唇に小瓶をつけて、飲みやすいと精一杯うれしそうにいました。しかし、期待した制ガン効果は何もできませんでした。

これが、ガン研究に進んだ私の原点です。

一九七七年、私は東大薬学部の非常勤講師となり、以後十一年間にわたって学生にガンの性質と抗ガン剤について講義と実習を行いました。二〇歳をすぎたばかりの学生は、ガンという言葉を知っているも、そしてまた、身内にガン患者がいたことがあっても、ガンというものが実際にはどんなものか、自分の目で見たことのあるものはまずありません。病院のベッドで横になっている身内の患者を見舞ったときに、最末期でやせ細った姿を見るのが関の山です。

そこで、毎年、講義の冒頭では、ガンの組織のマクロ写真をスライドで学生に見せました。手の嘗にできた巨大な肉腫、脳の半分よりも大きくなってしまった子供の神経芽腫、亡くなった直後の乳ガン患者のカラー写真、倍以上に膨れ上がった肝臓の断面で大部分の面積を占める白っぽい肝ガンなど、ガンの

生々しい実像です。

講義前はきまってガヤガヤしている教室が、スライドが映し出されるや否や、一瞬にして静まりかえります。この光景は、毎年繰り返されました。その後の筑波大での講義分も加えれば、八〇〇人以上の学生に見せておりますから、二〇年以上たつた現在でもまだ覚えている方もいるかもしれません。

抗ガン剤の効き目を見る実習では、ラットの腹腔内に植えた吉田肉腫細胞が、マイトマイシンCの注射でどれだけ細胞破壊が起きているかを顕微鏡で観察するという、単純な操作を学生に経験させました。いや、事実上はこれしかさせることができませんでした。実は一九七〇年代から八〇年代にかけて、最も強力にして実用性が高く、目に見える形でガン細胞を破壊できる抗ガン剤は、マイトマイシンC以外にはなかったからです。

よく知られているように、マイトマイシンCは非常に強力なDNA切断作用があり、細胞の染色体をメチヤメチヤに壊します。ただし、この作用はガン細胞だけに働くものではありません。体内の正常細胞で分裂途上にあるものには皆同じ作用をします。

一般にガン細胞の方が正常細胞よりもよく分裂増殖するため、マイトマイシンCはガン細胞だけをよく殺すように見えるだけなのです。つまりマイトマイシンCとは、分裂細胞に対する猛毒以外の何者でもありません。しかし、マイトマイシンCは今でも臨床の現場で使用されています。正常細胞よりはよく分裂するガン細胞をストレートに殺せるため、今でも抗ガン剤の代表選手です。言い直せば、マイトマイシンCの類の抗ガン剤とは、より強く分裂細胞に効き、分裂していかない細胞には効きにくいというだけの細胞毒そのものなのです。大量に使えば正常細胞も壊してしまうというのは当然なことです。

通常、大学の講義と実習で十一年間も同じ内容を繰り返していたら不勉強のそしりは免れないでしょう。この間、抗ガン剤には大きな進歩がなかったかといえは嘘になります。しかし、一九八〇年代までに新規に登場した抗ガン剤はいずれも、細胞のDNA合成を阻害して細胞分裂を邪魔するものか、細胞

内繊維を壊して細胞分裂ができなくなるものか、染色体そのものに結合して細胞分裂を止めるものでした。さじ加減一つで正常細胞にも同じように作用する細胞毒の域をでないものばかりだったのです。

これでは、マイトマイシンCと本質的に変わりありません。ガン細胞だけに作用するという「選択毒性」が低いため、大量に継続して使えば必ずや分裂増殖している正常細胞も破壊します。つまり、正常細胞中では最も影響を受けやすい細胞が破壊されてしまい、たとえば、毛根の分裂細胞が破壊されるため、毛がごっそり抜け落ちるといふことが起こります。骨髄では分裂が盛んな血液細胞が作られなくなつてしまいます。白血球が作られなければ感染症に弱くなり、軽い風邪症状からあつという間に肺炎を起こします。もし赤血球まで作られないほどひどくなれば、貧血になります。血小板が作られなければ体内で出血し、たちまち死に至ります。細胞毒とはこんな物質群なのです。

一九八五年に私は新しい職場（理化学研究所）に移りました。細胞開発銀行というサービスマイニングの義務を負っているものの、ちよつと努力すれば研究費の心配が全くない新天地です。理研・ライフサイエンス筑波研究センターに落ち着いて義務を果たせる内部体制構築までに三年を要しましたが、その後は時間に余裕ができました。何を研究すべきか、じっくり考えて出した結論が、抗ガン剤とは作用原理が異なる方法を使つて、正常細胞を全く破壊することなく、ガン細胞だけを選択的に破壊できるガン治療法を開発することでした。それにはマイトマイシンCに類する有機化合物の抗ガン剤には、期待できないことはわかっていました。

新たなガン治療法への挑戦の第一歩がここから始まったのです。

このストーリーの続きをすぐお読みになりたい方は、第9章へお進み下さい。ですが、筆者らの研究開発思想をご理解いただきたいので、できれば、短い第2章をご覧ください。そしてガンとその治療法に関する知識をお持ちでない方は、そのまま第3章以下にお進み下さい。少しでも読者のお役に立てることを筆者らは願っております。

第2章

自然力でガンを治すという考え方

多細胞生物である『ヒト』には六〇兆個の細胞が存在します。その中の、たった一個の細胞が遺伝子上の変異を起こし、周囲や細胞内部の指令(さまざまな細胞分裂抑制シグナル)を聞かず、自分勝手に分裂増殖を始め、周囲を破壊し(浸潤)、遠方にまで移動してそこに住み着き(転移)、おかまいなしに増えるようになった細胞を『ガン細胞』と呼びます。ガン細胞が増え、小さな塊となり、それがさらに大きくなつていく過程で、ひっそりと増える間は何も症状が出ることはありません。

しかし、このガン組織が周囲の組織の神経を圧迫しはじめると、ガンは痛く疼きます。そして延々と増え続け、体内の栄養を奪い尽くすのです。ガン末期の患者が急激に痩せるのはこのためです。正常な組織を破壊してしまうため、たいていの場合は血管が破れ内部出血を起こし、個体は死に至るのです。

“ガン”という、放置すれば確実に死に至る病であっても、自分の体内の“自然力”を活用すれば、治せる可能性を持っています。何億年にもわたつて進化してきた生命にはそれだけの崇高な力が備わっていると考えられています。まして生物界の頂点に立つ人類には、そのような力が欠けているはずがありません。

急速に進歩しつつあるバイオの世界では、最近になってこのような自然力の“実体”が科学的に次々に明らかにされつつあります。ガンの分野も例外ではなく、それが体内の免疫力、特に「細胞性免疫反応」といわれるものが中心となつて担っていることがわかってきました。

これを理解するためには、少しだけ基礎知識が必要です。それらを以下にご紹介します。自分の本来の自然力を巧妙に刺激して治す、ガン免疫療法である「がんワクチン」について、科学的根拠とともにしっかりと理解していただきたいからです。

第3章

ガンとは何か

ガンは遺伝子の病気です。そう聞かれますと、それ以上の説明はもういいと思われるかも知れませんが、このことは、この本の主題である免疫療法ととても関係が深いので少しお付き合いください。

先ほども記しましたが、私たちの体を作っている細胞は、六〇兆個。その中には脳にある神経細胞や心臓の筋肉を作る筋細胞のように通常の状態では全く分裂しないで死ぬまでとても忠実にある決まった働きをし続ける細胞もあれば、骨髄、腸の上皮、毛根のように毎日分裂する細胞もあります。細胞にはそれぞれ働きが決まっています、それが集まっていろいろな臓器を形作っています。さらにそれぞれの臓器は重要な役割を分担して一致協力しながら一人の体を健康に維持しているわけです。

脱分化

細胞が成熟して決められた機能をきちんと果たしている状態を「分化」した状態であるといい、それに対して、たとえば精子と卵子が受精して間もない時期のように、未熟で海のものとも山のものともわからないような状態を「未分化」な状態と呼びます。さらに、一度分化した細胞が何らかの原因で未分化な状態に戻ってしまうことを「脱分化」と呼んでいます。多くのガンは正常細胞がこの脱分化を起こした結果生じますが、中には小児ガンのように未分化な細胞が残っていてガンになる場合もあります。

ではどうして一度分化した正常の細胞が脱分化して体に対して反乱を起こすようになってしまうのでしょうか。細胞の核にはDNAからなる遺伝子がぎっしりと詰まっています。そして、遺伝子にはその細胞がどのような働きをするのか、そして、そのままいけばいつ死ぬのかまで、すべての情報が書き込まれています。ところが何かの原因で、その遺伝子に書かれている設計図の一部が急に換えられてしまうと、脱分化が起きて急に分裂を始めたり、従来の機能をぜんぜん果たさなくなったりするばかりか、それまで

とは違う近所迷惑なものを作りはじめたりすることになります。

実は、細胞自身の中には自分の異常を自分で探して治す働きを持っていることが知られています。遺伝子にできた傷を修理して、ガンになることを抑制している守護神のような遺伝子です。この守護神遺伝子の中には単に遺伝子の傷を治すだけでなく、もし治しきれないと判断すると細胞を自殺(アポトーシス)させてガンになるのを防ぐというとても深い働きを持っていますものもあります。ですから当然、この守護神遺伝子が働かなくなると、遺伝子の傷は増えていき、ある細胞はガンになりやすくなります。親から子へ遺伝するガンの多くはこのタイプで、その遺伝子がすでに特定されているものも少なくありません。

しかし、守護神遺伝子がちゃんと働いていても、外からの刺激が強いと壊れたDNAの修理も追いつきません。そのような刺激としてよく知られているものの中には、物理的な刺激として紫外線や放射線があります。また、化学的な刺激として肉がこげてできるベンツピレンやニトロソウレアなどの数多くの強力な発ガン物質があります。それだけではなく、ウイルスなどの生物学的な原因もあります。有名なものは、パピローマウイルスによる子宮頸ガン、白血病ウイルスによる慢性骨髄性白血病などです。原因となるものが一つに絞れなくとも、かなり強い因果関連が認められている場合もあります。たとえば、タバコと肺ガン、咽頭ガン、舌ガンはよく知られていますが、これらはタバコに含まれているさまざまな発ガン物質による化学的な刺激が原因です。同じく、高タンパク、高脂質の食事と、乳ガンや大腸ガンなどの因果関係も明らかになっています。驚いたことに、現在のガン全体の半分以上はタバコと食品から起きると考えられています。その一方では現時点では原因がよくわからないガンも多く存在していますが、いずれにしても、ほとんどのガンは、このようなさまざまな刺激により生じた多くの遺伝子の異常が守護神遺伝子の監視をすり抜けて蓄積された結果、ある時点で脱分化が起きて発生するのだらうと考えられています。

体の防御システム

私たちは毎日このようなさまざまな発ガン刺激にさらされながら生きているといつても過言ではありません。ガンを予防するためにはこのような刺激を避けなければならないのですが、生きているかぎり完全に避けることは不可能です。恐らく私たちの体内には必ず毎日いくつかのガン細胞が現れていると考えられています。しかし、たとえある日数個のガン細胞が現れたとしても、今度は、体の防御システムである免疫がそれを監視してそのつど排除してくれているために、私たちは特に気がつかないのです。免疫担当細胞はガン細胞の表面に現れた通常とは違うタンパク質を敏感に発見してそれを破壊しているのです。ところが、HIV（エイズの原因ウイルス）に感染しますと、この免疫システムの中でもとても重要な役割を果たしているCD4陽性Tリンパ球の機能がほとんどなくなり、免疫不全状態に陥ってしまいます。その結果、悪性リンパ腫などの肉腫や多くのガンが起きることが知られていますが、このことからいかに免疫がガンの抑制に大きな役割を果たしているかがわかるかと思えます。

こう考えると、腫瘍やガンとして目の目をみるということは、ガン細胞の側からみるとかなり大変なことと、これまで述べたようなさまざまなバリアーをいかくぐつてきたエリート細胞といえるかもしれません。そればかりではなく、生き延びてきて塊を作ったガン細胞には、忍者のように、免疫の監視から雲隠れするような特殊な機能をそなえていることも最近わかってきています。とても手ごわい存在だということが少しご理解していただけたでしょうか。

医学が進歩して、治療技術や予防法が進んだことで、最近の日本では主に血管の病気である脳卒中や心臓病がだいぶ減ってきています。その一方では、ガンによる死亡は年間三二万人で全体の死亡数の三〇%を超え、三人に一人はガンで死亡しています。ガンによる死亡はさらに増加しており、死因とし

てはここしばらく第一位の座を更新し続けると予想されます。まさに、人類最大の敵といえるでしょう。この現象は、他の致命的な病気が減って平均寿命が延びた結果、ガンになりやすい人口が増えてきたためとも考えられます。年齢を重ねると徐々にこのような遺伝子の異常も蓄積されてきますし、一方では免疫力もだんだん減少してゆくことは否めません。その結果、今後予想される高齢化社会では、このように手ごわいガンにどう対処するのかが大きな社会的問題なのです。

第4章 ガンの一般的な治療法

さて「あなたはガンです」と告知されたらどうしますか？

まず、大きなショックを受けるでしょう。「死」をいきなり意識させられるのですから、当然です。そして、あなたは「こう医師に問うはずです。

「治るのですか？」と。

新しい研究成果を語り始める前に、まずは皆様にその背景となる知識を提供しましょう。ガン免疫療法を理解するにあたって、一般的なガン治療法の基礎知識は重要なものです。ご存知の方も多いでしょうが、どうかお付き合い下さい。

ガンの臨床病期と外科手術

ガンがどの程度進行しているのか、言い換えれば、診断されたときにガンがどの程度広がっているのかわかるだけ正確に評価することが、ガン治療の重要な第一歩になります。この臨床病期は、ガンの大きさや周囲の組織への浸潤の程度（T）、リンパ節転移の有無とその範囲（N）、他の臓器などへの遠隔転移の有無（M）、の三つの指標から分類することになっています。当然ですが、小さくて周りへの浸潤もなく、所属リンパ節や他の臓器への転移もないほど、予後が良いことになります。さらにこのT・N・Mの状態に基づいて、各臓器別にガンの臨床病期がステージⅠ～Ⅳというように細かく決められています。早期ガンの治療では、第一選択はなんといっても外科手術です。ほとんどのガンは塊状の組織として現れてきます。それを早期に見つけて周囲へ広がる前にばっさり切除するのがガンを治すには最も手っ取り早い方法で、手術のみで完全に治癒することも少なくありません。

しかし、ガンのできる場所やこのT・N・M分類に基づいた臨床病期が進行するにつれて、手術のみでは取りきれない状況や、手術の有効性が出ないという判断が出されることとなります。話は少しそれますが、ある治療が有効かどうかというのは、その治療で得られる利益とその治療により生じる不利益とを天秤にかけて決められます。従いまして、手術という侵襲のある治療によつて、ある程度、体の機能や形態が変化するか失われても、それを凌駕する利益があると判断できれば手術を選ぶべきでしょう。客観的にはその手術を受けるとどれくらい長生きできるかどうかというのが一つの大きな指標になりますが、それ以外の利益と不利益とは、患者様個人の生活の質や価値観によって大きく変わる可能性があります、絶対的な指標があるというわけではありません。

さて話を戻しまして、現時点では、手術のみでは治療効果が十分に得られないと判断されたときや、手術をしてもしなくても予後は同じだと考えられたときには、通常は、放射線療法や化学療法が併用されたり、手術をしないでこれらの治療を優先させることとなります。現在の段階でこの本の主題である、ガン免疫療法に進むという考え方は、一般には、まだ普及しておりませんし、ガン治療の専門医と見なされている医師の間でさえも、免疫療法は確立されたガン治療法の一つとしての認知は未だされていないのが現状です。

“選択毒性”という目

手術にはこのように侵襲性ということばがつきものですが、ご存知のように放射線療法や化学療法にもさまざまな副作用が伴います。その理由を理解しようとするときは、“選択毒性”という目で眺めると、とてもわかりやすくなります。

「ガン細胞をどれだけ多く殺し、その一方で正常細胞をできるだけ殺さないように作用するか」が、

選択毒性の尺度です。ガン細胞にどれくらい選択的に毒性や傷害を現せるかという観点からこう呼ばれています。この尺度は「治療効果比」ともいうことができます。ある治療の有効性が、それに伴う利益と不利益から判断されることはすでに述べました。つまりどれくらいの比率で患者が得するのかを予測することになりますが、以下の放射線療法にもこの考え方はあてはまります。

放射線療法とは

放射線療法とは、電離放射線（物質にあたるとその原子から電子をはじき出したり、電子の軌道位置を変化させることにより、電子を介して原子間結合している分子をイオン化させるX線や粒子線）を用いて物理的にガン細胞に傷害を与える方法です。体の外から照射しても皮膚や臓器を容易に通過してガン組織に届くため使いやすく、体の機能や形態を温存しながら治療できるという利点があります。また小線源療法といってガンの中心部に放射線を出す物質がある期間埋め込むことも行われています。ガン細胞だけに放射線を照射できれば理想的ですが現時点では物理的に不可能なため、ガン組織の周囲やガン組織に到達するまでの皮膚などの正常組織もある程度照射されることとなります。そこで、どのように照射すればこの「治療効果比」が最も上げられるのが大きな課題となるわけです。

放射線は物理的に標的が大きいものほど当たりやすいために、細胞単位で見ると主に遺伝子が載っている巨大な高分子であるDNAが主たる標的となります。その際、細胞は放射線で傷つけられたDNAを修復して回復する能力を持っていますが、正常細胞の方がガン細胞よりもわずかながらこの回復能力が勝っていることが知られています。そこで、正常細胞では十分回復が可能であり、かつガン細胞では回復が及ばないという線量を選んで照射するのです。これを何回も繰り返していくことで回復の差が広がってゆき、その結果としてガン細胞は増殖能を失うか細胞死に至ることになります。完全に細胞分裂

しなくなった細胞も放置すればそのうち死に至るので、正常細胞との生死の差がどんどん広がっていった。ガンが治る(ガン組織が縮小・消失する)というわけです。まさに、放射線により、正常細胞を傷めずガン細胞だけを殺すという“選択毒性”を現せることになりましたが、それには正常細胞と標的とするガン細胞の回復能力に差があるほど好都合です。しかし、正常細胞にも耐え切れない限界の線量に達してしまうと正常組織にも壊死が起きてしまいますのでそれ以上は照射できなくなります。具体的には、一回二Gy照射するとして、累積でおよそ六〇Gyという線量がどの組織でもほぼ共通の限界とされていますので、この線量でガンが死んでくれればありがたいわけです。しかし、中にはそれでもまだ生き延びる放射線抵抗性のガン細胞が存在することが知られています。

そこで、コンピューターの力を借りて照射する形状を変えながらさまざまな方向から少しずつガン組織にエックス線を当てること、途中の皮膚や正常組織に当たる線量をできるだけ減らし、狙ったガンの形状にぴったり合わせて、さらに大量の線量を集中照射できる技術が開発されています。また最近では、粒子線といって体のある深さに達するとエネルギーを一気に放出してそこで完全に止まる性質を持った放射線を使うことができるようになりました。その結果、照射されるガン組織を周囲から分離する精度が極めて高くなるとともに、固形のガンに対する選択的な高線量照射が可能になりました。従来はガンに対する治療としては、手術後の後療法として行われることが多かった放射線治療ですが、このような最近の技術進歩によつて根治的な治療として手術とその成績を競うようになりつつあります。

このように放射線をどんどんガンに集中していくことも重要ですが、その一方で、ある程度進行してしまったガンに対してはガンが進展していると考えられる所属のリンパ節全体を含むような広がった範囲の治療をするのも放射線の重要な役割です。それには少なくとも、「どこに」「どのくらいの範囲で」ガン組織があるかを知ることができるだけ正確に診断する方法が重要で、最近では「PET」という装置を使った診断方

法がとても注目されています。

このように対象とする範囲にやや違いはありますが、手術と放射線療法は代表的な局所療法といえます。当然これらを組み合わせることで効果も上がりますし、次に出てくるさまざまな化学療法との併用効果に関してもこれまで非常に多くの研究がされてきました。言い換えれば、この三つの治療をどのように組み合わせれば最も治療効果比が上がるかということが追求されてきたといえます。そして、この本の主題である免疫療法についても放射線や手術療法と極めて関係が深いことが最近明らかになりつつあります。たとえば、手術でできる限りのガンを摘出することで免疫療法の効果も上がるということが明らかになっています。さらに、放射線照射された後のガン細胞に対しては免疫療法がより有効になることも報告されています。今後さらにこれらの併用効果に関する研究が進むことが期待されています。

化学療法(あるいは、抗ガン剤療法)とは

ガン組織が見つからない場合、あるいははつきりと見える場合であっても一個の塊ではなく多数に分散しているとか、原発巣から遠方にもはや転移している場合は、見えるガン細胞も見えないガン細胞も殺す薬、抗ガン剤を使うことになります。抗ガン剤は飲むか注射すれば血流に乗って全身にいきわたります。いちいちガン細胞やガン組織を探し出す必要はないという、手術や放射線療法にはない決定的な便利さがあるからです。

抗ガン剤には多数の種類がありますが、ガン細胞は勝手にどんどん分裂増殖するだけに、正常細胞比べて分裂能力が高い、という点に目を付けたものが多いのが特徴です。分裂能力を抑え込めばガンは治せるという考え方です。

細胞分裂の機構は四段階

一個の細胞が二個になる細胞分裂は、非常に複雑な分子機構により精密に制御されつつ進みますが、主体となる機構は次の四つにまとめられます。

- (1) 普段はじつとしていて分裂していかない細胞に、細胞分裂せよというシグナルが到来するとスイッチが入り、細胞分裂に向けて必要なきさまざまな分子を動員する機構
- (2) 遺伝子の載っているDNAを合成して増やし、二倍にする機構
- (3) 合成され二倍になったDNAを高密度にパックした染色体とし、それを二つの細胞用に分離する機構
- (4) 二つに分離された染色体を一セットずつ一つの細胞膜の袋に包み込んで二つの細胞にしていく細胞

体の分裂機構

です。

一般に正常細胞では（生殖細胞を除く体細胞の場合ですが）、(1)の機構は必ず細胞の外からのシグナルに応じてスイッチが入り稼動を始めます。しかしガン細胞では、(1)の機構のどこかが狂っていて常時スイッチが入っている状態になり、どんどん(2)(3)(4)と進むようになっていくのです。

抗ガン剤にはどんなものがあるか

実は、(1)の機構はとても複雑です。じつとしていないでどんどん分裂している細胞でも、一回の細胞分裂が起こる場合を観察すると、(1)の機構のために使う時間が一番長いことが知られています。しかも、正常細胞では、骨髄細胞のような特殊な例を除いて、一般にはほとんど分裂しているわけではなく、細

胞分裂サイクルからはずれていてじっとしている時間の方がはるかに長いのです。〇期という名前がつけられています。中枢神経細胞や心筋細胞のように、人の一生の間ほとんど分裂せず、〇期に入りっぱなしという細胞もあります。

細胞分裂阻害剤

そこで先ず、(2)のDNA合成を直接邪魔する薬が開発されました。遺伝子が載っている長い鎖状のDNA分子と、その鎖の一個の輪にあたるDNA塩基単体の並び方が全く同じものが正確にコピーされて作られるように(同じ遺伝子が正確に子孫に伝わるように)、DNA塩基単体分子が一つずつながっていくのがDNA合成の基本過程です。この鎖のまっすぐな伸び方を途中で邪魔するように、不都合な分子の横枝をDNA鎖に無理やりくっつけてしまうのがアルキル化剤と呼ばれる一群の抗ガン剤です。ナイトロジェンマスタードという古くから開発されているニトロソウレア化合物が原型ですが、現在でも実際に多数の種類が臨床で使われています。

たとえば、エンドキサン(塩野義製薬、一般名 Cyclophosphamide)。注:医師は商品名ではなく一般名や略号でいうことが多いので以下にも記載しておきます)、ニドラン(三共、略号ACNU)などが著名なものです。注射薬が多いのですが、最近では、テモダール(シエリング、一般名 Temozolomide)が新たな内服薬として臨床試験に登場しています。

(2)のDNA合成の素材となる低分子(栄養素から細胞内で代謝されてきた有機化合物)のニセモノや、素材低分子を利用させなくする邪魔物(これらはまとめて代謝拮抗剤という)もよく使われます。メトトレキサート(武田薬品工業、略号MTX)、5-FU(協和発酵、一般名も同じ)、UFT(大鵬、一般名も同じ)、TS-1(大鵬、一般名S-1)、ジェムザール(イーライリリー、一般名 Gemcitabine)、ゼロー

ダ(中外、一般名 Capietabine)、などがあります。

(3) (4)の機構で働く細胞内高分子を壊す植物由来の抗ガン剤もよく使用されます。オンコビン(イーライリリー、日本化薬、一般名 Vincristine)、タキソール(プリストル・マイヤーズ、一般名 Paclitaxel)、タキソテール(アベンティス、一般名 Docetaxel)などがあります。

また、抗生物質で抗ガン性を示すものもあります。アドリアシン(協和発酵、一般名 Adriamycin)、ブレオ(日本化薬、一般名 Bleomycin)、マイトマイシンC(協和発酵、略号MMC)などで、(2) (3) (4)のどの機構も破壊する力があります。

他にも、カンプト(ヤクルト)とトポテシン(第一製薬)(どちらも一般名 Irinotecan)、複数の製薬会社から販売されているシスプラチン(一般名 Cisplatin、略号DDP)は、強力なDNA合成阻害作用を示します。

これらはすべて化学構造が厳密に規定できる低分子有機化合物であり、典型的な“お薬”です。だからこそ、抗ガン剤による治療法は化学療法(英語で Chemotherapy)と呼ばれます。しかも、(2) (3) (4)の機構はどんなガンでも共通ですから、これら抗ガン剤の応用範囲は広く、複数のガンの種類に適用される場合が多いのです。製薬会社側からみれば、儲かる薬となっています。

“抗ガン剤と免疫療法は併用できない”という理由

しかし、ここで気をつけてほしいことがあります。正常細胞とガン細胞は、(1)の機構が後者では狂っているため(どこが狂っているかはわからなくても)、ともかくもはっきりした違いがありますが、実は(2) (3) (4)の機構は正常細胞もガン細胞も同じなのです。ガン細胞の分裂増殖が一般に正常細胞より早いというスピードの違いしかありません。

そのため、前述した抗ガン剤、すなわち、細胞分裂阻害剤は皆、このわずかなスピードの違いを頼りに、ガン細胞を先にやっつけようとしたものです。しかし、もし正常細胞の中にガン細胞と同じスピードで分裂増殖するものがいれば、これらの細胞は抗ガン剤によりガン細胞と同等にやられてしまいます。もし、ガン細胞よりも速いスピードで分裂増殖するものがいれば、ガン細胞以上に強いダメージを受けてしまうのです。その典型例が、各種の白血球や赤血球を盛んに作っている骨髄細胞です。そのため抗ガン剤の副作用は、まず「骨髄抑制」として現れます。すなわち、骨髄細胞分裂が止まるため、それから分化してきてくる白血球が減少し、感染症にかかりやすくなります。強い抗ガン剤療法のと敗血症で亡くなる事例がこれにあたります。赤血球まで減少すると貧血を起し、顔色が悪くなります。極端な場合は、血小板が少なくなり内出血しやすくなります。

白血球の中でも特に分裂増殖が盛んなのがリンパ球です。リンパ球には、B細胞、T細胞、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)などの種類が知られていますが、骨髄抑制がかかると、これらは皆一斉に減少します。そのため、抗ガン剤投与により、体内では免疫能力が激減します。これこそが、“抗ガン剤と免疫療法は併用できない”という理由です。(注:ただし、二〇一二年現在では、骨髄抑制が起らない程度なら、むしろ併用した方が治療効果が高くなるということが分かっています。)

分子標的薬

しかし、最近(1)の機構のみ作用する(と期待されている)分子標的薬と呼ばれるものが、抗ガン剤の一群として登場してきました。代表例が、慢性骨髄性白血病の特効薬グリベック(ノバルティス、一般名 Imatinib mesilate)と、世界に先駆けて二〇〇二年に日本で承認販売された肺ガン治療薬イレッサ(アストラゼネカ、一般名 Gefitinib)です。

(1)の機構では、細胞外からきた分裂せよというシグナルをもたらす分子(ホルモン、サイトカイン、インターロイキン、細胞表面分子など)いろいろな種類があります)が、細胞表面に顔を出している受容体分子にくっつくのがスイッチ「オン」の最初の合図になります。この受容体分子は細胞膜を貫通していて、シグナル分子が受容体分子にくっつくと、細胞膜の裏側にあたる細胞内に突き出ている受容体分子の尻尾の部分の形が変化し、そこにリン酸がくっつくようになります。すると受容体分子自体が細胞内の別の分子にリン酸をくっつける酵素の役割を果たす活性を獲得します。こうしてリン酸化された別の分子がさらに別の分子をリン酸化し、次々に細胞内でリン酸化反応が起こり、分裂せよというシグナルが細胞核内のDNA上の遺伝子にまで伝わっていくのです。

慢性骨髄性白血病(略称CML、骨髄にあつて白血球に分化するはずの細胞がガン化したもの)では、白血球の染色体の一部がちぎれ、別の染色体にくっついたフィラデルフィア染色体というものができるとが知られています。フィラデルフィア染色体ができると、元の染色体のちぎれた断端とくっついた先の染色体の断端とが繋がったDNA塩基配列のところ、ちょうど細胞増殖を刺激する新しい遺伝子になります。この遺伝子からは、それまでは細胞内になかった新しい遺伝子産物(BCR-ABLという名前がついています)がどんどん作り出され、それが細胞内で分裂情報を担う分子として働きます。

そこで、この新しい遺伝子産物にくっつき、その作用を邪魔する合成有機化合物として開発されたのがグリベックです。この新しい遺伝子産物は、もともと正常の白血球にはありませんから、理論上グリベックは正常白血球には全く作用せず、CML細胞にだけ作用することになります。実際にグリベックは、それ以前には良い薬がなく、ほとんど手がつけられなかったCMLに対し、90%もの奏功率を示すことが明らかになっています。まさに特効薬です。

しかし、それでもグリベックは副作用の強い薬です。吐気、白血球減少、貧血など、大量に長期間使用すれば、やはり骨髄抑制をかなり高い頻度で起こします(グリベックの薬箱に入っている能書には、一

〇〇%の患者でなんらかの副作用があると書いてあります。グリベックといえども、選択毒性は非常に高いけれども、選択性は完全ではないのです。化学療法剤の限界かもしれませぬ。

一方、死亡しかねない間質性肺炎という重大な副作用が5%もの患者で発生するというところで有名になってしまった肺ガンの薬、イレツサ(アストラゼネカ)は、細胞表面にある各種の受容体分子の中で、上皮細胞増殖因子(EGF)の受容体分子の尻尾の部分にくっつき、受容体分子がリン酸化酵素活性を発揮するのを邪魔する薬として発見されたものです。肺ガン細胞には上皮細胞増殖因子の受容体分子が正常肺細胞よりもはるかに多いことから、肺ガンの薬として開発されました。

しかし、細胞分裂のシグナルを伝達する(1)の機構は、正常細胞にもガン細胞にもあります。ですから、イレツサを大量に投与すれば正常細胞にも必ず悪さをするはずで、これが、結果的に間質性肺炎につながったと考えられます。

副作用として死に至る重篤な間質性肺炎が多発し、大きな問題となつてから、二〇〇五年一月、アストラゼネカ社は、世界二八ヶ国一六九二人(白人が中心)を対象にしたイレツサの効果判定臨床試験で、偽薬に比べて全体として延命効果は確認できなかった、と発表しました。そのため欧米では開発中止が相次ぎました。日本では肺ガン縮小効果が認められたため、二〇〇五年五月現在、日本の厚生省は使用継続を認めています。

ホルモン剤

この他にも(1)の機構に関わる化学療法剤があります。有名なのはホルモン剤です。

精液を作る前立腺は男性にしかありませんが、歳をとると男性は前立腺肥大を起こしやすくなり、かなりの人が前立腺ガンにまで発展します。前立腺細胞は男性ホルモンに依存して活動し、女性ホルモ

ンが多い場合は活動を停止、萎縮する性質があります。そこで、前立腺ガンになると女性ホルモン剤を投与します。オスを無理やりメスに誘導するという仕掛けです。

この方法は効果が高く、副作用は男性の乳房が大きくなる程度のもので、また、男性ホルモンを作れというシグナルを出すホルモンの産生を邪魔するという方法もよく用いられています。しかし、いずれも長期間続けていると、前立腺ガンを抑えきれなくなり、ガン細胞が活発に増殖してくる(再燃するといいます)場合が多いのです。再燃前立腺ガンは難しい治療対象の一つに数えられています。

一方、女性の乳ガンの場合は、逆になります。乳ガンは女性ホルモン依存性の場合が多いからですが、前立腺ガンの場合と異なって、どんどん男性ホルモンを投与すればよいというわけにはいかないことが多いため、最近では、前述のタキソールやタキソテールが使われることが多くなっています。

抗体医薬

この他に、化学療法剤として分類されているものに、抗体があります。抗体は、低分子の有機化合物ではなく、タンパクの一種で、抗原抗体反応を担う重要な一員です。

一つの抗体は、特定の形をした相手方の分子(抗原)にだけくっつくという高い特異性があります。抗体はリンパ球のうちのB細胞で作られ、血中を流れています。抗体が細胞表面の分子にくっついた場合、その細胞には、血中の補体がさらにくっついて直接殺してしまうか、あるいはその細胞まるごと白血球に捕らえられ、食べられて始末されてしまいます。抗体は液性免疫反応を担う本体なのです。そのため、ガン免疫療法の一員にも数えられます。

この性質を利用したのが、乳ガン治療に使われるハーセプチン(中外)です。ハーセプチンは乳ガン細胞

表面に多いHER2/neuというタンパクだけにくっつく抗体です。乳ガンでHER2/neuタンパクを細胞表面に発現している患者の割合は約三〇%です。あらかじめ、HER2/neuというタンパクを発現しているかどうか調べれば、その患者にハーセプチンが良く効くかがわかります。ただし、残り約七〇%の乳ガン患者ではこの薬の適用対象になりません。

また、Bリンパ腫の治療に使われるリツキサン(全薬工業、中外)は、リンパ球のうちのB細胞の表面にあるCD20という抗原タンパクにくっつく抗体です。CD20は、正常のB細胞表面にもあるため、リツキサンを投与すると血中のB細胞が一斉に殺されます。しかし、正常のB細胞は骨髄細胞から分化増殖してきて補われるため、体の正常の免疫機能は補填されます。

抗体によるガン治療は非常に効果的で、大きなガン組織も数日間でみるみる縮小していくことがしばしば見られます。しかし、抗体分子は分子サイズが大きく、血管から離れた位置に隠れているガン細胞には到達しにくいいため、潜在ガン細胞まで徹底的に殺せないという欠点があります。

二〇〇四年末時点で米国では一六種類の抗体医薬が認可されていますが、そのうち八種類がガン治療用です。

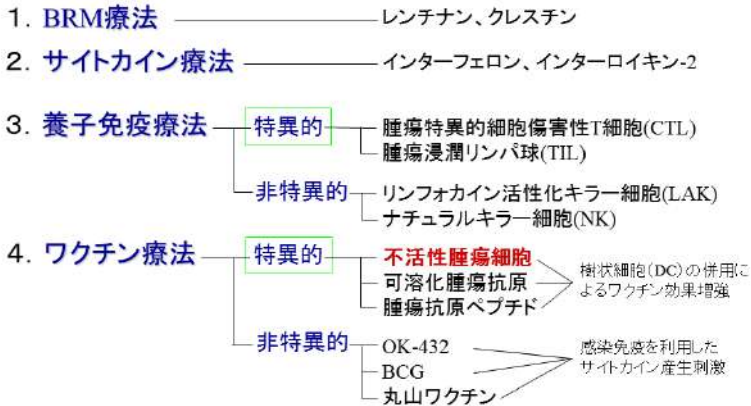
サイトカイン類

抗体の他にも、タンパク製剤として、インターフェロンやインターロイキン-2があります。サイトカイン類は、ガン免疫療法の一つともなり、ガン免疫療法の項でも重複して登場しますので、後にご覧下さい。

第5章 ガン免疫療法とは

図2

がん免疫療法の分類 (京府医大・山岸久一による)



がん免疫療法の中には、多数の種類があります。抗体医薬のところでも少し触れましたが、この章では、より詳しく、がん免疫療法について解説します。全体を俯瞰するには、京都府立医科大学・山岸久一による分類が最もわかりやすいと思います（[図2](#)参照）。

（注：ここで「腫瘍」とあるのは専門用語です。ガン腫、肉腫、奇形腫、白血病を含むものをいいますが、一般にいうガンと考えてよいものです。）

前に
がん免疫療法の効果に言及する

すでに読者は、がん免疫療法にもいろいろな問題があることに気がついているに違いありません。新聞、雑誌

などでガン治療法に関する大量の情報が流されており、その中には必ず、ガン免疫療法が取り上げられるからです。「ガン免疫療法には、科学的根拠に乏しく、怪しげな治療法がまかり通っている」という批判が絶えません。

本当にガンの塊を治せるのか、それともガン細胞の増殖を抑え込むだけなのか、転移を防ぐだけなのか、再発を予防する力はあるのか、いや、すべてが単に幻想に過ぎないのか……。

筆者らは、長い研究経験の中で、免疫学の理論上からは成功必定に見え、しかも動物実験ではすばらしい効果を示すガン免疫療法であっても、実際に患者に適用してみるとほとんど役に立たない方法が多数あるのを目のあたりにしてきました。

これは、いったい何故なのでしょう。この疑問を胸に、次項の解説をお読み下さい。

ガン免疫療法の分類(図2を参照してください)

○ B R M療法

B R M (Biological Response Modifier)療法とは、生体のなんらかの反応を変化させるもの(B R M)を用いる治療法という単純な意味です。要するに、何をやっているのか実態がよくわからないが、それを例えば体の免疫反応が強くなるというモノを使う治療法を総称しています。

世上、流行中のキノコ製剤はここに含まれます。他に、サメ軟骨、海藻類、穀物抽出製剤などがあります。お茶に多く含まれるカテキン類や、ヨーグルトを作る乳酸菌の成分などもここに分類してもよいでしょう。

一九八〇年代までのガン免疫療法の研究は、もっぱらBRM療法が主体でした。ネズミを使った動物実験では、BRM療法は見かけ上、華々しい効果があります。合成したものや植物から抽出精製した有機化合物からできている従来型の普通の薬（合成抗ガン剤も含む）の場合は、“動物実験で効果があるものは、そのままヒトでも効果がある”という点が長らく固く信じられてきており、ほとんどの場合は確かに当てはまります。BRM療法でも、動物実験の結果がそのままヒトにも通じると思われていたからです。

○キノコ製剤

現在では、抗ガン健康食品としてキノコ製剤が盛んに宣伝されています。種々の解説本も出回っていて、中には、思わず抗ガン剤かそれ以上のガン治療効果があるような気にさせるものもあります。確かに、動物実験ではキノコ製剤の抗ガン効果が多数報告されています。

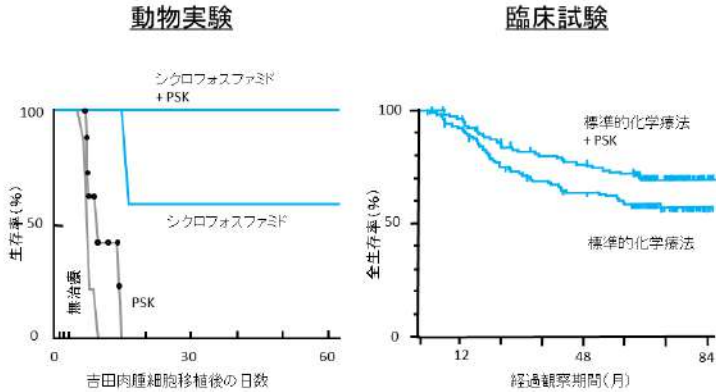
典型例としては、カワラタケ抽出物PSKの例があります。

ネズミに移植して作った実験的なガンでは高い効果を示しますが、ヒトでもそうかという点と、実際は必ずしもそうではありません。薬品業界では有力な業界新聞である薬事日報(2011.6.12版)には、『サルノコシカケ科のカワラタケからクレスチン(略号PSK)、キシメジ科のシイタケからレンチナンと称する多糖体が分離され、抗ガン剤として認可されました。ただし、その後の臨床データから、これらの多糖類には単独使用の効果はなく、他の抗ガン剤との併用時における免疫増強活性と考えられています。』

と述べられています。

当初は、クレスチンもレンチナンも、それ単独で抗ガン効果があるとされ、それぞれ一九七七年、一九

図3 キノコ抽出液 (PSK) の効果を試す



八五年に国の製造販売承認を受けています。それにもかかわらず、“単独使用の効果はなく”とは、一九八〇年代後半からわが国の医療費高騰対策の一環として承認済み医薬品の見直しが行われ、医学的に厳密に再検討された結果、これらの薬だけでは、ガン治療効果は期待できず、“他の抗ガン剤との併用時における補助的な作用”により、ようやく効果が出ることを示しています。そのデータを見てみましょう。

図3 左側（塚越茂、医学のあゆみ、91:505, 1974）にPSKの効果を示します。ここでは、ガン細胞を移植したネズミに標準的な抗ガン剤シクロフォスファミドを注射すれば、六割弱が生き残るといふ実験系を用いています。シクロフォスファミドにPSKを加えて投与すれば、一〇〇%のネズミが生き残るといふすばらしい結果となっています。PSKだけでは無治療の場合とほとんど変わりなく、効果があるとはい

えません。

では、ヒトの臨床効果も同じかというところ、そうはいきません。図3右側は臨床試験の結果です(LANCET, 343: 1122, 1994)。多数の患者を対象にしているため、少数しか使っていないネズミの実験の場合とは違って、階段が非常に細かく刻まれた生存カーブの線(Kaplan-Meierカーブといえます)になっています。上下の二本の線は、ネズミの実験の場合と似た条件で臨床試験が行われた結果を表しております。統計学的に分析すると、確かに有意差がありますが、その差は意外にもわずかに過ぎないです。

動物実験で行われた図3左側と見比べると、(もちろん、全く同一の実験条件ではないので学問的に厳密に言えば直接比較することはできませんが)、全体のイメージからわかるように、動物実験データとヒト臨床試験データでは、これほどの違いが出るのです。

すなわち、これらはヒトにおける抗ガン作用は弱いものだという事です。ここから、ガン免疫療法においては、ネズミとヒトでははつきりと生体反応が異なり、同じ哺乳動物とはいえ、同等視はできないということが読み取れます。

○ 真の実力に要注意

実は、体内における免疫反応系は、ヒトと動物(特に実験によく使われるマウス)では微妙に、しかし確かに、違います。そのため、最後には必ずヒトにおける臨床試験で評価しなければ、そのガン免疫療法に本当に意味があるのかどうかはわからないのです。学問的にみて厳密な証拠に基づく治療法(Evidence-based Medicine、EBM)かどうか、しかもヒトで、という観点から評価すると、真に實力あるガン免疫療法は、まだわずかしかなかったりません。

流行しているアガリクス製剤では、ネズミのガンを治す(あるいはガン増殖を抑制する)という実験結果はありますが、ヒトでも確かに有効だという図3右側のようなしっかりとした臨床データは、二〇〇五年四月現在でもまだ発表されておりません。実情は、『ネズミのガンならば良く効くが、ヒトのガンでも効果があるという科学的根拠がまだない』状態なのです。

宣伝されている種々のガン免疫療法について、科学的根拠があると主張している場合も、単純にその根拠を丸飲みにはできない理由がここにあります。この点には、十分注意する必要があります。

以下にも続くさまざまなガン免疫療法を一言で簡単に言うとしたら、「過信は禁物、誤信も禁物。だが、実力を見極め、タイミングよく使うべし」という治療法といえるでしょう。

○ 微生物製剤

溶連菌やBCG菌もBRM療法に使用されます。しかし、前述した図2ではワクチン療法に分類されていますので、そちらを参考にしてください。

○ サイトカイン療法

サイトカインは、細胞より分泌される強い生体反応をもたらす物質の総称です。多種類があります。現在知られているほとんどすべてがタンパクで、細胞表面の受容体(レセプター)タンパクに強く結合して、その細胞の中のさまざまな分子反応の引き金を引きます。サイトカイン分子と受容体タンパク分子は、それぞれの分子の種類ごとに互いに強い好みがあり、好みが合えばお互いに非常に微量な分子数しかなくても簡単に結合します。このような「特異性」は、免疫の世界では、非常に重要なキーポイント

になっています。

☒2でサイトカインの例に挙げてあるインターフェロンは、細胞がウイルスに感染したとき、ウイルスに抵抗するために作り出すものです。C型肝炎ウイルスに感染し肝炎を起こしたときに、治療薬として使われていますが、抗ガン剤の一種としても国の承認を受けており、多発性骨髄腫(白血病の一種)、脳腫瘍、腎ガンの治療に使われています。

また、インターロイキン(Interleukin。略称IL)は、主に白血球から作り出されるもので、現在二七種類以上があることが知られており、発見順に番号がつけられています。特に白血球の中のリンパ球からは、IL-2、IL-4、IL-11などが多く分泌されます。IL-2は、リンパ球の中のNK細胞やT細胞の増殖・生存に必須の因子で、これらの細胞は、免疫細胞群の中でガン細胞を殺せる主役です。IL-2は、腎ガンにも有効であることが認められています。

○ 養子免疫療法

ガンを殺せる免疫細胞はどれかがわかっているならば、それを体外に取り出し、人工的な環境下で培養して急速に増殖させ、それを体内に戻してガンの治療を行おうとするのが養子免疫療法です。

ガンを殺せる免疫細胞は、主体がリンパ球で、細胞傷害性Tリンパ球(Cytotoxic T lymphocyte, CTL)と、ナチュラルキラー細胞(Natural killer cells, NK)があります。その他に、ガン組織中に浸潤したリンパ球(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)と、体外にてIL-2で刺激し活性化したリンパ球(Lymphokine-activated killer cells, LAK)が知られています。TILもLAKも実態はCTLとNKが混じりあったもので、全く別種のリンパ球というわけではありません。

他には、NK細胞とTリンパ球の両方の特徴をあわせ持つNK-T細胞、通常のTリンパ球が持っているT

細胞受容体(αβ型)とは異なる分子(γδ型)でできたT細胞受容体を持つγδTリンパ球も、ガン細胞を殺せる活性を持っています。

体外の細胞培養実験で調べると、これらのキラー活性はよくわかります。しかし、体内における分布は非常に少なく、NKT細胞はヒトの抹消血中のリンパ球の0・1%程度かそれ以下しかありませんし、ガン局所に特によく集まるというわけでもありません。「ガンを殺す」という観点からみると、実はその役割はよくわかっていないのです。γδTリンパ球は腸管粘膜に比較的多く分布しているため、粘膜における免疫反応に関与していると言われていますが、はたして粘膜外にまで広がったガンを殺していくのかという観点から見ると、やはりその役割はよくわかっていません。

図2に記載された養子免疫療法に使用される細胞の中で、CTLとTILは、特定のガン抗原を持つガン細胞だけを殺すという意味で「特異的」とされています。CTLは抹消血のリンパ球群から培養して増やすことができます。体外で増殖させるとき、攻撃目標となるガン細胞を殺しの練習台にして、そのガン細胞だけを殺すTリンパ球が増えるように誘導するのです。実際には、ガン細胞を放射線やブレオマイシンという抗ガン剤で処理し、生きてはいるもののDNAを破壊して増殖できないようにした「半殺し」状態にあらかじめしておいてから、一緒に培養し、このガン細胞を殺し溶かしてしまうTリンパ球が増えるようにしむけます。

一方、TILはすでに体内でガン組織に入り込んだリンパ球です。生のガン組織から分離してきて、それを体外で増やします。体内ではガン細胞を殺しているはずだとの前提にたっており、そのため、体外で増やすときは、「半殺し」状態のガン細胞を与えることはしません。

これらに対し、図中のLAKやNKは、体外で培養して増やすとき、特に攻撃目標となるガン細胞と一緒に培養することは最初からしないリンパ球群です。これらの細胞に本来備わっているガン細胞を殺すという性質を利用しているため、特に体外で「半殺し」状態のガン細胞を練習台にする必要はない、と

いう考え方によります。ガンにあるガン抗原に触れていないので、そのガン抗原を持つガン細胞だけを殺すわけではなく、ガン細胞ならばなんでも殺すことが期待されており、そのため、非特異的といわれます。

○ ワクチン療法

養子免疫療法は、ガン患者の体内から体外にいったんガンを殺せるキラー細胞を移し、そこで増殖させた後、体内に戻す方法ですが、キラー細胞を体外に出さず、体内で直接増殖させ活性化させることができれば、培養という煩雑で高額な設備と高度の技術・人手を要する操作が必要なくなり、これを実現させるために考案されたのが、**がんワクチン**です。

さまざまな方法が工夫されていますが、

- (A) 狙ったガン抗原に体内で接触させるという意味で狙ったガンに「特異的」な方法と、
 - (B) ワクチンと称してはいますがガン抗原に接触させないで投与し、体の免疫能全体を底上げして、ガン種を問わずにガン治療を目指す「非特異的」な方法があります。この「非特異的」な方法は、BRM療法と重なります。
- (A)の特異的方法では、
- (1) 生きているガン細胞を放射線やブレオマイシンで増殖能力を失わせ、そのまま注射する方法、
 - (2) ガン細胞を殺してから使う方法、
 - (3) ガン組織からガン抗原が入っている抽出液を作りそれを用的方法、
 - (4) ガン抗原として物質的に同定されているガン抗原、プチド(アミノ酸が九〜十個つながったペプチド)を使用する方法があります。

これらに、さまざまな免疫刺激剤を混ぜ、最も効率よくガンを殺せるキラーリンパ球を体内で増やすことを目指します。

(B)の非特異的方法では、丸山ワクチン(結核菌の熱水抽出物)が有名です。前述のBRM療法との境界線はあいまいで明瞭な識別はされていません。また、OK-432はある種の溶連菌を抗生物質ペニシリンで不活性化し乾燥した菌体そのもので、中外製薬より「ピシバニール」の商品名で市販されています。

結核予防のために使われるBCGワクチン(本来、ウシの結核菌でヒトには弱毒性)は、一時期、そのままガン治療用ワクチンとして囑望され、盛んに研究されました。しかし、ほとんどのガンにおいて成功せず、現在では、表在性膀胱ガンに限って生きているBCG菌を注入する治療法として生き残っています。なお、本書の主題である「自家ガンワクチン療法」は、(A)のガンに対して特異的なワクチン療法のうち、(A)の(2)に属するものです。では、現在のガンワクチンにはどんなものがあるのでしょうか。まずは、その背景となるガン免疫療法の主役たちと殺しのメカニズムをご理解ください。

第6章

ガン免疫療法の主役たちと
殺しのメカニズム

最先端のがんワクチン療法が成立してきた背景には、T細胞のうちの代表的キラーリンパ球である細胞傷害性Tリンパ球（CTL）がどうやってガン細胞を殺すのか、というメカニズムの研究が進み、殺しの機構がわかってきたことが大きく貢献しています。

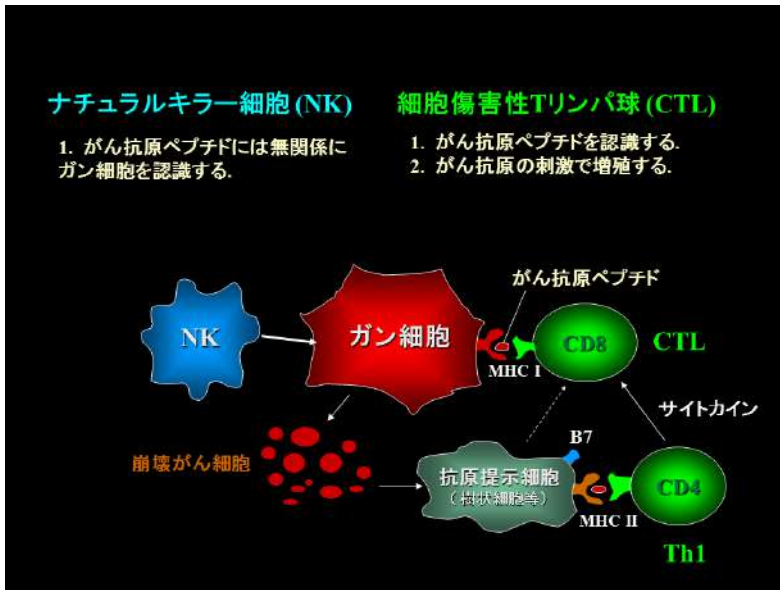
MHC分子

われわれの体の細胞の表面には、自己と非自己を区別するための分子がいつも少しは必ずあります。これは主要組織適合性抗原 (Major Histocompatibility Complex) というタンパクで、“MHC”と略称しています。ここで非自己というのは、自分自身ではない他人の細胞はもちろん、ウイルスなどに感染しておかしくなった自分の細胞も含めます。正常な自分の細胞ではないもの、と考えるもらえばいいでしょう。

MHC分子には、細胞内のタンパクから切り出された断片。ペプチドや、細胞外から取り込まれたタンパクの断片。ペプチドが結合していて、細胞の外側に向かって表示されています。九〇個のミノ酸残基がつながったペプチドを載せるMHCクラスⅠと、一四〇個以上の長いミノ酸残基を載せるMHCクラスⅡの二種類の分子があります。いわば、MHC分子が看板の役割で、断片。ペプチドが看板上に書かれた文字や目印を表しているようなものです。

ガン免疫療法のうちで、NK細胞以外の細胞性免疫機構を用いる養子免疫療法や、がんワクチン療法は、簡単に言えば、「細胞上のMHC分子に載って表面に提示されている異常な目印を捕え、異常細胞としてキラーリンパ球に攻撃させ殺してしまおう」という治療法です。あたかもウイルスが感染しておかしくなった細胞のように、異常細胞群の中にガン細胞が含まれるように仕向ければ、うまくいくはずです。

図4 殺しのメカニズム



より簡単にイメージを得るためには、**図4**のガン細胞の右脇をご覧ください。ちょうど、MHC分子は、真ん中に大きな溝がある楕円形のおわんに太い茎がついたような構造になっており、茎が細胞膜に植わっていて、上部の空いた溝状のところろにガン抗原タンパクから切り出された断片ペプチド(ガン抗原ペプチド)がすっぽり納まるような構造をしています。

MHCの多様性と拒絶反応

ヒトは一人ひとりわずかず顔付きが異なるように、一人ひとり遺伝子構成が微妙に異なっています。この微妙な遺伝子の違いの原因の一つは、前述の主要組織適合性抗原(MHC)が一人ひとり異なることに由来します。

実は、MHCには、**図4**にあるクラスⅠ、クラスⅡの他に、クラスⅢもあり、それらの中にさらに細かい遺伝子構成の違いが

あることが知られています。ヒトでは、クラスⅠに対してはHLA-A、B、Cというサブタイプの分類があり、クラスⅡに対してはHLA-DRA、DRB、DPA、DPB、DQA、DQBがあります。クラスⅢにも細かい種類があります。さらに、HLA-Aの中には、遺伝子型により、0101、0102、0201、0202、・2401、2402、・・という何十もの種類があり、HLA-Bにも、HLA-Cにも、さらにHLA-DRAにも、という具合に分かれています。

一人の人間は、HLA-Aについて片親から受け継いだ遺伝子が一つずつあり、両親からでは合わせて二種となります。たとえば、HLA-A0201とHLA-A2401というペアを持つという具合です。また、HLA-Bにも、HLA-Cにも、さらにHLA-DRAにも両親から受け継いだ遺伝子型のペアがあります。

従ってこれらMHC遺伝子群とその産物であるMHCタンパク群の型の組み合わせの種類は、HLA-Aだけについても膨大なものとなります。まして、HLA-B、HLA-C、HLA-DRA、DRB・のそれぞれについての遺伝子ペアの組み合わせの種類も別にありますから、それらのすべての組み合わせ数は何十兆という天文学的数値になります。

そのため、一人の人間の持つMHC群の型の組み合わせと、別の人間の持つMHC型の組み合わせとが完全に一致することはほとんどあり得ません。

ただし、一卵性双生児の場合は例外で、MHC型の組み合わせは完全に一致します。これは受精(受精によりMHC遺伝子型の組み合わせが決まりますが)の後の卵分割の過程で二つに分裂した細胞がたまたまバラバラに分かれてしまうことがあり、それぞれが独立して個体に発生していくため、最初の一個の受精卵から二人分ができるからです。

MHC遺伝子群の型の組み合わせは、細胞表面に出てくるMHCタンパク分子の型の組み合わせとなって現れてきます。当然のことながら、MHC分子に結合する断片ペプチドの種類も、MHC分子の型の組み合わせの分だけ、膨大な多様さとなります。まして、一つのMHC分子上に載せて提示されるペプチド

断片が一種類に限らないとしたら、ペプチド断片群による一個の細胞の持つ目印数は莫大な種類になります。この莫大な多様さのある目印を、前に述べたT細胞はその受容体で識別できるのです。

そして、MHCタンパク分子自体の断片であるペプチドもまた、MHC分子上に提示されます。もし、自己由来ではないMHC分子の断片ペプチドが、MHC分子上に提示されたならば、その細胞は、自己の細胞ではないと認識され、たちまちキラーT細胞の攻撃対象となり、殺されてしまいます。これが、われわれ人間同士であつても、自分と他人を識別している免疫学的な機構の基本原理です。

臓器移植のとき、他人の臓器を拒絶するのは、MHC遺伝子群の産物であるMHC分子の上に乗ったペプチド断片のどこかにある異常目印(他人のMHC由来の断片ペプチド)を免疫細胞がしっかりと見極め、いったん自分のものではないと認識したが最後、キラーT細胞が攻撃し、他人の臓器中の正常細胞(自己からみれば異常な細胞)を殺してしまうためです。そのため、他人の臓器は生着できず、排除されてしまいます。臓器移植を成功させるためには、必ず、この免疫機構を抑え込む必要があります、免疫抑制剤が必須となるのです。

T細胞受容体

一方、Tリンパ球の表面には、MHC分子とそれに結合している断片ペプチドを見分けて、強く結合できるT細胞受容体タンパクがあります。Tリンパ球がキラー型のCTLならばMHCクラスⅠに対応し、Tリンパ球がヘルパー型ならばMHCクラスⅡに対応したT細胞受容体タンパクです。

T細胞受容体タンパクの先端は、ちょうど抗体の先端と同じように、ある特定の形をした相手方の分子構造にぴったり合うような形になっています。相手方が何十兆という天文学な種類であつても、それぞれ一種類にぴったりマッチする一種類のT細胞受容体タンパクが、T細胞内で自然に起こる遺伝子組

み換えにより発生する遺伝子から作られ、細胞表面に発現します。遺伝子組み換えの際には、素材となる遺伝子の断片がDNA鎖上にばらばらに存在し、そこから組み換え酵素の働きで、適宜、遺伝子の断片がつなぎ合わされます。このとき、素材となる遺伝子の断片の組み合わせの種類数は、断片の数が多いほど、膨大な数になります。

つまり、T細胞受容体タンパクの種類も、何十兆という天文学な種類になり得るのです(この機構の発見により、利根川進博士はノーベル賞を受賞しました)。免疫細胞の識別力のすごさがここにありません。

ただし、いったん遺伝子組み換えを起こし一つのT細胞受容体タンパクに対応する遺伝子構造にまで分化成熟したT細胞は、遺伝子構造はもはや変わることはなくなりますから、それ以外の種類のT細胞受容体タンパクを作ることではできません。一種類のCTL(また、ヘルパー型T細胞でも)は一種類のT細胞受容体タンパクしか発現しません。CTLは、T細胞受容体タンパクの種類だけ、膨大な種類となり、その種類の多様さで、多様な結合相手となるMHC分子とその上の断片ペプチドに対応しています。

CTLは効率の良い殺し屋

T細胞受容体が相手方の細胞表面のMHC分子と断片ペプチドに結合すると、T細胞受容体からキラーT細胞(CTL)内部へ、“相手の細胞を殺せ”というシグナルが送られます。それを受けて、相手の細胞膜に孔をあけるタンパクであるパーフォリンや、相手の細胞上の分子を分解する酵素の塊であるグランザイムが分泌され、相手を攻撃します。いわば至近距離から弾丸を発射して溶かしてしまうような作用をすることになります。

また、相手方には、自殺シグナルのスイッチとなる Fas と呼ばれるタンパクが表面にある場合が多いの

ですが、活性化したCTLは相手方のFas分子に結合できる分子(Fasリガンド)を発現します。FasリガンドがFasに結合したとたんに、相手細胞の自殺スイッチを入れて殺してしまいます(相手細胞がアポトーシスと呼ばれる自殺現象を起こすのです)。

相手方の細胞表面のMHC分子と断片ペプチドに結合したT細胞受容体は、T細胞内部へ「相手の細胞を殺せ」というシグナルを送ると同時に、自らも「分裂増殖せよ」というシグナルも自身の細胞内部に送る役割を果たします。しかも、CTL表面にあるT細胞受容体は、通常、種類だけに限定されているため、その一種類のT細胞受容体を持つCTLだけ(CTLクローンといいます)がどんどん増えることとなります。

そのため、CTLは、敵を殺しつつ増え、自分自身と同じ殺し屋を増やして、「さらに敵を殺していく」という、非常に殺傷効率の良い性質を備えています。

通常状態では

しかし、通常の場合、体内ではこのようなCTLの活性化は起こりません。何故でしょうか？

実は、正常な細胞表面に出ている自分自身の目印(断片ペプチド)に反応して自己の正常細胞を殺すような危険なキラーT細胞は、あらかじめ体内で、全部きれいさっぱりと除去されているのです。この除去反応は、骨髓から発生したT細胞の前駆細胞が胸腺内へ移動した後、胸腺の中で未熟な前駆細胞からキラーT細胞に成熟分化する過程で起こります。自分自身の目印に反応しないものだけがその過程で除去されず、除去されなかったT細胞は胸腺を出て血中を移動し、全身のリンパ節に分布して異常事態に備えます。

いざ、自己の正常細胞群の中に、ウイルスに感染したような**へんなやつ**が出現すると、その細胞は正常

細胞とは違った断片。ペプチド（たとえばウイルス由来のタンパクの断片。これぞ異常目印）を発現するため、キラーT細胞はこの異常目印を見つけて、異常となった細胞を殺してしまうというわけです。

ガン細胞を殺せるCTLも、ウイルス感染細胞を殺すキラーT細胞と同じ種類です。ガン細胞も、遺伝子上の変異を反映して、異常な目印となる断片。ペプチドを細胞表面に発現したならば、たちまちCTLに見つかり殺されてしまうことになります。

理論的にはここまでわかっていますが、しかし実際のガン臨床では、ことはそう簡単ではありません。

ヘルパーT細胞

リンパ球の中のT細胞には、CTLだけではなく、非常に重要な仲間がいます。典型的なキラー細胞であるCTLは細胞表面にCD3とCD8というタンパクを発現していますが、CD3とCD4というタンパクを発現している一群があります。これにはヘルパーT細胞と呼ばれるものと抑制性T細胞（略して「Treg」と呼ばれるものが含まれています）。

ここで注意を要するのは、CD8が発現されているからキラーT細胞であるというわけではないことです。CD8が発現されているT細胞中のごく一部がキラーT細胞なのです。ヘルパーT細胞でも抑制性T細胞でも事情は同じです。また、ヘルパーT細胞の中にはキラー活性を持つものもあり、ヘルパーキラー細胞と呼ばれていますから、事情はややこしくなります。

これらの細胞群同士の関係は、日進月歩の免疫学の世界でも、特に劇的に研究が進展している分野です。今日の正しい（はずの）説明が、明日にはガラリと変わって間違いだということが起こるかもしれません。そこで、本書では、おおまかな観点からの説明にとどめます。

ヘルパーT細胞は文字通り、キラーT細胞を活性化する細胞です。活性化の方法は、主にサイトカイ

ンをキラーT細胞の至近距離から分泌することによります。また、直接細胞同士がくっついて活性化する機構もあるといわれています。ヘルパーT細胞には、1型と2型があることが知られており、1型(T_H1)はキラーT細胞活性化型(細胞性免疫刺激型)ですが、2型(T_H2)はリンパ球のうちT細胞ではなくB細胞を刺激し、抗体を作らせるのが主な役割と考えられています(抗体は血中に溶けているため液性免疫刺激型となります)。

ヒト抹消血中のT_H1とT_H2の数はあるバランスを保っています。T_H1/T_H2バランスの変化は、これらの細胞が産生するサイトカインの量の変化で知ることができます。T_H1の活性が強いときは血中のインターフェロニンやIL-2が多く、T_H2の活性が強いときはIL-10が多くなります。T_H1/T_H2バランスの変化は細胞性免疫系が活性化しているか、液性免疫系が強いのかという目安になります。

一方、抑制性T細胞は、キラーT細胞に対してヘルパーT細胞とは逆の働きをし、殺傷能力を抑制します。ガンの終末期には、末梢血中の抑制性T細胞の割合が大きく増えることが知られています。細胞表面にCD4とCD25分子を強く発現していますが、作用する分子メカニズムはまだよくわかっておりません。

いずれにしても、これら二種のT細胞がCTLを助けたり抑え込んだりして、体内の免疫反応をコントロールしています。

免疫反応の司令塔・樹状細胞

では、キラーT細胞やヘルパーT細胞全体の活性化をつかさどっている役割を果たしている免疫細胞は何か、といえますと、かつてはB細胞とマクロファージ(大型の食食能力の強い白血球の一種)といわれていました。しかし、最近では、マクロファージの近縁の樹状細胞が主役であることがわかってきています。顕

顕微鏡で見ると文字通り、木の枝があちこちに張り出したような複雑な突起を出している細胞で、骨髄で作られ、血中を流れ、体中のいろいろな組織に潜り込んでいます。

樹状細胞は、われわれの体が最も外部からの危険にさらされやすい皮膚の表面に近い表皮内にたくさんいて、その名前は特別に発見者の名をつけてランゲルハンス氏細胞と呼ばれています。

この細胞は実に多くのMHC分子を発現していて、特にMHCクラスⅡが多いのが特徴です。しかも、若い未熟なうちは粒子状のものを食べる食食能力が高く、成熟すると食食能力は落ちますが、樹状突起を大量に出すようになります。樹状細胞の表面には接着分子（細胞間や細胞外にある基質にべたべたくつく分子）も大量に発現されており、リンパ球が好んでくつきやすい状態になっています。樹状細胞は、体外でリンパ球と一緒に培養すると、まるでリンパ球の養い親のようにリンパ球を樹状突起で抱え込むような形状を示し、このときに細胞表面のMHCタンパク分子を介してリンパ球を活性化していると考えられています。活性化を受けるのは、主にヘルパーT細胞ですが、CTLも直接くつきと活性化を受けることが知られています。

樹状細胞は、普段は未熟な状態で体の組織中に潜み静かにしていますが、いったん細胞外部の異物（自分の正常細胞成分以外のもの）で抗原となるもの、たとえば体外からきた細菌などを取り込むと、成熟しつつ近くのリンパ節に移動します。そこで、ヘルパーT細胞とキラーT細胞に抗原を提示して刺激し、活性化します。

活性化されたヘルパーT細胞（この場合はTh1）とキラーT細胞は、リンパ節から血中に躍り出し、全体をめぐらるうちに、樹状細胞が取り込んだ抗原が大量にある場所を見つけ、そこで異常目印を示す細胞を殺します。殺された細胞の残骸は、体内を循環しているマクロファージに食べられ、消化処理されます。

また、一方で、樹状細胞はヘルパーT細胞（この場合はTh2）とともにB細胞を活性化し、リンパ節の

中で大量に増殖させ、B細胞を成熟化させて、抗原に結合する抗体を作らせます。この抗体はほとんど血中に流れ出し、抗原が大量にある場所に到達して結合します。抗原抗体結合産物は、マクロファージに食べられ消化処理されます。

まさに、樹状細胞は、免疫反応全体の司令塔の役割をはたしているといえるのです。

NK細胞の作用メカニズム

さて、キラー細胞のうち、CTLと並ぶもう一方の主役、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)は、T細胞と異なり、CD3という細胞表面タンパクを発現しておらず、また、T細胞受容体タンパクも発現していないため、どうやって異常な細胞を見分けて殺すのか、は実はあまりよくわかっていません。

NK細胞は、CD1dという細胞表面タンパクを、T細胞の場合の細胞受容体タンパクと同じように使って、敵の細胞や異常になった自分自身の細胞を見極め、殺しているとされていますが、それ以上の詳細は不明といつてよい状態にあります。

注目すべきは、NK細胞はやはり樹状細胞による活性化を受ける点です。NK細胞はサイトカインであるインターフェロン α や、インターロイキン12(IL-12)で強く刺激され、殺しの能力が数分から数十分という短時間で増加します。IL-12は樹状細胞がよく分泌するサイトカインです。

しかし、NK細胞はT細胞の場合とは異なり、サイトカインで刺激されても細胞数そのものが短時間で増えるわけではありません。そのためでしょうか、普段、血中の白血球群のなかでは一五%前後もあり、常時流れています。いざというときには、瞬間的に活性化して敵をさっと除去する、という事態に常時備えていると考えられます。

CTLとNK細胞とは殺す相手の見分け方が違う

前に述べたように、キラーT細胞は、殺そうとする相手方のMHCタンパク上に載った抗原ペプチドと相手方のMHCタンパクの型を同時に認識して、相手を殺します(図4参照)。しかし、NK細胞の殺す相手の見分け方は異なります。

NK細胞の表面には、NK細胞の活性化を阻害する受容体分子(NKIR)が発現していて、このNKIRに結合してNK細胞に殺されないようにシグナルを送る分子が、実はMHCタンパク(の一部)です。つまり、NK細胞はMHCタンパクを発現している細胞(正常細胞は自己であることを示すため、当然ながら常時発現しています)は殺さず、MHCタンパクを発現しなくなった“ヘンな細胞”が現れれば、それを好んで殺すような仕掛けを持っているのです。

実は大部分のガン細胞でもMHCタンパク分子は発現しています。いや、MHC分子を発現しなくなったヘンな細胞は、常時血中に大量に流れているNK細胞にとっくに見つかり始末されていて、MHC分子を発現しているガン細胞が見逃されて生き残ったのだといった方が、より正確かもしれません。従って、MHC分子を発現していてNK細胞には殺されないガン細胞を、CTLで殺せるように仕向けるのが、ガン免疫療法の決定打となると考えられています。

第7章 現在のがんワクチン

読者諸氏には、「がんワクチン」について、すでになにかと聞き及んでいるかもしれません。ガン免疫療法の研究開発は、かつてのキノコ抽出液や丸山ワクチンの時代（一九八〇年代まで）を第一次ブームとすれば、一九九一年から現在までは、世界のガン研究者の間でも第二次ブームの真最中にあります。がんワクチンは、ガン免疫療法の研究開発テーマの中でも最重要課題で、ガンの最先端治療法として最も期待されているものであり、しかもその内容については、専門家の間でさえ混乱があるほど、百家争鳴状態です。現状をここで整理しておきましょう。

第二次ブームの時代「ガン抗原」を「がんワクチン」に

現在、研究開発されていて、「がんワクチン」と認識されているものには、第一次ブームの時代にはない明瞭な特徴があります。なんらかの形で「ガン抗原」がワクチン製剤の重要成分として加えられている点です。すなわち、[図2（31ページ参照）](#)の「特異的」な治療法となるようにです。

ガン抗原といわれるものの本体は、ガン細胞の中にごく微量にできる「ガン抗原タンパク」です。いや、もっと細かく正確に言えばガン抗原タンパクが部分的に分解されてできる「ガン抗原ペプチド」です。現在の「がんワクチン」には、直接ガン抗原ペプチドを加えるか、結果的にガン抗原ペプチドができるような原料成分を加えています。そのため、ガン抗原ペプチドをこれぞ敵の目印だと認識して殺すキラーリンパ球（CTL）のことで、NK細胞ではありません）を体内で誘導活性化できるか、または、体内で「ガン抗原」にくっつく抗体を作り出すように液性免疫機構を活性化する仕組みになっています。

ガン細胞には、正常細胞のように外から分裂せよというシグナルを受けてから分裂するのではなく、どんどん勝手に分裂する仕掛けが備わっていますが、その仕掛けは正常細胞のどこかが狂ってできてき

ます。狂いの原点は、遺伝子が載っているDNAの塩基配列に、何かの原因で変異が発生する点にあります。その原因には、たとえば、タバコ、カビ毒素、放射線などで瞬間的に発生する原子ラジカル（酸素原子や水酸分子が電子を一つ負荷されたり失ったりした不安定な原子状態になったもので、強烈な酸化反応性や還元反応性があります）が知られています。ラジカルによる反応でDNAの塩基配列の一部が壊され、完全な元の状態への修復が失敗すると、正常な遺伝子が異常遺伝子に変化してしまいます。

現在のがんワクチンの基本構想

異常に（あるいは相対的に）多くなったタンパクを、「ガン抗原タンパク」として認識するように、あるいは、樹状細胞に代表される抗原提示細胞内でガン抗原タンパクから切り出されてくるアミノ酸の短い鎖（アミノ酸が九〜一〇個つながった断片ペプチド）を「ガン抗原ペプチド」として認識するように、体内の免疫反応を誘導し、本来体内に備わっている「異常になった細胞を殺す」各種のメカニズムを活性化して、ガン細胞を殺してしまおうというのが、現在の“がんワクチン”の基本構想です。

このようなガン細胞に特徴的に見出だされる「ガン抗原ペプチド」は、すでに二〇〇五年四月末現在で二〇〇種類以上も存在することがわかっています。

第一次ブームの時代の「非特異的」免疫能活性化方法（いうなれば、闇夜に鉄砲方式です）とは違って、「ガン抗原」に狙いすましてぶつ放すという「特異的」免疫能活性化方法が、現在の“がんワクチン”の大きな特徴です。

ガン抗原ペプチドワクチンの開発戦略

前項で、ガン抗原ペプチドはすでに二〇〇種類以上も存在していると書きましたが、実際にははるかに多く、莫大な種類があると予想されます。第6章の中の「MHCの多様性と拒絶反応」の項で述べたように、自己と他人の違いを表すタンパク分子の種類は膨大となります。「MHC分子の多様性」に対応して、そのMHC分子上に好んで提示されるペプチドのアミノ酸配列は、常に一定というわけではありません。MHC分子種による好みだけではなく、同じMHC分子に結合しやすいアミノ酸配列も同じとは限らず、変化に富むからです。

しかし、ガン抗原ペプチドの源となっているタンパクは、一つの遺伝子に対応して一つだけできてきますから(例外はありますが原則として)、このタンパクを見つけるか、またはそれを作り出す遺伝子を見つければ、そこから作り出されるガン抗原ペプチドはMHC分子種に対応してさまざまに変化するとしても、研究対象とするMHC分子種を限定してそれに合う(結合性の高い)ペプチドをそのタンパクのアミノ酸配列から見つければ、発見ははるかに容易になります。

こうして見つかったガン抗原ペプチドが二〇〇種類以上もあるのです。ですから、その源となっている遺伝子の数は少なくありません。代表的なものに、MAGE1、gp100、チロジナーゼ、NY-ESO1、HER2/neu、p53、SART1、サイピン、リピン、WT1などがあります。

そこで、できるだけ各人の間で共通性の高いMHC遺伝子を探し、その遺伝子産物であるMHC分子に載るガン抗原ペプチドが探索されています。たとえば、HLA-A2402というMHC遺伝子を六〇%の日本人が持っています。HLA-A2402遺伝子由来のMHC分子に提示されるガン抗原ペプチドで、できるだけ多くのガンに共通なペプチドを見つければ、それは六〇%の日本人に適用できるがんワクチンとすることができるといわけです。また、白人に多いHLA-A0201というMHC遺伝子は日本人にもかなり多く、(HLA-A2402を持っている人を除いても)約二〇%近くの人にあります。これに対するガン抗原ペプチドならば、それは約二〇%の日本人に適用できるがんワクチンとなり、A2402とA0

2011に対応する二種類のガン抗原。ペプチドが手元になれば、日本人の約八〇%を対象にしたガン抗原。ペプチドワクチンが作れるはずだ。

このような方法が、ガン抗原。ペプチドワクチンの開発戦略になっています。では、現在の“がんワクチン”にはどのようなものがあるのかを見てみましょう。

がんワクチンの種類

○ ガン抗原。ペプチドワクチン

現在の技術では、化学構造が複雑で簡単にはとても作れない「ガン抗原」タンパクよりも、ガン細胞の中で発現している正常細胞では発現していない遺伝子を探す方がはるかに簡単になっています。ガン細胞の中だけで作られている遺伝子産物が「ガン抗原」となるに違いないという考え方で、こうして見出されたのがMAGE遺伝子です。一九九一年にベルギーのテリー・ブーンのグループが発見しました (Science 254:1643-1647, 1991.)。

この遺伝子は(単一ではなく類似の遺伝子の集まりであるファミリーをなしています)、最初に狙ったメラノーマ(悪性黒色腫、皮膚ガンの一種)で発現するだけでなく、いろいろな種類のガンでも発現しており、正常組織では精巣と胎盤などにしか発現していないという特徴があります。たとえば、九州大の定永・森によれば、日本人の食道ガンではMAGE-1遺伝子が六二%の症例で発現しているといいます(医学のあゆみ、192: 883-886, 2000)。

詳細に調べてみると、MAGE遺伝子産物であるタンパクのごく一部、わずか九〜一〇個のアミノ酸がつながった。ペプチドが、ガン細胞表面のMHC分子の上に載って細胞表面に出ていると、キラーT細胞(C

T_H1が「異常」と認識し、ガン細胞を殺すことがわかりました。ガン細胞だけに特異的に発現しているならば（高齢者が多いガン患者では精巣と胎盤が破壊されても問題にならないので）、体内の免疫系が「異物」と認識するように無理やり刺激してもかまわない、しかも九く一〇個のアミノ酸残基の短いペプチドなら簡単に合成できる、もし、新しいガン抗原ペプチドが見つければ新しいがんワクチンが作れるに違いないと考えられます。

Science 誌の論文が号砲となり、世界中のガン免疫研究者が一斉に類似の新しい「ガン抗原ペプチド」探しに参入しました。ここに第二次ガン免疫研究ブームが到来したのです。

二〇〇五年一月現在で、ガン抗原ペプチドワクチンとして臨床研究されているものに、SARTシリーズがあります。これは久留米大・伊東恭悟らが発見した一連のガン抗原ペプチドで、最初のものがSART1です。伊東らはこの他にも多数のガン抗原ペプチドを発見しており、HLA A2402という日本人に最も多い遺伝子からできるMHC分子に結合しやすいものだけで、既知のものと同合わせ一〇〇種を超えるガン抗原ペプチドのライブラリーを作りました。

伊東らは、ガン患者の血清をとり、その中にライブラリーにある特定のガン抗原ペプチドに対する抗体があらかじめできているかどうかを調べています。反応が強く出るガン抗原ペプチドを四種類選び出し、それを免疫刺激剤に混ぜ、ペプチドワクチンとして患者に注射しています。あらかじめ患者の体内で特定のガン抗原ペプチドに対する抗体を作つていれば（つまり、一次的な免疫反応が体内ですでに起つているならば）、そのガン抗原ペプチドを大量に追加注射することで、非常に強くて速やかな二次的免疫反応が起ることが期待できる、という作戦です。

ガン抗原ペプチド四種類の組み合わせは患者ごとに異なるため、患者ごとに特有のテーラーメイド型となります。このワクチン単独投与では、脳腫瘍治療に有望という臨床データが出ているものの、他のガン種では残念ながら奏効率は低いものでした。そこで、女性ホルモン療法が無効となった再燃前立腺ガ

ンを対象に、女性ホルモン活性と抗ガン剤活性をあわせ持つ薬物をこのテラーメード型。ペプチドワクチンと同時併用したところ、ほとんどの患者で前立腺ガン特有の血中腫瘍マーカーであるPSA値が一時的に減少するのを見出しております。今後、このテラーメード型。ペプチドワクチンは、正式の治療で実力を試される予定です。

また、わが国で発見されたガン抗原遺伝子には、サーバイビン、リビン(ともに札幌医大・佐藤昇志らのグループ)、WT-1(大阪大・杉山治夫らのグループ)などがあり、今後、これらに由来するガン抗原。ペプチド(特にHLA-A2402由来のMHC分子に呈示されるもの)が次々に臨床試験にかけられていく見込みです。

○ ガン抗原タンパクワクチン

ガン細胞が正常細胞とどこが違っているかを徹底的に調べ、違っている分子(特にタンパクなどの高分子)を見つけて出して、細菌やウイルスと同様に抗原としワクチンにするというのが、ガン抗原タンパクワクチンの発想です。この考え方は古くからあったのですが、ガン細胞だけにあるガン抗原タンパクが容易に見つからず、なかなかうまくはいきませんでした。

乳ガンではよくガン細胞表面に出てくるHER2/neuというタンパクは、細胞分裂のシグナルを仲介するレセプター分子(細胞外からやってきた分裂シグナル分子が好んでくっつく細胞表面にある分子)で、幸い、このHER2/neuは成人の正常な乳腺細胞にはほとんど発現していないため、ガン抗原として知られるようになりました。「異常タンパク」に近い扱いができるというわけです。(これにくっつく抗体がハーセプチンという抗体医薬です。)

そこで、高価な抗体医薬を注射するのではなく、このHER2/neuというタンパクをワクチン製剤にし

て投与し、体内で抗体やキラーT細胞を誘導して、HER2/neuを発現しているがん細胞を殺すようにしようという研究が三重大・珠玖洋らを中心に行われています。

タンパクならば、ここからアミノ酸鎖が切断されてできてくるペプチドは、その患者のMHC分子の型に合うものが、自然に細胞内で選ばれてMHC分子上に載るため、あらかじめ患者特有のMHC分子の型に合うペプチドを選んでおく必要がないという便利さがあります。つまり、多様なMHC分子の型を持つ患者の誰にでもこのがん抗原タンパクワクチンは適用でき、「テラーメード型にする必要がない」という特徴があります。

このときのワクチン製剤には、抗原タンパクが体内で速やかに分解消失してしまわないように、また抗原性を増加させ無理やり刺激できるように、プルランという抗原性の強い糖鎖分子とコレステロール（動物体内にある脂質）を結合した分子を用い、がん抗原タンパクを包み込むように分子集合体を形成しておくという工夫がなされています。

○ DNAワクチン、RNAワクチン、ウイルスワクチン

テラーメード型とはいえ、ペプチドワクチン作成のために、いちいち患者ごとに異なるMHC分子にタイプを合わせたがん抗原ペプチドを選ぶのは面倒で、その分高価となりかねません。もちろん、がん抗原タンパクを使用できれば、免疫担当細胞の中でがん抗原タンパクを断片化し、MHC分子にタイプを合わせたがん抗原ペプチド選別作業をやってくれるため、ずっと楽になるはずです。

しかし、がん抗原タンパクを大量に作り出すとなると、簡単に合成できるペプチドとは異なり、大変難しい作業となります。そこで、がん抗原タンパクを作り出す遺伝子そのものを含むDNAを直接、がんワクチンとして使う方法が編み出されました。これがDNAワクチンです。

裸のDNAを直接筋肉内に注射すると、筋肉細胞内で遺伝情報が読み取られ、そこからガン抗原タンパクが作り出されます。DNAの塩基配列は遺伝子工学で簡単に操作でき、非常に安く作れます。しかも、微量のDNAを細胞内に送り込めれば、細胞が生きているかぎり、そこからいつまでもガン抗原タンパクが合成されてきてくることとなります。この方法は、遺伝子治療の一種ですが、まだ動物実験レベルにあり、ヒト臨床では十分に試されてはいません。

DNA上の遺伝子情報は細胞内でいったんRNAに転写されてからタンパク合成に使われます。それならば、そのRNAを人工的に大量合成し、それをがんワクチンにしようという考え方は、誰でも考え付くはずです。しかし、これはあまりうまくいっておりません。DNAと異なりRNAは体内で非常に分解されやすく、不安定で使いにくいという欠点によります。

それなら、ガン抗原遺伝子を含むDNAやRNAを、ウイルス遺伝子に忍び込ませ、そのウイルスを細胞に感染させ、ガン抗原ペプチドを細胞に発現させれば、それを認識するキラーT細胞が体内で誘導されるはずである、という考え方によるワクチンが作られています（これに近い例については、遺伝子組換え型ガン細胞ワクチンの項でGVAXについて述べます）。この場合は、体外でガン細胞にGM-CSFというサイトカイン遺伝子を持つウイルスを感染させています（人為的にガン抗原遺伝子を含むように改変したウイルスを直接体内に送り込み、感染させてしまう方法です。ウイルスの制御方法が精密化すれば、有望な方法であり、今後の成果が待たれます）。

○ 樹状細胞ワクチン

実は、体外細胞培養の実験系で、たとえばMAGE-1のガン抗原ペプチドを直接Tリンパ球に大量に添加しても、また、ガン細胞にMAGE-1のガン抗原ペプチドを大量に添加してガン細胞表面のMHCタ

ンパク分子にたつぷり載せておき、末梢血からとったTリンパ球群（この中にCTLになる細胞がいるはず）を加えても、Tリンパ球群からは簡単にはCTLは増殖誘導されてこない、という現象があります。何故か、というのはガン抗原ペプチドが発見されてからの大問題でした。

一九九〇年代後半になって、組織器官を作っている主な細胞群の間に潜り込んでいる細胞で、手足をあちこちに伸ばした形をしている細胞が、免疫反応で抗原をリンパ球に提示する能力が非常に大きい重要な細胞だということがわかってきました。この細胞を体外に取り出し培養すると、シャーレの表面に張り付き、まるで木の枝が細かく張り出したような形の偽足を出します。そこで、樹状細胞(Dendritic cells)と呼ばれるようになりました(第6章「免疫反応の司令塔・樹状細胞」参照)。

それ以前にも、免疫反応を誘導するには、細菌などの抗原を食べるマクロファージ(貪食細胞)がいなければ、与えた抗原に対する免疫反応を起こせという情報がリンパ球に伝わらず、マクロファージが抗原を呈示する細胞であることが知られていましたが、樹状細胞の抗原呈示能力は、マクロファージの数十倍以上もあります(医学のあゆみ、192: 873-877, 2000)。

この強力な専門的抗原呈示細胞に、ガン抗原ペプチドを添加し細胞表面のMHC分子に載せておくと、末梢血リンパ球から容易にCTLを誘導できることがわかりました。合成したガン抗原ペプチドでなくとも、単にガン細胞を溶解した液(ライセート)を添加し、ライセート内にある微量のペプチドを使用しても、CTL誘導がうまく起こることがあります。

ベルギーのテリー・ブーンของกลุ่มでは、メラノーマのガン抗原ペプチドを載せた樹状細胞を(Int. J. Cancer, 63: 883-885, 1995)、F・ネッスルらはライセートを載せた樹状細胞を(Nature Med., 4: 328-332, 1998)皮膚ガン患者に注射し、有望な治療成績が出たと発表しています。これらは樹状細胞型ペプチドワクチンといわれます。

また、米国国立ガン研究所のステイブン・A・ローゼンバークグループでも精力的に樹状細胞型ペプ

チドワクチン療法をメラノーマ患者に実施しています。彼らはもともと、体外で、インターロイキン2で直接リンパ球を活性化できること、その活性化リンパ球はガン細胞を殺すことを見出し（こうして活性化されたリンパ球はLAKと称される）、培養して増やしたリンパ球を体内に戻すというLAK療法を開発したグループです。LAK療法は残念ながら大きな臨床効果がみられず、彼ら自身もあきらめた方法ですが、その後、皮膚ガン組織中から直接取り出してきたTリンパ球（TIL）の中に、確かに患者自身のガン細胞を殺すというCTLがいることを確認し、TILを大量培養、皮膚ガン治療も行ってきました。

ローゼンバーグの研究室で長らく中心的に活動してきた河上裕（現、慶応大・医）によれば、これらの治療法では、被験者の一部で、皮膚に白斑が発生したといえます。白斑というのは皮膚でメラニンを作る細胞がダメージを受け、メラニンを作れなくなったため、皮膚の一部が白くなる現象です。すなわち、自己の正常細胞（メラニンを作る皮膚細胞）を、培養して注入したTIL中のCTLが攻撃したために自己免疫病が発生したのです（このグループの報告で、初めて、後述（第8章 69 ページ）の(3)の難問が現実のものとなりました）。

樹状細胞は、骨髄細胞からでも、末梢血からでも極めて容易に培養できます。ただし、培養中ではほとんど増えません。未熟な樹状細胞をサイトカインによって分化させ、抗原提示能が非常に強い成熟細胞にすることができず。そこに、体外でさまざまなガン抗原を載せたり、樹状細胞に直接ガン抗原遺伝子を導入したり、樹状細胞とガン細胞を融合させて大量のガン抗原を融合樹状細胞に発現させる方法が開発されてきました。それらを皮下注射するだけで樹状細胞はリンパ節に移動するため、容易に体内のリンパ球を活性化させます。

このような研究成果から、樹状細胞を用いたがんワクチン療法は、現在、全世界で花盛りの観を呈するようになっております。樹状細胞型ワクチンによって、臨床でガン治療効果をみる多彩な研究が展開できるとなっています。

○ ガン細胞ワクチン

実は前述の現代的ながんワクチンが開発される前から、ガン細胞そのものをワクチンとして使うという考え方がありました。ガン細胞は正常細胞とどこかが違っているならば、それを体内の免疫系が見分けられるはずである、見分けられずにガン組織が大きくなってくるのは体内の免疫系の力が不十分だからだ、それを補ってやればよい、という考え方に立った戦略(図2)のBRM療法などの非特異的な免疫増強方法(31ページ参照)の延長線にあるものです。

「ガン細胞ワクチン」は、患者自身の生きているガン細胞自体に少量の放射線をあて、生きてはいるが増殖能力を破壊した状態にしたガン細胞そのものをワクチンとして注射する方法です。このときの免疫系の強化方法にはいろいろなバリエーションがあります。代表例を二つ挙げますと、

1. ハプテン型ガン細胞ワクチン

免疫学ではオースドックスな抗原性の強化方法として知られているものに、ハプテンの利用があります。ハプテンはタンパクと結合することにより免疫応答を起こす物質で、著名なものにジニトロフェノールがあり、これをガン細胞に直接くっつけて体内に投与、ガン細胞に対する免疫反応を引き出そうとした方法です。MIVAXという名称で米国のAVAX Technologies社で開発されており、メラノーマで有効性が報告されています(J. Clin. Oncol., 15: 2359-2370, 1997)。

2. 遺伝子組換え型ガン細胞ワクチン

初期には、ガン細胞に、インターフェロンやインターロイキン2という免疫刺激性サイトカインを大量に混ぜて注射していましたが、抗ガン効果は期待ほどではありませんでした。そこで、米国のマサチューセッツ工科大学では、免疫刺激力のあるサイトカインを作り出す遺伝子をウイルスに組み込み、それをガン

細胞に感染させて遺伝子導入した遺伝子組換え型ガン細胞ワクチンを開発しました。各種のサイトカイン遺伝子のうち、GM-CSFといわれるサイトカインを作り出す遺伝子が、マウスの実験では最も成績が良かったため、現在その方法がヒトに応用されています。すなわち、ガン細胞の遺伝子改変によって解決しようとしたものです。

この方法は、米国からわが国に持ち込まれ、第一号のガン遺伝子治療研究として、一九九八年一月に東大医科学研究所で腎ガン患者に対して実施されました。華々しい報道合戦がありましたが、腎ガンが肺転移を起こした最末期患者を治療対象にしたためでしょう、六例に適用した結果では期待されたほどの高い治療効果は出ていません(Mol. Ther. 10: 799-816, 2004)。肺ガンなどでは Cell Genesys 社からGVAXという製品名となって開発されています。

第8章

がんワクチンの問題点

がん細胞のどこが異常になったかはほとんどが不明

ガンとは遺伝子の病気で、ガン細胞は遺伝子のどこかが異常になっています。その異常遺伝子が作り出す「異常タンパク」がそのまま「ガン抗原タンパク」となるガンの場合があります。

たとえば慢性骨髄性白血病では、異常となった染色体(フィラデルフィア染色体)上の異常となった遺伝子からできてくる「異常タンパクBCR-ABL」そのものが、細胞分裂を促進するシグナルを担う「ガン抗原タンパク」となります。しかしこれはガン全体から見るとむしろ特殊な例です。ほとんどのガンでは、実はガン細胞のどこが異常になったのかはわからないのです。

たとえて説明しましょう。

細胞分裂せよというシグナルを作り出す正常な遺伝子Aの発現を普段はストップさせ、細胞分裂するなとブレーキをかけている制御遺伝子Bがあると、それが壊れた場合を考えてみます。制御遺伝子BのDNAの塩基配列が変異したため、まともなストップ情報を作れない状態になったとすると、ブレーキが効かなくなります。すると、正常遺伝子Aが開放され、細胞分裂せよというシグナルをどんどん作り出すようになってしまいます。こうなると、細胞は「見かけ上、正常に」どんどん分裂するようになります。

この場合は、本当に正常な細胞の正常遺伝子Aが作り出すシグナルタンパクと、ガン化した細胞の正常遺伝子Aが作り出すシグナルタンパクとは全く同じもので、区別はできません。しかし、質的な差は生じなくとも量的な差は出てきます。ガン細胞では、正常遺伝子Aが作り出す正常シグナルタンパクが「異常に多く」なる、あるいは、制御遺伝子Bが作り出すブレーキタンパクが「異常に少なく」なり、正常遺伝子Aが作り出す正常シグナルタンパクが「相対的に多く」なります。

実は制御遺伝子Bは一種類とは限りません。多数の種類があります。そのため、一個の制御遺伝子が壊れた程度では、細胞は簡単にガン化しません。しかし、複数個の制御遺伝子が壊れた場合はそうはいかず、勝手にどんどん分裂増殖する細胞(見かけ上は正常な、しかし実態はガン化した細胞)が出現することになります。そして、このような細胞では、一つの異常状態が他の異常状態を呼び、それが更に拡大していつて、細胞内部の制御状態ががらりと変わってしまうため、いったいどの遺伝子が異常となったのが本当の原因かはよくわからなくなっているのです。

現在のがんワクチンがかかえる難問

明敏な読者諸氏には、前項の説明と、その前の章の「がんワクチンの種類」、「ガン抗原ペプチドワクチン」の項の説明との間で、おかしなところがあると気がついているに違いありません。特に、『ガン細胞だけに特異的に発現しているならば(高齢者が多いガン患者では精巣と胎盤は問題にならないとしても)、体内の免疫系が「異物」と認識するように無理やり刺激してもかまわないのか』ということでしょう。おかしさを感じるそのロジックを書き出してみますと、

(1) 異常遺伝子が作り出す「異常タンパク」がそのまま「ガン抗原タンパク」になるならば、この「ガン抗原タンパク」(あるいはここから切り出されてできてくる「ガン抗原ペプチド」)は本来体内になかった異常なモノだから、これを「がんワクチン」に仕立て上げて体内の免疫系を刺激して活性化し、その「異物」をかかえる細胞を殺して排除する、というならわかりやすい。丁度、体内に侵入した細菌やウイルスがもぐりこんだ細胞(異常な細胞になっている)を体内の免疫系が見つけ出し、殺して排除するのと同じだからである。

(2) しかし、「本当に正常な細胞の正常遺伝子Aが作り出すシグナルタンパクと、ガン化し

た細胞の正常遺伝子Aが作り出すシグナルタンパクとは全く同じもので、区別はできません」という場合、(仮に増殖シグナルに関与するタンパクが「ガン抗原タンパク」またはそれに由来した「ガン抗原ペプチド」として発見されたとしても)、相対的に異常に多くなっているとはいえ、質的にみると本来は体内にある(精巣と胎盤という組織だけみても正常な組織の正常な細胞の)正常なシグナルタンパクである、ヒトが生まれてこの方、累積すれば大量にあつたはずのものだ、今でも正常細胞には少しはある、それを目標に体内の免疫系が攻撃するようなら正常細胞がやられてしまい、ヒトの体は育たないはずだ、だから体内の免疫系が「質的には正常な」ガン細胞を攻撃するようになるはずがない、

(3) 仮に、体内の免疫系が攻撃するようになるとすれば、自分の体(たとえば精巣の正常細胞、あるいはメラノーマの発生源となったメラニンを作る色素細胞なら皮膚にもある)を自分の免疫系(キラーTリンパ球)が攻撃する「自己免疫病」になるはずだ、正常なシグナルタンパク(またはそれ由来のペプチド)を「無理やり」攻撃目標にするのはかえって危険だ、

というようなことはありませんか。

そのとおり、実はこの(2)、(3)が現在の「がんワクチン」がかかえる難問なのです。同時に、(1)に立脚したがんワクチンは、より一層、超難問といつても過言ではありません。

(2)の場合のように、体内の免疫系は正常細胞を攻撃することをかたくなに拒否するようにはできません。あの手この手を使つても、正常タンパク(またはそれ由来のペプチド)を抗原とする限り、体内の免疫系を活性化できるがんワクチンは簡単にはできません。ネズミを使った動物実験ではごく簡単に免疫系を活性化できるがんワクチン(となるように刺激物を大量添加した)製剤でも、毒性が強すぎてヒトでは使えない、毒性を弱めるように変えるとヒトではさっぱり免疫反応が起きない、という場合がざら

に起こり、(3)のような、体内の免疫系が正常細胞を攻撃する自己免疫病を心配する以前に、研究が頓挫してしまうのです。

第7章で述べた、ガン抗原ペプチドワクチン、ガン抗原タンパクワクチンでは、このCTLを誘導しにくいという問題点を克服するために、本来体内にあるペプチド量に比べたら莫大な量となるペプチドやタンパクをワクチンに含ませたり、同時に投与する免疫刺激剤を変えてみたりするなど工夫しています。

(3)の難問については、実際に、「樹状細胞型ワクチン」の項で述べたように、白斑という自己免疫反応が出ています。しかし、實際上、ガンは直接生命を脅かす疾患ですが、皮膚の白斑程度では日常生活に差し障りは全くなく、重篤な副作用とはいえません。その後も、メラノーマのガン抗原ペプチドを用いて治療した症例では、白斑は頻繁に観察されていますが、リスク・ベネフィット(危険性と利益性)の観点からみて、幸い未だ問題となっておりません。

しかし、今後も大きな問題となる可能性はないとはいえないのはもちろんです。

また、(1)に立脚したがんワクチンの素材となる異常遺伝子が作り出す「異常タンパク」が簡単に見つかるガンの種類は少なく、ほとんどのガン種では異常遺伝子が作り出す「質的に異常なタンパク」が見つかりません(たまたま見つかったとしてもその患者個人のガン細胞だけに限定され、同じガン種の他の患者のガン細胞では見つからないのです)。ブレーキをかけている制御遺伝子Bが壊れた場合に相当するようだ、という例が非常に多いのです。このため、(1)の超難問とは、「質的に異常なタンパクという強力な武器を使ってやつつけられる敵が、患者数でみるとほとんどいない」ため、簡単にワクチンができそうである実際には作れないという状況なのです。

難問への挑戦

ここで、すごすごと引っ込んでしまうほど、世界の最先端の研究者たちはヤワではありません。(2)(3)の難問を解決した(はずだと主張する)“がんワクチン”が多数登場しています。たとえば、古いスタイルのガン細胞ワクチンは、探索研究でつきとめられ同定されたガン抗原だけではなく、ガン細胞であるが故に未知のガン抗原も含むはずと期待できます。また、ガン細胞を溶かした溶解液にも、未知のガン抗原があると期待できます。二〇〇五年四月に開催された米国癌学会では、このような意味で、全ガン抗原を含むと推定される材料をそのまま使用するという戦略が、改めて見直されておりました。古くて新しいがんワクチンというわけです。

ただし、これらには、まだまだ研究途上のものであって、ヒト臨床で「実用レベルに達しているか」と問われれば、材料の安定供給、感染症対策、細胞培養コストの面で問題があり、「？」と答えざるを得ないものも多数あることにご注意願います。

(1)の超難問も(2)の難問もまとめて解決し(3)の難問にも問題はなく、しかもコストも安く、ガンの種類と用法によつては効果が期待できるといふレベルに達しているのが、筆者らが開発した“**自家がんワクチン**”です。以下、自家がんワクチン開発に至るストーリーをぜひお読み下さい。

第9章 養子免疫療法の開発へ

気楽にLAK細胞培養を開始、だが…

一九八五年から理化学研究所で細胞開発銀行の開設準備を行いつつ、私（大野）はいろいろな細胞研究を行っていましたが、一九八七年から、自分の残余の研究者人生をかけた大型研究課題に取り組んでいきました。それがガン治療です。

原点は、第1章に書いたように、一九七四年におふくろを胃ガンで亡くしたことです。開業医である長兄が、お腹の調子が悪いといった母の腹部に触ったときには、肝臓にこぶし大の転移巣があったそうです。当時、胃ガンの抗ガン剤といえば5-FUとマイトマイシン程度しかありません。投与開始後まもなく効いていないとわかり、私は新薬探しにかけずり回りました。その過程で、丸山ワクチンも求めようとはしましたが、当時の収入からすれば非常に高価なものでした。人づてに聴いた新型抗ガン剤（カワラタケ抽出液、クレスチンの原型で、まだ粉末ではなく液体だった時代でした）を都立駒込病院でもらっては、上野から夜行列車に乗って帰省し、枕元に運びました。残念ながら結果的には無効でした。

しかし、抗ガン剤といえれば細胞分裂抑制剤しか知らなかった自分にとって、全く別種の薬があることが新鮮に感じられたものです。

つくば市に落ち着いて、細胞開発銀行を本格稼働させてからも、私はバンキング業務のため培養細胞株のコレクション充実に努めていました。細胞株収集のため国内の多数の研究者にコンタクトしてみますと、新しいヒトガン細胞株を開発しているのは外科系の医師が多く、何かとガン関連の話題に触れることになります。

抗ガン剤については第1章に述べた東大での講義の必要性もあってそこそこ勉強していたものの、

当時はどれをとってもDNA合成阻害剤ばかりだったため、正常細胞も簡単に殺してしまいます。ガン細胞だけを殺し、正常細胞には何も悪さをしないという特異性(第4章の「選択毒性」という目「参照」)は不十分極まりないものでした。原理的に非常に高い選択毒性を期待することは、第4章の「細胞分裂阻害剤」の項で述べたとおり、ほとんど不可能なのです。

そこで、当時でも、手術・放射線・抗ガン剤に続いて、第四のガン治療法になるかもしれないと目されていたながら、丸山ワクチンなどの先行イメージのため、怪しげなるものだと信じこまれていたガン免疫療法に取り組むことにしたのです。誰も信用しない怪しげなるものにこそ宝の山は隠れているかもしれないと考えて、あえて荒唐無稽とされていた領域に踏み込んだという次第です。

当時の私にとつては、細胞開発銀行というお堅い義務的業務が基本にあるため、定年までクビになる心配はありません。また、他の研究専任職のように、政府の科学研究費をあてこんで確実に研究成果を出さねばならないと毎年プレッシャーがかかる立場でもありませんでしたから、研究の出だしは気楽なものでした。

最初は、極東製薬工業(株)から出向してきてもらった佐々木哲二君と二人で、無血清培養用RHAM₂培地を開発しつつ、ヒトLAK(Lymphokine-activated killer)細胞の大量培養に取り組みました。これは、患者のリンパ球をいったん体外で培養し活性化してから体内に戻すため、一般には養子免疫療法といわれるものの一種、LAK療法につながります。栄養豊富な基礎培地(細胞開発銀行で培養する気難しいヒトガン細胞用の培地を流用すればいい)に、少しの血清とIL-2さえ加えれば、ヒトリンパ球は簡単に増えます。リンパ球には必須のサイトカインであるIL-2は「金よりも高い」試薬で、非常に高価なものです。それも、病院で使用する見込みがない使用期限切れのIL-2をもらつてきて済ませてしまいましたが。

しかし、文献どおりにヒトLAK細胞の大量培養に成功したのも束の間、当のLAK療法の開発

者である米国国立ガン研究所のローゼンバーグ自身が出した論文(N. Engl. J. Med., 316: 889-897, 1987)をみて、あつという間に当方の研究目標を見失ってしまったのです。そこには、一〇八名の末期ガン患者で試した結果、華々しい発表を行った前報よりも明らかに低い治療成績が書いてありました。がっかりさせる臨床成績で、LAK療法は実は期待できないことを開発者本人がさらけ出してしまったのです。

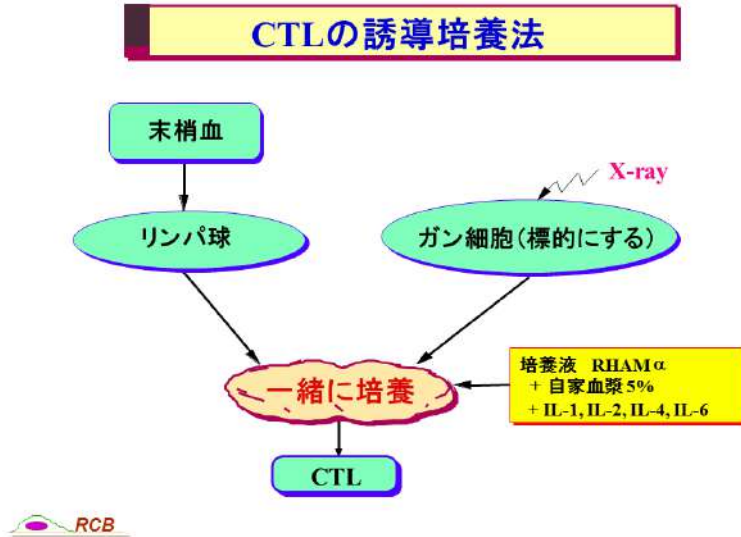
ヒトCTLの誘導培養法開発

さて困つたな、と思つている時期に理研の研究室に到来してくれたのが、白岩浩志先生でした。細胞開発銀行におけるキラー細胞培養の最初の論文を書いた筑波大泌尿器科・河合弘二先生の後輩です。白岩先生は、国立がんセンターで開発したanti-CD3活性化法をもたらしてくれました。この方法では、IL-2のみを培地に添加する場合と違って、ヒトリンパ球は爆発的に増えます。しかし、ガン細胞に対するキラー活性をみてみると、リンパ球が増えるにつれて活性は急速に減少してしまいます。後でわかつたことですが、この方法では、キラーTリンパ球も増えますが、キラー活性のないTリンパ球もそれ以上に増え、一定の細胞数あたりのキラー活性は激減するのです。全体の総量としてキラー活性を増やすためには、大量培養を延々と続けていくしかありません。それにつれて培養コストは急上昇していきます。

さすがにこれには頭をかかえました。仕方がなく文献を漁つた結果、当時、マウスでは成功しているがヒトでは増殖培養不可能とされている細胞傷害性Tリンパ球(CTL)の体外誘導培養に挑戦するしかないと決意しました。しかし、この研究は一年間全く進まない状態でした。

それを解決してくれたのが、劉書欽さん(現、カナダ在住)でした。ポストドクトラルフェロー(博士

図5



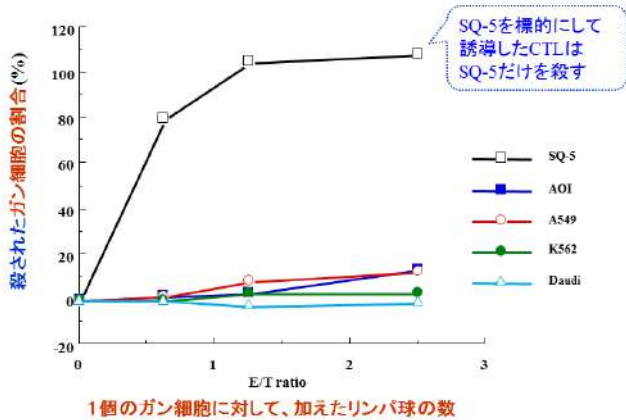
研究員、通称ポスドク)として工業技術院から理研に移ってきた方です。彼は中国では累積すれば競争率が一万倍以上にもなる国費留学生試験をくぐり抜けて京都大学大学院で博士号を取得した逸材です。私が日本癌学会で聞きつけてきた九州大学・渡辺研・中島らによるサイトカインカクテル(IL-1, 12, 14, 16)を応用して、たちまちにして日本人の肺ガン細胞株SQ-5*に対する他家CTLの誘導培養に成功し、突破口を開いてくれたのです(図5、図6参照)。

CTLの殺し方の特徴は、誘導培養の際にターゲット(標的)にしたガン細胞SQ-5だけを特異的に殺し、同じような細胞でも標的にしなかった他のガン細胞には、全く知らん顔をして殺さない、という非常にシャープな標的特異性があることです(図6)。

(注) *二〇〇五年になって、この細胞株は、原

図6

癌細胞株 SQ-5に対するCTL



開発者から細胞開発銀行が寄託を受けた時点ですでにアメリカ人由来のE1A⁺細胞という子宮頸部がん細胞の間違ったことがDNA鑑定で判明した。幸い、非常にシャープな標的特異性を示しているという図6の実験の結論に変わりはないが、厳密に規定された研究材料を使用しているはずの先端研究でも、長らく間違いに気がつかないことがあることを示している。

これを見てもすぐに術後脳腫瘍の断片を材料にして患者自身の末梢血から自家CTLの誘導培養を試みました。

この当時は、マウスCTLの誘導培養のためには、移植可能ながん細胞を使ってあらかじめ体内で感作しておき、そのマウスの脾臓細胞を取り出して、体外でもう一度同じがん細胞を使って感作しつつ培養するという手法がとられていました。そこまですれば脾臓細胞中のマウスCTLのキラー活性が体外培養系で

測定できません。しかし、ガン患者の末梢血からヒトCTLを誘導培養するのは実際上不可能とされてきました。前述の九州大・中島らは患者のガン組織に所属するリンパ節のリンパ球(体内でガン細胞にすでに感作されているはず)でなければCTL誘導培養は困難と考えていましたが、われわれの方法では患者末梢血からでも比較的簡単にヒトCTLが誘導培養できてしまったのです(これも後でわかったことですが、意外にもキーポイントは佐々木君と作ったRHAM₂培地でした)。

翌年の癌学会でヒトCTLの誘導培養に成功したと発表しても、座長を始め会場の反応は極めて冷ややかで、誰も信じてはいないという風でした。その翌年になつても、腫瘍免疫学分野では有名な大学教授が、まじめな顔で、「えっ、ヒトのCTLは培養できないでしょ！」と私の面前で言ったほどでした。

臨床研究には障害が

これらの研究結果を受けて、勇躍、臨床で脳腫瘍患者を自家CTLで治療してみようということになったのは、一九九四年から一九九五年にかけてでした。ところが、これが簡単ではありません。なにしろ丁度具合よく、このCTL療法を適用できるような患者はいつでもいるわけではないのです。なんとか頼み込んでいただいた腫瘍組織からは、脳腫瘍細胞が簡単に初代培養できるようにみえても、CTL誘導のために必要な量まで増えない、という悶々の日々を送ることになりました。これではならじとあれこれ考えてはいたのですが、そうそう良い知恵は浮かびません。

理論的に可能なら実験で証明してみよ

そんなある日、「ホルマリン固定したガン細胞を標的にしても、CTLは誘導できるのではないでしょうか」という話が劉さんから飛び出しました。廊下で立ち話をしていたときです。

抗体を用いる免疫染色法でガン細胞を染め出すとき、ガン細胞の抗原が溶け出してなくなってしまうように、いろいろな方法で固定します。その一つにホルマリン固定法があります。抗体分子が固定ガン細胞の表面抗原を特異的に認識できるなら、CTL表面の分子（T細胞受容体、分子的には抗体とよく似ている）も同じように相手を認識できるかもしれません。

実は彼は、誘導培養しておいたCTLをさらに増やすのに必要な標的ガン細胞を、実験のために毎回準備するのが面倒で、標的細胞を一斉に前培養しておいて、それをホルマリンで殺して固定しておき、安定な形状に固めた標的細胞でCTLを増殖させようとしていたのです。

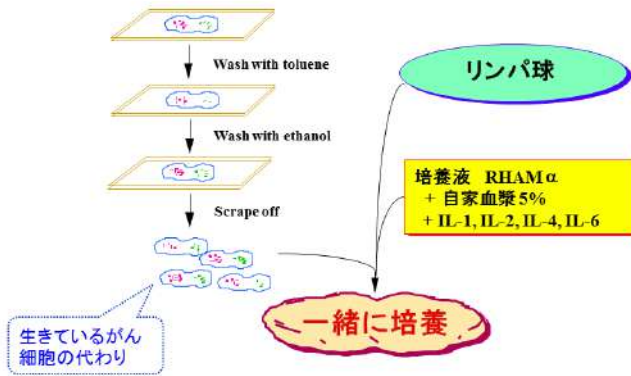
そこで、私は「それができるなら、病理切片でも標的細胞代わりになるはずだ。染色していないガン組織の病理切片をもらってきて、脱パラフィン処理すれば、ホルマリン固定した培養ガン細胞と同じになるはずだ。ぜひやってみてくれ。ターゲット（標的）のガン細胞を長時間かけて培養する必要がなくなるかもしれない」といったのです。

体外でガン細胞をターゲットにしてCTLの誘導培養をしたり、さらに増殖させたりするときは、ターゲットとする生きているガン細胞を実験のたびにあらかじめ培養し、細胞数を適切な数にあわせて準備しなければなりません。ガン細胞も生き物ですから、毎回同じように均一にどの培養皿にまいたとしても、全く同じように増えてくれるわけではなく、微妙な差が出ます。その上、ガン細胞がそれ以上勝手に増えないように、X線を照射して増殖能力がない半殺し状態しておく必要があります。

劉さんはこれが面倒と、一度に大量にガン細胞を培養し、各培養皿に均一にわけ、うまく条件が揃った培養皿のガン細胞を、一斉にホルマリンで固定し冷蔵庫に保存しておいて、別に誘導培養しておいたCTLの増殖維持のため、標的細胞がわりに使用しはじめていたのがきっかけでした。CTLの増殖維持が

図7

ホルマリン固定パラフィン包埋病理切片でもCTLを誘導培養できるはず



できるほどなら、CTLの前駆細胞がいる血中のリンパ球から、最初からCTLを誘導培養できるはずだというわけです。

ガンの確定診断は病理検査で行います。病理検査では、摘出したガン組織が溶け出さないようにホルマリンに漬けて、生きている細胞を殺して固めた後、パラフィン(蠟)に埋め込んで、非常に薄い切片に切つてから、スライドガラスにのせ、パラフィンをキシレンなどの有機溶媒で溶かしてから、さまざまな色の染色剤で染め、どんなガン細胞があるかを判定します。

私が出した課題は、ホルマリン固定したガン細胞を標的細胞としてCTLが誘導培養できるはずだというなら、培養皿にパラパラとまいて培養したガン細胞よりも、ホルマリン固定したガン細胞がはるかに緻密に大量に埋まつているガン組織切片を標的ガン細胞の代わりにしてもCTLの誘導培養は可能なはず、すなわち、ガンの手術があれば必ず作られる病理切片にある固定ガン細胞でも(パ

ラフィンを溶かして除去すれば)、CTL誘導の標的細胞代わりとなるはずだから、それを実験で証明してみなさい、というものでした(図7参照)。

「できました」「えっ、ホントに!」

劉さんは非常に優秀なポスドクでした。課題を出してから何週間もしないうちに、病理切片上でCTL誘導ができました、と何気なく言ってきました。

「えっ、ホントに!」と驚いてよくデータを検討してみても気がついたのは、そのCTL誘導は、健康人の末梢血リンパ球を使つて、ガン組織病理切片を標的細胞の代わりにしてCTLを誘導したものだということでした。

「これじゃ、ガン患者さんにとってみれば他人のCTLが誘導できたことになる、他人のCTLは患者さんのどんな抗原を認識して攻撃するかわからない。患者さんの正常細胞の抗原を認識するかもしれないから、場合によっては危険だ。そのCTLは患者さんの残存しているガンの治療には使えない。だから、今度は患者さん本人の末梢血リンパ球を使つて、本人のガン病理切片上でCTLを誘導し、それが確かに患者さん本人の生きているガン細胞を殺すことを示しなさい」という、はるかに高度な難題をぶつけてみました。

なぜ高度な難題か説明しましょう。この場合、末梢血リンパ球もガン細胞も患者本人由来です。つまり、“自家”というわけです。これが他人のもの“他家”ならば、まず間違いなく細胞表面にあつて、一人ひとりで遺伝子構造から異なるMHC(主要組織適合性抗原)タンパク群がどこかで違っているため、相手方のガン細胞にあつて自分の末梢血リンパ球にはない異なるMHCタンパクそのものが異物として認識され、容易にCTLに認識される抗原となります。まして健康人の末梢血リンパ球を使っていますから

(体内にガン細胞がいたことはない)、ガン細胞がガン抗原を持つていれば、それも容易にCTLに認識され、比較的簡単にCTLの誘導培養が可能となるのです。

しかし“自家”であればMHCタンパク群は絶対に同じです。同じ体内に由来する末梢血リンパ球は、当たり前ですが自分の正常細胞は攻撃しません。しかも、ガン細胞も攻撃はしないはずですが、もし簡単に攻撃するようになっていけば、同じ体内でガンそのものが育つはずがありません。ガン組織として大きくなる前にガン細胞が全部殺され除去されているはずだからです。従つて、“自家”では、ガン細胞が発現しているはずのガン抗原も簡単には認識できない状態にあると考えられます。

さらに、この実験では、患者本人の生きているガン細胞を入手しなければなりません。病理切片を用いて誘導したCTLが、確かに元の生きているガン細胞を殺すことを証明するために必要です。つまりこの実験は、ガン患者さんの末梢血(リンパ球調製用)、ガン手術後に作られる病理切片、患者の生きている培養ガン細胞という三拍子が揃わないとできません。また、新鮮な末梢血を得るためにはガン患者がまだ生きていて、しかも今回の研究のために協力的であることが必須です。これほどの条件が揃うことは、巨大な大学病院でも滅多にありません。私は筑波大学病院の先生方を口説き落とすのに大変苦労しましたが、なんとか、一人のガン患者から末梢血、ガン病理切片、培養ガン細胞の3者を取り揃えることができました。

苦労して実験材料を三拍子揃えた結果は大成功でした。その患者の末梢血から、固定したガン病理切片を標的ガン細胞代わりとして誘導したCTLも、患者本人の生きているガン細胞を標的細胞として誘導したCTLも、全く同じように患者本人の生きているガン細胞そのものを殺したのです。

大型論文

われわれの貴重な大型論文(Nature Medicine, 1: 267-271, 1995)が誕生したのは、前に述べた廊下の立ち話がきっかけに始まった結果でした。この論文は、ガン組織の病理切片上で患者の“自家CTL”を誘導培養できることを述べたものです。当初 Nature に投稿したら、編集長から、内容は面白いが今度 Nature Medicine という姉妹誌を作るからそちらに出してくれとの連絡がきました。Nature の推薦付きだったため、今思えば実に簡単に受理されました。論文原稿の審査にあたっては二人の覆面レフリーが審査にあたるのがこの世界の慣例ですが、たまたま一人のレフリーが専門分野ではないと断ったため、担当編集者が自ら原稿を読んだ上、一人のレフリーの審査でも良いと断を下したためです。しかし、できたばかりの雑誌の volume 1 では、印刷ミスが多くなりやすいものです。当方の論文でも出来上がった誌面を見ると大事な図が一つ抜けていました。そこで編集長にねじ込んで後日特別に erratum (訂正記事)を乗せてもらいました。

出版されたとき、私の上司に到着したばかりの誌面を見せたら、「あれは全部 Article ばかりの雑誌じゃないか、新しい雑誌は狙い目だな。」と茶化されました。Article とは短い Letter と違って本格的な長論文のことで、投稿原稿からは滅多に採用されないので。しかし、結果的にこの論文は世界中の同じ分野の研究者を驚かせたらしく、米国から来た来客にうらやましい論文だと持ち上げられたり、日本の学会では「ホント?」と疑われたりしました(二〇〇二年の日本癌学会で関連する演題を発表したときは、「私もあの論文を読ませていただきましたが・・・」という前置きつきの質問まで出て、こちらが恐縮したほどです)。

ところが好事魔多しです。宝酒造(現、タカラバイオ)がこのCTL誘導培養技術に興味を持ってアプローチしてきたのを機会に、誘導培養できたCTLを渡したところ、まもなく、「先生、あのCTLはガン患者ご自身の自家由来ではなく、他人のもんです。」といつてきました。私は青くなりました。研究者の世界では、(意図的でないとしても)嘘つき論文は研究者生命を永久に失うことを意味します。急

いで自分の手で調べなみると、確かに誘導したCTLと標的ガン細胞のMHCKクラスーの種類が違います。同一人由来ではありません。使用した患者血液がどこかで取り違えられたとしか考えられません。劉さんは「絶対大丈夫、間違つたはずはない」とのこと。患者血液をもらってから論文化するまでに時間がたちすぎていて究明する手段はありません。ともかくあわててNature Medicineの編集長に詫言状を書き、間違っていた、というアナウンスのため印刷スペースをくれと頼み込みました。こんな正直者は珍しいらしく、もちろんOKとの返事をすぐにもらい、半ページのcorrigendumを出してもらいました。

このまま放置したのでは、私の研究者生命はじり貧死します。名誉挽回のため、劉さんと二人で必死に次のチャンスを探し、一年かけてようやく腎ガンと婦人科ガンで間違いなく患者本人のガン組織の病理切片と生きているガン細胞に対して、ともに自家CTLが誘導できるという確実なデータを出し、もう一度論文を書いてNature Medicineに投稿しました。

幸い、今度も編集長は喜んですぐに返信をくれました。学術雑誌としても、間違つた論文を掲載したのは恥で、名誉挽回できるからです。論文は受理され(ただし極端に短いLetter形式に圧縮するという条件で)、たった二ページのカラーコラム内のLetter形式論文となりました。

これで私は、その筋の研究者世界では、投稿論文を掲載してもらうには最難関だといわれる審査の厳しい学術雑誌の一つに、たった一つの話題でなんと四回も記事を載せたことになったのです。

実はこのストーリーが本書のプロローグ冒頭の会話の下敷きになっております。

ガンの養子免疫療法―最初の症例

さて、細胞開発銀行の業務と、培養細胞を生かすための動物実験代替法研究を進める一方で、私は自家CTLによるガンの養子免疫療法を実施する機会をうかがっていました。劉さんの研究成果によ

り、ヒト他家CTLは安定的に誘導できるようになっていましたが、自家CTLの誘導培養は、Nature Medicine に発表したものの、やはり生のガン細胞を標的にした場合に比べれば、成功率は低く、まだまだ難しいままでした。そこで生のガン細胞も同時に使用できる患者が出現するのを待っていたのです。

一九九五年も押し詰まったある日、坪井先生(本書の共著者)から連絡がありました。「もはや既存の治療法では完全にあきらめた再発脳腫瘍患者がいる、何か新しい治療法はないか」、という相談でした。実はこの患者の脳腫瘍細胞は、最初の手術の際、一度細胞開発銀行で初代培養を手がけており、悪性度が高い細胞にしては、体外ではなかなか増えない難物でした。しかし、劉さんが「年末年始にかけてもう一度初代培養を試みます」といいます。年が明けてしばらくしてから、「なんとか増えそうだ、CTLも誘導できるだろう」と言い出した頃、患者の命はあとわずかしかなかったらしく、もかくCTLを投与してみたい、と筑波大学病院から連絡がありました。そこで、急速、自家CTLの誘導を開始し、三週間後に第一回目の投与にこぎ着けたのですが、注射できそうな細胞数は10⁶個のオーダーしかないという状態でした。しかもそのときの診断では、患者の命はあと一週間程度だろう、呼吸も荒くて意識ももうない、助かる見込みはないということでした。

そこで、私は、「10⁶個程度しかないのだからとうてい効きはすまいが、ここまで来たのなら万一のことがあっても患者さんにも医師にも恨まれることはあるまい、万々が一、自分たちが培養した細胞を患者さんに注射することによつて患者さんが即座に死亡するような事件が発生したら、自分が責任をとって辞職すれば他に波及するまい」と腹をくくって投与を決断しました。

その当時は理研に倫理委員会はありません。筑波大学病院でも、従前に医の倫理委員会を通過しているリンパ球養子免疫療法(スタートはLAK療法)の延長線で今回のCTL療法はリンパ球養子免疫療法の一環としてカバーできるから改めて倫理委員会にかける必要はない、という解釈のもとで、培養自家CTLは初めて臨床で投与されることになったのです。もちろん、患者のご家族によく説明し、ご了承

解を得てのことです。

投与は、患者の脳内にチューブを通して直接培養細胞を送り込む方法です。いささかでも感染源となる細菌が入れば、あつという間に患者は死ぬ可能性があります。そこで、細菌検査も慎重に行い、恐る恐る患者の培養リンパ細胞を筑波大学に送り出しました。(注:この当時は、まだ培養細胞に関する薬事法の適用範囲について公式見解が示されておらず、患者リンパ球の注入は自家輸血の範囲内と解釈されていました。)

一週間後だったと思います。筑波大の方でどうも効いているようだ、と言いだしました。その後、坪井先生から連絡があり、MRI画像を持って行くから見て欲しいといいます。正直言えば、当方はMRI画像の読み方も知りません。なんとかわかるだろうと気楽に構えて返事を出しました。その結果が、本書のプロローグ冒頭のシーンとなったのです。

もう一度、[図1\(3ページ参照\)](#)をご覧ください。最初に見せられたCTL投与前の患者の脳の画像([図1の左側](#))は、素人目で見ても、もはやいかんともしがたい状態です。脳腫瘍(図中の目玉の下側の白い部分)の面積が大きく、脳の半分以上が侵されています。ここまでくると生きているのが不思議なほどで、ヒトとしての脳機能が残っているととても思えなかつたものです。

しかし、その次の画像([図1の右側](#))を見たとき、その場に居合わせた全員が息を飲んでしまいました。脳内の白地がどっと減っています。ムラになつては残っていますが、スカスカになっているではありません。脳腫瘍組織そのものが小さくなっているのは間違いありません。

そしてもっと驚いたのは、そのMRI画像はCTL投与二日後に撮影されたものだと言ったことでした。CTL投与前の画像というのが二日よりずっと前である白さです([図1の左側](#))。まして投与当日にはもっと大きくなつていた可能性があります。もちろん最末期で他の治療はすべてあきらめた後ですから、私たちが培養したCTLによって、なんらかの効果をもたらしたと考えることに、居合わせた全員が不自然

さを感じませんでした。

しかし、その場でしばらくして気がついたのは、たった10⁶個レベルのリンパ球数で、どんなに少なく見積つても10⁶個を超える脳腫瘍細胞が残っているとしか思えない組織を、どうして一挙に殺せたのだろうか、不思議に思いました。そして私は、あの問いを発したのです。

「先生、もしかして患者さんを間違えていませんか」。

最初の Nature Medicine に発表した論文で、患者取り違えのミスをし懲りていたとはいえ、失礼千萬元の質問に、坪井先生は「いえ、そんなことはありません。確かです。」と冷静に答えてくれました。そして全員が気付いたのです、「自分たちはものすごくラッキーだった」と。

筑波大学の先生たちが帰った後で、こっそり劉さんが私の耳元でささやきました。

「先生、実はあのターゲットの腫瘍細胞は増えにくくて仕方がないので、ホルマリンで固定しました。そうすれば、簡単にはなくならないと思ったからです。」

寝耳に水とはこのことでしょうか、期せずして病理切片上のCTL誘導と同じことを第一例の患者細胞で行っていたのです。ホルマリン固定したガン細胞をCTL誘導培養の標的にする方が、生のガン細胞をCTL誘導培養の標的にするよりも、成功確率は低いのです。

ガンの養子免疫療法―それいけどんどん？

最初の症例の成功で、ガンの養子免疫療法には一挙に弾みがつきました。特に神経膠腫に分類され

る脳腫瘍で、一度手術した後に再発した場合は、従来の治療法では何をしても効きません。こうして治療をあきらめた患者に培養した自家CTLを次々に投与していきましました。また、他の診療科にも呼びかけ、適用患者がいればCTL誘導培養に協力すると宣言していきましました。

早速興味を示してくれたのは筑波大学消化器外科の轟健先生でした。先生は胆道ガンの手術と術中放射線照射が専門で、その世界では高い実績で知られています。

盲腸由来腺ガンと思われる症例がありました。どろりとした濃い粘液状腹水が貯まった患者で、一度手術後に再発したのを、さらに手術を追加して丁寧ガン組織を除去、腹腔内にマイトマイシンをスプレーしたという症例です。やはり常識的にはあと数ヶ月の命で助かる見込みはありません。ガン細胞を粘液から洗い出してなんとか培養、それを使って本人のCTLを抹消血リンパ球から誘導培養し、直接腹腔内に投与しました。

それから二年経つても再々発はありませんでした。本当のところ、術後の抗ガン剤スプレーが効いたのか、自家CTLが効いたのかはわかりません。しかし一般的に術後の抗ガン剤スプレーはそのときの一瞬しか効果がないということは周知の事実です。

消化器ガンに比べて腎ガンの最初の症例も、CTL療法を施行したわれわれが驚いた症例でした。河合弘二先生の担当で、患者は腎ガンが発生した片方の腎臓を摘出したものの、リンパ節に転移していてお腹が痛くて歩けないという方です。腎ガンは放射線も抗ガン剤もほとんど効きません。この方も従来の治療法はあきらめておりました。CT画像を見せてもらったら、大動脈周囲の複数のリンパ節がポコポコ腫れ上がっています。これではお腹が痛いはずですよ。

しかし、期待していた当初三回のCTL投与（一コース）後の効果はさほどではなく、河合先生は「効いていませんねえ」ということでした。しかし、三ヶ月過ぎてから先生の口調ががらりと変わりました。「リンパ節の腫大が止まったように見えるから、もう一度やりましょう」と連絡がありました。

この患者の腎ガン細胞は体外培養では良く増え、標的細胞数に不安はありませんでしたので、末梢血をもらっては繰り返し返してCTLを誘導培養し投与しました。半年過ぎてからははつきりとリンパ節の腫脹は縮小しはじめ、やがて小さいまま休止状態となりました。この治療の間に患者は温泉旅行に何回も出かけるほどすっかり元気を回復しています。泌尿器科の赤座英之教授は、腎ガン患者は多数診てきたが、これほど治療が有効だった転移腎ガン症例は今までに経験がないと、この結果を非常に喜んでくれました。

しかし、その後の腎ガン転移症例のCTL療法は必ずしも成功しませんでした。未知の条件がまだ多数あるに違いなく、また、治療成功後の再々発も問題です。脳腫瘍でも、一時的には完治しように見えた症例でも、二年後に再々発をきたして結局は亡くなるというパターンを経験しました。どう考えても、大きなガン組織には攻撃対象として誘導したCTLには認識されない種類のガン細胞が潜んでいて、それがエスケープクローンとして増殖を続け、新たなガン組織を作つてくるとしか思えないのです。

ガンの養子免疫療法ーNK誘導編

エスケープクローン対策として私はナチニラルキラー(NK)細胞を利用することを考えていました。NKはCTLでは攻撃できないタイプのガン細胞(MHC分子を発現しないようになった細胞)も殺せるからです。

実は養子免疫療法のきっかけとなったLAK細胞には、活性化されたNK細胞が混入しています。しかし、LAK療法自体、開発者のローゼンバーグが結局は望みなしとしていたため、NK療法も日本では開発が中止されてきました。しかし、われわれは、脳腫瘍のCTL療法の経験から、脳内部という限定された空間ならば、しかもNK細胞を直接脳内に注入すれば、CTLの攻撃を逃れた腫瘍細胞を殺せる

はずだと考えていました。

そのためには大量の自家NK細胞が必要です。そこで、ヒトNK細胞を選択的に末梢血リンパ球から増殖させることができる、NK好みの標的細胞の探索を始めました。理研・細胞開発銀行には、多数のヒト癌細胞株が寄託されていますから、このスクリーニングには絶対有利に働くといい見込みがあったためです。

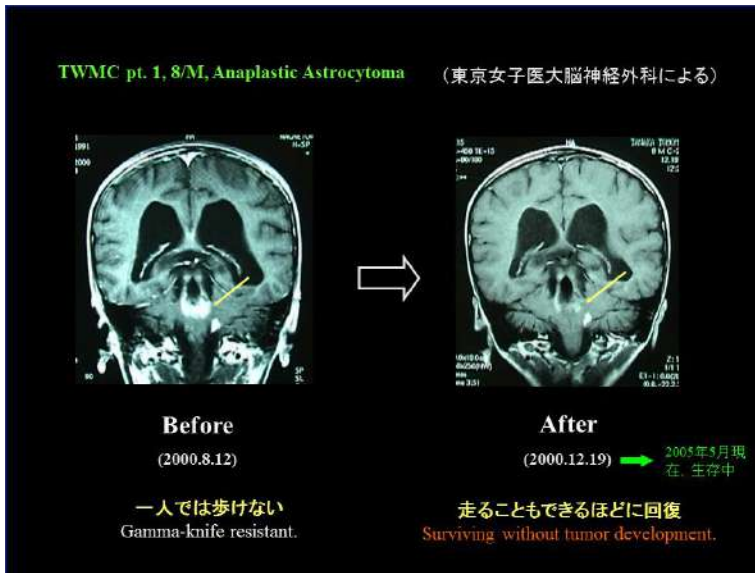
スクリーニング対象株数が大量にあるため、この担当の人材（東京医科歯科大・渡辺哲君）を補強し、まるまる一年かけてヒトガン細胞群から選び出したのが、ウイルムス腫瘍細胞株の一つでした。この細胞株を攻撃練習台にしてヒト抹消血リンパ球を刺激してやれば、その中からNK細胞だけが大量に増えてきます。

NK細胞療法の臨床適用のチャンスはすぐに訪れました。脳腫瘍の場合のCTL療法完治（のはず）だった患者さんが突然倒れ、再々発と診断されたのです。この症例ではもはやこれ以上のCTL療法は無効です。もちろん従来の手術・放射線・抗ガン剤はとっくの昔にあきらめていますから、NK療法を施行する以外の選択肢はない症例でした。結果は、これも非常に運よく、劇的に効きました。完治ではないが画像上のサイズが半分以下になる部分治癒となったのです。最後の最後はNK療法でも抵抗しきれず、患者さんは亡くなったものの、それまでの二年間はCTL療法とNK療法の連携プレーによって得た延命効果であったのではないかと推察しています。

自信を深めた私は、それまでに毎月開催していた身内だけのCTL療法検討会に参加しはじめたばかりの東京女子医科大学脳神経外科グループに、脳腫瘍患者にNK療法を試みることを提案しました。

東京女子医大の最初の症例は、従来型のあらゆる手を尽くしきった後の、もはや寝たきりになってしまった脳腫瘍患者でしたが、幾分かは脳腫瘍組織の境界線がぼやける程度のみならずかな効果を示し、望みをつないでくれました。そして次の患者では、これも脳腫瘍の治療法を求めて転院を繰り返していた

図8 NK療法の成功例



八歳の男児でしたが、脳中心部の腫瘍がはつきりと縮小し、一人では歩けなかった状態から、二〇〇〇年の秋には学校で体育の授業に参加できる状態になり、やがて走ることもできるほどの状態になって、そして二〇〇五年四月現在も続いているということです(図8参照)。

この成果を受けて、私たちは、今度は脳腫瘍のNK細胞療法に夢中になりました。それこそ、それいけどんどん、の気分です。ところがまもなく、今度は別種の大問題にぶつかってしまったのです。

コストの壁

患者自身のCTLやNKという、生きている免疫細胞を用い、それらを体外で増殖させ、体内に戻す養子免疫療法には、一挙に大量の活性化したキラー細胞を体内に送り込めるという利点の一方で、多くの問題点があります。

第一に、なんとといっても、もともと体内で生きている細胞を体外に取り出して人工的な環境下で増やすという培養操作そのものが、非常に煩雑なものです。

体内の環境以上に栄養豊富な培養液を準備し、その中で免疫細胞を増やすためには、完全に無菌的な操作を行わなければなりません。空気中から入り込む雑菌は、栄養豊富な培養液中では、免疫細胞が増えるスピードよりもはるかに高速で大量に増えてしまうからです。それを体内に戻すのは、人体にとって危険きわまりなく、もつてのほかです。

完全に無菌的な操作を保証するためには、大型の無菌室、さらにその中に設置されたクリーンベンチ、体温温度に細胞培養容器を保てるインキュベーター、これらに付随する制御機器類、培養した細胞を収集するための遠心器、またはその類似の装置等々が必要です。またその中に出入りする作業員も完全無菌を保証できる身づくろいでなければならず、完全に滅菌された作業衣にすっぽりとくるまれた状態で培養操作を行わなければなりません。

そのため、このような装置は最小単位を設置するだけでも全体で三、四千万円のコストがかかり、それを無菌状態で維持しランニングするためにも年間一千万円規模のコストがかかります。まして、一度に数十人分の患者細胞の培養を行おうとすれば、数億円規模の大規模投資と巨額の年間維持費を必要とします。

しかも、患者一人ひとりの細胞は、たとえ均一なNK細胞といえども、増え方に個性があり、微妙な差が日々発生します。どうしても、全自動化は難しく、常に人手による世話がある生き物そのものです。

未熟なNK細胞やLAK細胞などの浮遊性細胞を、大きなプラスチックバッグで大雑把に増殖培養するだけならば比較的簡単ですが、成熟した完全活性化状態にあるNK細胞などは、ほとんど付着性細胞の性状を示します。そのため、付着できる足場となる培養表面(硬いプラスチック表面など)を与えて

やらねばならず、その増殖培養は煩雑で高度の培養操作技術を持つ人でないと、非常に難しくなります。まして、殺すべき標的となるガン細胞の共存培養を要するCTLともなれば、自らは浮遊性細胞でも、標的となる患者自身のガン細胞（これを十分に増やすのも大変面倒）のほとんどが付着性細胞であるだけに、浮遊性を維持しつつ標的細胞に付着できる環境を整えて培養し続けなければならず、NK細胞よりはるかに世話がやける生き物です。

私が勤務していた理研・細胞開発銀行でルーチンに細胞培養を担うテクニシャンは、皆、一流の細胞培養技術者です。実際、一流と言えるようになるまで最低二〜三年の時間をかけて訓練を積ませていた人材ばかりです。手先が器用な日本人らしく、細々した操作が得意な女性陣です。彼女らがいてくれたからこそ、バンキング業務のかたわらに、臨床研究のため面倒なリンパ球培養をお願いしても難なくこなしてくれておりました。特に治療用ヒトリンパ球培養となれば、手抜きは絶対に許されせんから神経を使います。そのためもあって、治療患者数はむやみに増やせない状態でした。患者への培養リンパ球投与が週一回であれば、細胞開発銀行の本来のバンキング業務も同時に可能でしたが、週二回となれば残業してなんとかできるぎりぎり、週三回投与ともなると本業のバンキング業務はストップしてしまうほどです。後日、三人・一チームで二チーム体制としてみましたが、ほとんど思うように投与患者数は増やせませんでした。

それだけ細胞培養というものは丁寧に行えば手間がかかります。養子免疫療法とは、巨額の装置産業であると同時に、高度の技術を備えるマンパワーを大量に必要とする労働集約型産業となってしまうため、どうしても高コストとなるのが避けられません。そのため、患者自身のリンパ球を体外で培養活性化し体内に戻すだけの治療法でも、一人の患者あたり一千万円オーダーの費用を要求する民間クリニックさえあります。

私共の経験（一九九七〜二〇〇三年の間に実施）でも、純粹の臨床研究であったため治療費を患者

に請求したことはありませんが、原価の試算をしたところ、CTLの場合では患者自身の標的ガン細胞が容易に入手できたとしても、100個の患者自家CTLを投与するためには、一回の注射あたり1200〜150万円、患者自家NK細胞の場合では100個の細胞を投与するのに一回80万円もの費用がかかる計算となりました。未熟なNK細胞やLAK細胞などの浮遊性細胞を、大きなプラスチックバッグで増殖培養するだけという、非常に培養操作を単純化した民間クリニックにおける場合でも、一回の投与あたり20万円、六回を1コースとして、それを何コースか繰り返すため、結果的には数百万円もの費用がかかります。

もし一人の患者についてCTLとNKの両方の治療を行えば、家一軒分の治療費がかかるというのは、あなたがち誇張ではないのです。すなわち、生きている免疫細胞を用いる養子免疫療法とは、常に患者が列を作って待機している程の高い事業回転率を維持しないとやっていけない事業です。

私共がぶつかったのは、まさに「コストの壁」、潤沢に使える理研・細胞開発銀行の研究費でさえもまかないきれない限界でした。

第10章

“自家がんワクチン”ができた

発想の大転換

生きている細胞を用いる養子免疫療法で「コストの壁」にぶつかった私共は、コストダウンの方法を種々考え出してみましたが、体外で細胞を培養するというステップが必要な限り、無菌状態で維持しランニングするため、高額な培養施設の維持がどうしても必要となります。

さんさん考えあぐねたあげく、それまで二〇年間も細胞培養を専門としていた私が出した結論は、「細胞培養はしない、体内で細胞培養と同じようになる条件を探し出すべきだ」

というものでした。つまり、体外で人工的な培養状態でリンパ球を刺激しCTLに誘導し無理を重ねて増殖させるのではなく、この過程を人間の『体内』でさせてしまおう、そのためには培養という自分の専門は捨ててもいい、細胞培養学者であることを辞めてもいい、まさに背水の陣という感覚でした。

細胞性免疫反応は、もともと体内で起こっています。養子免疫療法では、それを体外で抗原刺激を加え、超微量でも強烈な増殖刺激性を持つサイトカインを加えて細胞を無理やり増殖させ、体内に戻しています。この過程を最初から最後まで体内で済ませてしまうことができれば、高額な培養施設も高度の培養技術も全く不要となります。

これはまぎれもなく、抗原を外から与え体内で免疫反応を誘導する“ワクチン”の考え方そのものです。この発想の大転換から、私は“がんワクチン”の研究に入り込むことになりました。一九九七年でした。

生きている細胞を含まない

問 「生きている細胞をガン免疫療法に使用すると、培養が煩雑で管理が難しい。生きている細胞を含まないがんワクチンは作成可能か？」

答 「？」……………「ん、そうか、できるはずだ。」

体外で細胞培養技術を駆使できるならまだしも、それを使わないとなれば、まずは動物実験が必須となります。動物実験に基盤を置く“ワクチン”の研究は、それこそジェンナー以来、世界中にゴマンという免疫学者の世界です。初めて免疫学会に参加してみたとき、免疫学の俊才たちが駆使するマウス実験の用語も意味も、私にとってはちんぷんかんぷんの世界でした。

しかも、免疫学会の中の腫瘍免疫の範囲だけに限って眺めると、そこではガン抗原タンパクとそれによって来るガン抗原ペプチドの発見と化学的な同定が非常にホットな話題になっていました。ガン抗原ペプチドがわかれば、アミノ酸がわずか九〜一〇個つなぐ程度の短さですから合成可能で、大量にガン抗原ペプチドを作るのは容易です。それを刺激剤として動物を感作すれば、通常のウイルスワクチンで感作したときのように、体内で免疫反応が成立するに違いないと期待されていたのです。

「もう、ガン免疫療法はペプチドワクチンの時代に入りましたね」とは、国立がんセンターで養子免疫療法を学んできた前述の白岩先生の感想でした。しかし、私共の手元には、独自に発見したガン抗原ペプチドはありません。他人の発見したガン抗原ペプチドを使わせてもらうのは、自らオリジナリティの欠如をさらすようなもので、研究者としては潔しとしません。研究者の生命線である独自の原著論文も書きづらいことになります。

理研・細胞開発銀行の手元には、ガン抗原が何かはまったく不明の培養ガン細胞株が山のようにあります。これらのガン抗原を一つひとつ解明していけば、他の研究者が未発見の新しいガン抗原が見つかるかもしれません。しかし、学会で学べば学ぶほど、たった一つのガン抗原でさえ、複数の研究室が数年単

位・数人単位でよってたかつて研究し、やっと同定できるというイバラの道でした。何十、何百という細胞株を相手に、このような膨大な労力は払えないのは自明です。そのため、「ガン抗原が不明なとき、それでも生細胞を含まない“がんワクチン”は作成可能だろうか？」ということを考える日々が続いたのです。

しかし、気がつけば話は単純でした。（ここで読者には、第9章の「理論的に可能なら実験で証明してみよ」の項で書いた廊下の立ち話を思い出していただきたいのですが）。「ホルマリン固定したガン細胞を標的にしても、CTLは誘導できるとすれば病理切片でも標的細胞代わりになるはずだ」というアイデアから出発し、「確かに病理切片を使用しても、自家CTLは誘導できる」ことを証明していました。この免疫反応惹起の場を、体内に移せばよいだけです。

すなわち、病理切片の代わりになるホルマリン固定ガン組織の断片そのものを、体内の免疫細胞が多数いる場に持ち込み、体外培養系で培地に添加していたサイトカイン類をその場に与えれば、体内はもともと体液がありますから、その場が培養皿の中と同じようになるはずです。

樹状細胞ワクチンの登場

ようやくこの点に気がつき、実際のがんワクチン研究をスタートさせようとしていたとき、腫瘍免疫学の世界では大変化が始まっていました。第6章で書いた「免疫反応の司令塔・樹状細胞」の役割が次々に明らかにされてきていたのです。

前に述べたガン抗原ペプチドは、実は免疫反応の素となるリンパ球に体外細胞培養系でいくら加えても、リンパ球群からCTLを誘導増殖させません。ガン抗原ペプチドを作れないが、それを載せるMHCタンパク分子は細胞表面にあるという特殊なガン細胞に、ガン抗原ペプチドを載せてやれば、いくらかCTLを活性化し増殖させることができます。しかし、いかにも効率が悪く、CTLはあまりよく増えませんが、

しかしこのときに、骨髄、脾臓、あるいは抹消血からとった未熟な樹状細胞を、培養により分化成熟させ、それにガン抗原ペプチドを添加し、樹状細胞上のMHCタンパク分子にガン抗原ペプチドを載せてやれば、効率よくCTLが誘導増殖できることがわかってきました。樹状細胞型ペプチドワクチン研究のブームが世界中で一斉に始まっていた時期でした。

新型ガン抗原ペプチドを発見し独自性を持つている研究室はガン免疫研究の世界でトップを走れる、しかも、従来の限界あるガン治療法（手術・放射線療法・化学療法）とは原理的に全く異なるガン免疫療法でガン患者を治せる、となれば、研究者も医者も夢中になることはご理解いただけるでしょう。成功すれば間違いなくノーベル賞というニンジンが目の前にぶら下がっているのですから。

しかし、私は、最初からこのブームに乗るつもりはありませんでした。研究としては非常に面白いのですが、生きている樹状細胞を使う限り、このワクチンは必ず培養という「コストの壁」にぶつかるところです。

徐放性製剤

むしろわれわれの抱えていた問題は、体外の培養系ならば、培養液に放り込んでおけば済む高価なサイトカインが、体内では、注射したとたん、あっという間に体液中に拡散して消化されてしまい、免疫反応を起こしたいワクチン投与局所からさっと消えてしまうことでした。

これを避ける方法として、その場で薬剤をじわじわと放出し続けるようにする技術があります。薬学分野では徐放性製剤として昔から知られている方法ですが、一九九〇年代後半では（私が調べた範囲に限れば）、低分子の有機化合物（普通、お薬といわれるものほとんどがこれにあたる）向けのものはあっても、タンパクのような変性しやすい高分子を徐々に放出できる医薬品は、武田薬品工業のリユ

ープリンしかありませんでした。このために使われた技術では、徐放性の高分子製剤を合成しつつタンパクを製剤内部に取り込むため、タンパクが変性し活性を失いやすい危険な有機溶媒に一時的にさらします。そのため最低でも数グラム以上のタンパクがないとうまく作れません。数ミリグラムでさえ何十万円もする高価なサイトカインのためには、到底この技術は使えません。

この問題を解決するきっかけを作ったのも、劉さんでした。

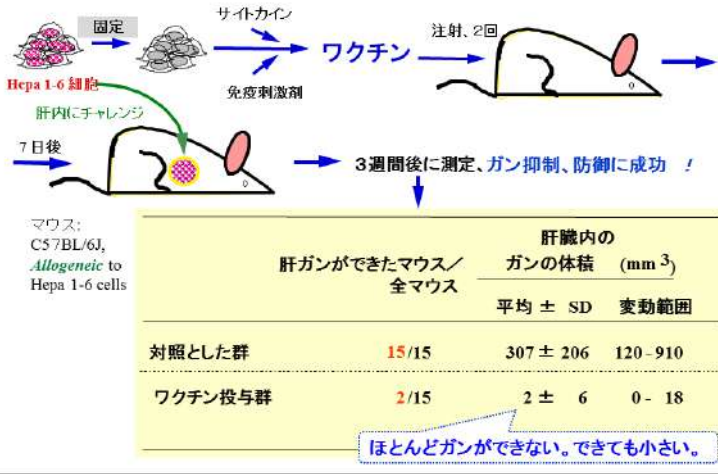
少し遡りますが、細胞開発銀行の研究で大活躍していた劉さんも、博士号を持つ多くの中国人らしく、渡米留学の機会を狙っていました。日本は先進国とはいえ、サイエンスの世界では、“アメリカ”というブランドがまだまだ圧倒的に強く、優秀な頭脳をひきつけるのです。一九九六年七月に京都で開かれた国際会議で劉さんが私に引き合わせてくれたのが、ボルチモアにあるジョンズホプキンス大学のカム・レオン（当時は准教授）でした。前年の国際会議で知り合ったといいます。カムは香港出身でアメリカに帰化していますが、高分子材料に含まれた薬品をゆつくり放出させる徐放剤開発の若手の中では有名な人物でした。

京都で、三人で中華料理を囲みながら、私は将来自分で開発したガン治療法をひっそり社を作りたい、と言ったとき、彼が“Are you serious?”（本気か）といったのが非常に印象的でした。“もちろん”と答えておいたものの、まだ当時は具体的なアイデアを持っていたわけではありません。

しかし、翌年春に劉さんがアメリカに渡ってカムの研究室に入り、代わって私の研究室に中国・広州市の中山医科大学からパンさん（Peng, 膨という字の月偏がない名字だが、ポンと発音するよりもパンが近いという、名はバオガン）がポスドクとして来たとき、私は新しい研究をスタートさせることにしました。振り返ってみれば、パンさんの上司の呂明德教授と劉さんが中国の日本語学校で同級生だったという関係で、パンさんから直接来日の希望を伝えてきていたのが、この後の研究発展の始まりだったと思います。

図9 肝がんワクチンの開発

従来型の研究では



カムの研究室から分けてもらったサイトカイン微粒子が、徐放性製剤として、体外培養系でCTL誘導にも使えることを確認してから、私たちは勇躍、動物実験を開始しました。

間違った動物実験

パンさんは、広州の大学院病院では毎日のように肝がんの手術をする外科医です。彼の希望もあつて、実験用のがん細胞としては、マウスの肝臓がん細胞Hepa1-6を選びました。培養できる細胞ですが、これを肝臓の中に直接植え込むと肝がん組織を作ります。米国に渡った劉さんと頻繁に連絡をとりながら、この細胞をホルマリン漬けにし殺して固定し、徐放性にしたサイトカイン微粒子を混ぜて肝がんワクチンとし、せっせと実験しました。その結果の代表的データをご覧にいきましょう(図9参照)。

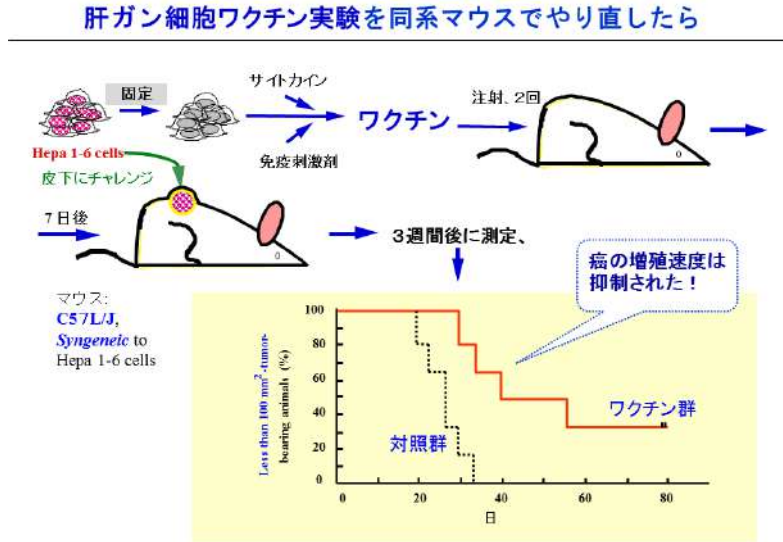
図9では、マウスの肝ガン細胞をわざわざホルマリン固定したものにサイトカインと免疫刺激剤を混ぜ、ワクチンとして週一回、計二回注射しておいてから、今度は生きている肝ガン細胞を直接肝臓内に移植します。もし、ワクチンが効いていなければ、対照とした群と同じく、すべてのマウスで肝ガンができるはずですが、なんと一五匹中、肝ガンができたのはわずか二匹、一三匹(八七%)には肝ガンは発生しませんでした。

と、喜んで、得々として学術論文を書き始めた時、とんでもない問題にぶつかりました。この実験で使用したマウスは、C57BL/6Jというガン免疫研究ではよく使われる系統です。ところが、うかつにも、Hepa1-6細胞は、C57L/Jという系統のマウスで発生した肝ガン由来でした。この二つのマウスは、系統記号がよく似ていますが、遺伝子的にははっきり違います。ヒトでいえば、他人なのです。動物実験を始める前に参照した他人の論文(世界的な権威を確立したはずのNature Medicineに掲載されていた)では、Hepa1-6細胞とC57BL/6Jマウスは「同系」とはつきり書いてあったのを、確認しないで丸飲みに信じたのが間違いのもとなりました。

患者のガン細胞を患者自身の免疫細胞で攻撃するモデル実験系をマウスで作ろうとした場合、マウスは厳密に「同系」でなければなりません。同系とは、一卵性双生児のように、遺伝子的に全く同じ兄弟のようなものです。同系マウスの細胞や組織を、別の同系マウスに移植しても、拒絶反応は起こらず、生着してしまいます。自分の組織と同じだと移植組織を受け入れてしまうからです。このため、このような同系マウスを使う実験では、遺伝子的な観点からみれば、ヒト個人内の細胞や組織を使って本人の体内で実験するのと同じような状態が作れます。まさに、ヒトの個体内ガン免疫反応のモデル実験系ができるのです。

ヒトでは、患者のガンは患者自身の免疫系細胞を活性化して治さないとはいけません。他人の免疫細胞をうかつに使用すると、他人の免疫細胞は、患者の正常細胞も「他人のものだ」と認識して攻撃します。こうして自己免疫病が発生し、危険なのです。われわれのマウス実験系は、ガン細胞とそれを迎える

図10 肝がんワクチンの開発



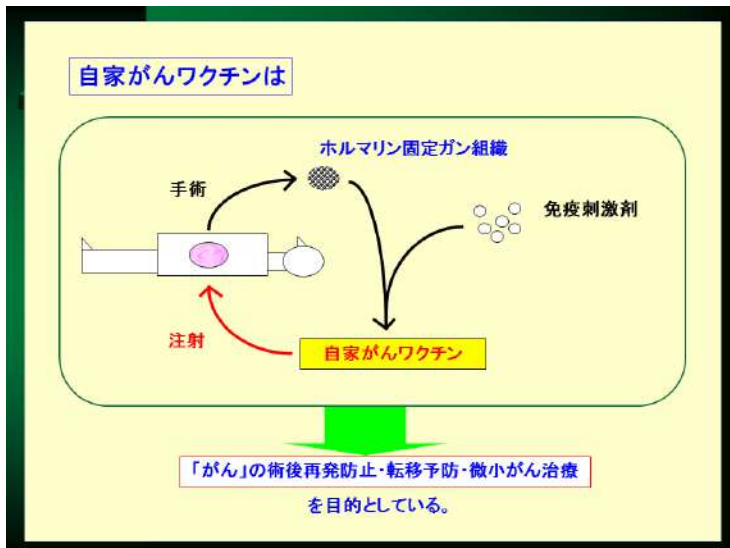
撃つ免疫細胞が他人のものに類似しており、良好な成績がでるのは、いわば当然だったのです。

ダメかと思つたが意外にも

第9章の「大型論文」の項に書いたように、間違つた研究結果を論文発表するのはこりごりでしたから、あわてて、このマウス実験を同系のマウスを使用してやりなおすことになりました。やはりダメかと思いつつ、Hepa 1-6細胞と同系のC57L/Jマウスを探したら、運よく米国のジャクソンラボラトリーで販売しておりました。日本では市販されていませんでしたので、研究費をはたいて同系マウスを輸入しました。その結果が、**図10**です。今回は、生きているHepa 1-6細胞を、

肝臓内ではなく背中 of 皮下にチャレンジ(移植)しています。その方が増殖してくるガン組織はボヨンとしたこぶ状になり、そのサイズを体外から簡単に計測できるからです。意外にもガン組織の成長がはつきりと抑制

図 11 自家がんワクチンの概念図



され、三分の一のマウスでは移植したガンが完全に消失、ガン死すべき運命から助かってしまいました。

これならば、ヒト臨床でも、患者自身のホルマリン固定ガン組織から“自家用”のガンワクチンを作成して、ガン再発抑制効果があるかどうか試してみる価値があります。

こうして作成した「自家がんワクチン」の概念図が、[図 11](#)です。

第11章 自家がんワクチンの効果

臨床研究の背景

医薬品開発では、実際のヒト疾病で効果を調べる“臨床試験”は必須です。動物実験でどんなに素晴らしい効果があるとしても、ヒトで全く無効だった医薬品候補は掃いて捨てるほどあるからです。

新薬を開発して市販するには、薬事法に基づく国の規制があり、事前の国の製造販売許可が必須です。そのためには、非常に詳細で、しかも膨大な臨床データを揃え、国に申請しなければなりません。臨床データを得るためには、試験依頼者側がすべての費用を負担し、患者にはすべて無償で臨床試験を行わなければなりませんから、莫大な費用が必要です。これが、臨床試験のうち、あらかじめ国に申請し承認を得て行う“治験”です。最近では、新しい抗ガン剤を開発し、企業が全世界で販売しようとする、一種類につき開発費が約五〇〇億円かかるとされています。巨大な開発費負担に耐えられるのは大企業しかありません。世界の製薬業界で企業再編が加速度的に進行し、次々に大製薬会社同士が合併しているのは、このような事情が一因です。

しかし、臨床試験には、学問的な観点から試してみろという“臨床研究”というものがあります。試験した医薬品に関する臨床データは、臨床研究である限り、国による新薬の製造販売承認にはつながりませんが、効果の有無を調べるのは治験を行う場合に比べればはるかに少ない費用で実施可能です。なにしろ研究者と医師がアカデミックな興味に引かれて（もちろん、患者の同意を得た上ですが）ボランティアで行うものですから。

（注：治験以外は原則としてすべて臨床研究に分類されるのですが、日本ではまだこの区別が医療関係者の末端まで浸透してお

らず、臨床研究Ⅱ治験と思いついでいる医師がかなり多く、ときどき混乱が生じます。臨床研究は、患者を対象にしている点では治験と共通ですが、試しに二、三人に新しい治療を試みるパイロットスタディから、治験のスタイルをそっくり真似して大規模な患者数を扱う治験同等のレベルのものまでさまざまです。この他に、最近、医師主導型臨床試験という、治験と臨床研究の中間のような形態が出現しています。）

臨床試験は、通常は以下の四つの相に分かれています。

一般の医薬品に関する臨床試験は、

第Ⅰ相：少数の健常人ボランティアで、薬の安全性を調べるもの

第Ⅱ相：実際の患者で、薬の安全性と効果を調べるもの。さらに、早期(a)と後期(b)に分かれます。

用法用量を変え安全で最適な投与方法を調べる段階(a)と、少数の患者群で効果が見られるかどうかを調べる段階(b)です。特に後期(b)では、患者をランダムに二群に分け、一方の群には被験薬を、他方の群には対照薬(場合によっては薬の入っていない生食塩水や、まったくの薬なしのこともある)を投与します。

第Ⅲ相：第Ⅱ相後期で有効性が明らかであった場合、その規模を拡大、多数の施設で、多数の患者を対象にして、第Ⅱ相後期と同じ内容の試験を大規模に行うものです。通常はこの段階で有効性が認められれば、保険が適用される新薬として市販できるようになります。

第Ⅳ相：薬として市販後、想定外の問題が発生していないか、調査するものの順で実施されます。

しかし、ガンの場合、疾患そのものが重篤で、放置すれば確実に死に至る病のため、健常人を相手に行う第Ⅰ相試験を省略し、例外的に、第Ⅰ相臨床試験と第Ⅱ相早期臨床試験を一緒にまとめて行うことが、日米欧の各国では認められており、ガン患者で安全性と用法用量、効果が調べられています(Phase I/IIaといわれます)。すなわち、いきなり実際のガン患者に安全性未知の被験薬を投与してよい、

ということとは、多少の毒性があるかもしれないが効果が期待できるなら目をつぶろうというわけです。

このとき、被験薬を投与しない対照群となる患者は、薬の投与群と同時に比較できるように設定しません。薬の投与量や投与方法が未確定で、まだ試行錯誤が必要な段階だからです。そのため、たいへいは、被験薬を投与したことがない昔の患者データを掘り起こしてきて、歴史対照群とし、そのデータと、新たな薬を投与した患者群との間で比較します。こうすれば少なくとも昔の患者に比べて、被験薬を投与された今の患者に効果が出ているかどうか分かるからです。

中山医科大学

パンさんは、理研・細胞開発銀行での研究を終えて中国に帰国した後は、自分が開発にかかった「自家がんワクチン」について、ぜひ臨床試験を行いたいと強く希望しておりました。前項に書いたマウス実験の結果を確認後、私とパンさんは、パンさん出身の大学病院で術後肝ガン患者の再発抑制を目指した臨床研究を始めることを計画しました。場所は中国南部、広東省広州市です。

手術で取り出した肝ガン組織をホルマリン漬けにした組織は、病理組織検査用に少し取ればあとはほとんど残ります。この中には大量のガン細胞が含まれますから、これを使えば、マウス実験の場合と同じようにワクチンが作れるはずで、病理診断後に余ったホルマリン固定組織こそ、“自家がんワクチン”の最適原料となることになれわれは目をつけたわけです。

肝ガンは、手術で完治したはずでも、すぐに再発してくる例が非常に多く、広州では、わずか一年で六〇%を超えていました。現地では、これが大きな問題となっていました。そこで、術後肝ガンに対して、自家“肝がん”ワクチンが、有効に肝ガン再発を抑え込むことができるかどうかを調べることにしました。

パンさんの母校、中山医科大学は、中国の辛亥革命で活躍した孫文を記念して建てられたもので、広東省全体の医療センターに位置づけられています。中山医科大学がある広州市は、広東省の省都で、人口六〇〇万人の大都会です。鉄道でわずか二時間の近距離に同じく人口六〇〇万人の香港があります。広東省のみで人口は一億人もいますが、それをカバーする中山医科大学付属病院はベッド数約二〇〇〇床という巨大サイズです。

そこで、一九九九年七月、私も中山医科大学を訪問、パンさんを私の研究室に送り込んできた呂明德教授と面談し、詳細な打ち合わせを行いました。呂先生は、九州大学医学部外科への留学経験者でした。日本人と同じスピードとアクセントで日本語を話します。おかげで私たちは中国にいながら、全く不自由なく日本語で臨床研究計画を立案することができました。外科医でもない私が、中山医科大学第一付属医院肝胆外科の客員教授に三年間就任したのは、このような背景があります。

当時の中国には、欧米型の倫理委員会はなく、臨床研究の申請者からみて、その上のお偉方に順番に説明して了解を得ていき、最後に機関のトップがよろしいといえれば、たちまち実施できる縦型倫理審査システムでした。十分な説明と患者自身による承認（インフォームドコンセント）を得るため、その書式を中国の手術承認書を改変して新たに導入し、万一の事態に備えて私のポケットマネーを新規開設口座に貯金し、私的な医療補償体制を設置しました。インフォームドコンセントには、「安全性に大きな問題は無いこと、運がよければ再発しにくくなること」が期待できること、万一の場合が起これば中山医大で十分な治療を行うこと、副作用死というさらに大きな問題があれば金銭的補償もする」という点を盛り込み、一九九九年秋に臨床研究をスタートさせました。

外科医の感覚

初期のうちはどうしても細かいトラブルがつきものです。スタート後三ヶ月たたないうちに連絡してきた写真を見て、仰天した私は直ちに臨床研究をストップさせました。当初使用した徐放性製剤は生体由来の脂質（油）を混ぜてあったため、それ自体に毒性があるはずがないのですが、なんと注射部位の表皮がめくれ、大きなかさぶたの中心が潰瘍状態になっていました。原因は皮内に油を差し込んだため、真皮から表皮への栄養供給が遮断されたためと推定されました。

理研・細胞開発銀行に来ていた外科医にこの写真を見せたところ、意外にもカラカラと笑って、「先生、表皮だから大丈夫ですよ。問題ありませんよ。」といえます。医師連は、内臓がこうなったら問題だが表皮は再生力が強い、膝小僧がすりむけた場合と同じで、これ以外の副作用がないなら問題にしない、との意見でした。実際、広州からも「この程度では問題ない」と臨床研究の継続希望が届きましたが、そうはいつでも、将来何万人もの患者に投与したいと希望しているものがこの始末では、いつ二次感染症問題を起こさないと限りません。

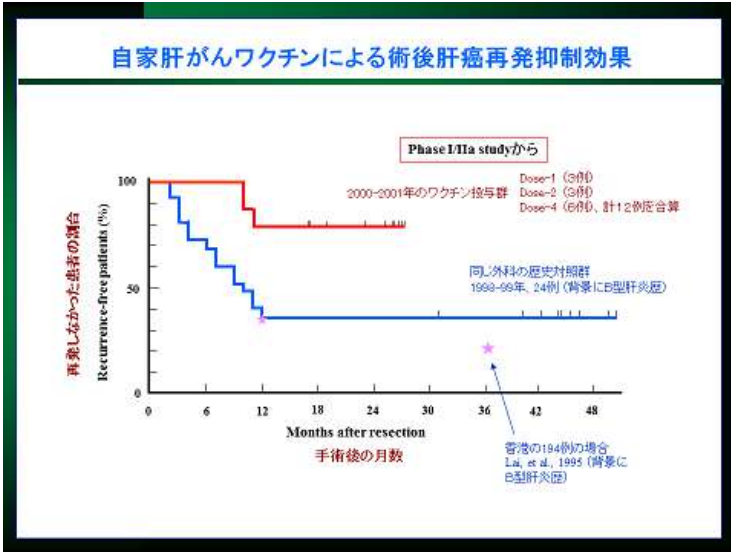
私はすぐに、パンさんが実験を終えていた生体脂質が入っていない微粒子状がんワクチンに変更して、臨床研究のスタートのやり直しをすることにしました。微粒子状の製剤で粒子間にわずかな隙間があります。油が入っていないため、表皮と真皮の間の栄養成分の拡散を阻害することはありません。マウスでも全く毒性らしきものは観察されていません。

しばらくして届いた広州からの要請は意外なものでした。

「こんどの新ワクチンはなにか作用しているようにはちっとも見えない、もっと強烈なのはできないのか」。

この話は、後日、広州に呼ばれた私が呂先生から直々に聞きましたから、冗談半分ではなく、本気でした。それほど観察上は副作用がない、あっても全く問題とはならない程度の、安全性の高い「がんワクチン」ができていたというわけです。こうして、何事もなく再スタート後の最初の三症例が終わったとき、

図 12



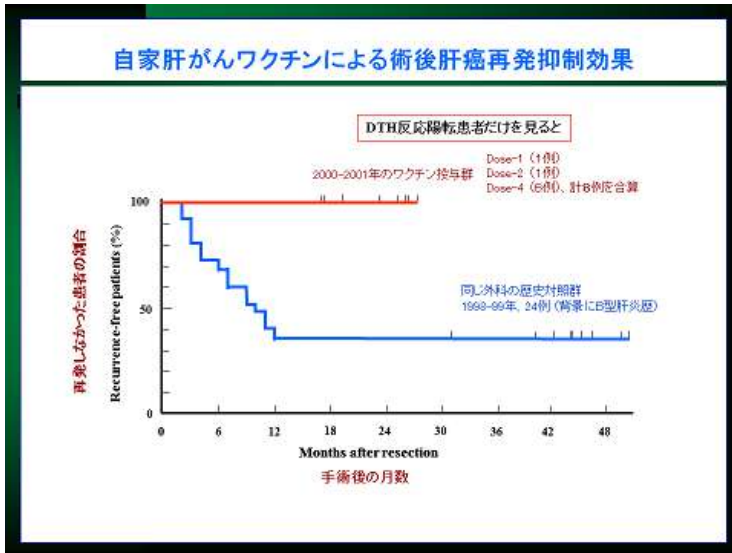
ほととしたのを覚えています。

自家がんワクチンの効果・第Ⅰ／Ⅱ相前期臨床試験

広州の面談で決定したプロトコルに従って、二〇〇〇年から二〇〇一年にかけて行った最初の臨床研究（第Ⅰ／Ⅱ相早期臨床試験、Phase I/IIa study）の結果が図12「自家肝がんワクチンによる術後肝癌再発抑制効果」です。このとき同時には対照群患者を設定せず、この試験の直前一九九八―一九九九年に、同じ肝胆外科で手術を受けた、条件がほとんど同じ肝ガン患者二四例を歴史対照群として選びました。

自家肝がんワクチンの投与量(Dose)は三種類あります。少ない量から倍々に投与量を増やしていったため、Dose-3患者はいません。これは臨床試験で安全性を確かめながら投与量を増やしていく普通のやり方です。最高の投与量でも、副作用らしきもの

図 13



はワクチン注射局所の皮膚の紅斑とかゆみ、それに表皮がかさかさになって剥がれ落ちる程度しかなかったことは特筆に値します。副作用だと心配するにはあたらぬ程度の軽さで、まったく問題にならないものでした。

当初の計画に従ってこの臨床研究を進め、三種類の Dose の患者(全部で一二例)をまとめて、この種の試験結果を表す常套手段である統計学的手法を使い、 Kaplan-Meier ヤーカーブ (Kaplan-Meier curve) の形に描き出してみますと、一目瞭然、歴史対照群患者との間ではつきりとした差が出てきました。これで、自家がんワクチンによって、ヒト臨床でも肝がん再発を抑制する効果があることを証明できたといえるでしょう。

この後、自分自身でも驚いたのは、このワクチン接種によって、ホルマリン固定肝ガン組織そのものに対する遅延型アレルギー反応 (DTH 反応) が陽性になった患者では、八例中一例も再発が見られなかったことでした。

図 13 のグラフ中の上側のまっすぐな横線がそれを示しています。

DTH 反応は、ほとんどすべての読者が経験済みのはずです。小学生から中学生にかけて、結核予防のために BCG ワクチンを注射しますが、それによる免疫反応が成立したかどうかを調べるツベルクリン反応が DTH 反応の典型例だからです。DTH 反応が陽転した場合、体内で細胞性免疫反応が成立したことを示す良い指標だとされています。

第Ⅱ相後期臨床試験に進む前に

第一／Ⅱ相早期臨床試験の方式には、よく知られている問題点があります。第一に、医療技術がどんどん進歩している点です。そのため昔の患者と今の患者では、今の患者の方が被験薬を投与する前にずっと良い治療を受けている可能性があります。たとえば、あるガンの状態（腹水が溜まるほどに進行したような場合）、昔なら二ヶ月以内に死んだと思われる症例が、今ならば、医療機器や栄養補給（中心静脈栄養など）で四ヶ月は死なないというようなことが起こります。そうすると、被験薬が実は全く効かなかったとしても、見かけ上は今の患者は二倍も長生きすることになり、あたかも被験薬が効いたかのように見えます。つまり、臨床試験の対象となる患者群の背景因子が二群の間でもともと大きく違っているのは、厳密な比較にならず、効果の程度も厳密にはわからないのです。

そこで、第Ⅱ相後期臨床試験 (Phase IIb study) では、患者をランダムに二群に分け、その一方の群にだけ被験薬を投与します。ランダムに二群に分けるのは、一人ひとりの患者の症状や疾患の重度などの背景因子について違いがあっても、群として多数の患者を“平均すると”、二群の患者間には背景因子に差がなくなるはずだからです。

もう一方の対照群の患者には偽薬を投与します。できれば偽薬は、たとえば注射剤の場合は、被験

薬以外の成分はすべて全く同じ量が入っている注射液とするか、あるいは、被験薬の代わりにもともと効かないとわかっている無害な成分を入れておいたりします。

さらに、最も厳密に行う場合は、二重盲検試験とします。被験薬を投与されたかわかると、その患者に被験薬は新薬だから効くに違いないという思い込みが発生することがあり、思い込みによる見かけ上の治療効果があがることがあるからです。それを避けるため、患者はもちろん、被験薬を投与する医師さえも被験薬か偽薬かわからないようにして(つまり医師さえもこの薬は効くはずだという思い込みができないようにして)、指定された患者に指定された薬物(被験薬か偽薬かは隠されていて不明)を投与します。これが二重盲検試験の方法です。

しかし、この二重盲検試験は、ガンを対象にする場合は重大な倫理的欠点があります。偽薬を投与される対照群のガン患者は助からないからです。これでは対照群にされるのは誰だつて嫌なはずで

す。そこで考えられるのは、一方が被験薬投与群、他方が対照群であることを最初から患者にも医師にも知らせるオープン試験です。ただし、これは被験薬を投与しても対照群に比べてより良くなるかどうか最初からわからない場合(運が悪ければ、被験薬を投与するとかえって病気が悪化するかもしれない場合も含まれます)に限られます。しかも被験薬には、安全性に大きな問題がないことが前提です。この場合の対照群は、偽薬を投与することもあります。何もしない場合や、既存の良いと思われる治療は何でも行う場合などがあります。

ベンチャー企業の設立

第Ⅱ相後期臨床試験を開始するずっと前のことですが、政府がベンチャー振興策を進め始め、理研でも国の研究機関に先駆けるようにベンチャー起業推進策を取り始めていた時期にちょうどぶつかって

いました。そこで、この自家がんワクチンの特許申請前に、将来、発明者三人以上が会社を三年以内に設立したら、その会社に特許の専用実施権を与えるという条件を理研に設定してもらっていました。

自家がんワクチンの共同発明者の一人、ジョンズホプキンス大学のカム・レオン教授に出資を持ちかけたとき、カムは私が起業後の会社運営の苦労を全部背負い込むことを見越してか、出資だけして後は全部まかせると気前よくいってくれました。これは会社設立に非常に大きな推進力になったものです。また、バイオ専門のベンチャーキャピタリトとして有名なバイオフロンティア・パートナーズ(株)・大滝義博社長に会いにいったときは、まだ第一／〇相前期の中途段階でしたが、当方が示した自家がんワクチンの臨床データが役立ちました。そのおかげで出資と取締役就任を仰ぐことができ、二〇〇一年七月、私はベンチャー企業「セルメデシン株式会社」設立に踏み切りました。

会社名には、『細胞』という用語を付けたかったため、細胞医薬の意味をこめて「セルメデシン株式会社」としました(後日、「セルメデシン株式会社」と社名変更)。英名は Cell-Medicine, Inc.で、事前に十分調査したつもりでした。ところが、二〇〇五年になって、なんと、Cell-Medicine という同名の会社が見つかりました。ホームページの URL は、当方のセルメデシン株式会社の場合は www.cell-medicine.com ですが、こちらは www.cellmedicine.com、「」の有無の違いだけでした。

『自分のアイデアがどんなに独創的であると思っても世界には同じことを考える人間が五人はいると思え』という研究者世界の格言を学生時代に先輩から教わりましたが、本当でしたね。

自家がんワクチンの効果・第二相後期臨床試験

さて、正規の治験ではない臨床研究のレベルであっても、臨床試験をさらに発展させ、「自家がんワクチン」(この場合は肝ガンを対象にするため、「自家肝がんワクチン」となります)が、確かに術後肝ガンの

再発を抑制することを示すためには、第Ⅱ相後期(Phase IIb)試験を行わなければなりません。

前に述べたように、一方を自家肝がんワクチン投与群とし、他方を対照群として、比較する二つの患者群間の背景因子に差ができないようにするためには、同時期にランダムに患者を二群にわけなければなりません。このためランダムイズドスタディとも呼ばれます。しかもその際、対照群となった患者に明らかな不利益が発生するようでは問題となります。

しかし、手術対象になる肝ガンには大きな特徴があります。肝ガンで手術する場合は、完全に治せることを期待して行うものです(一般的にはどのガンでもそうです。「完全に治らなくても患者にとつて楽になるはずだ」として行われる例外的な手術は、姑息的手術と呼ばれます)。

手術後は、治ったはずですから、傷が十分ふさがって退院すれば、後は何もそれ以上の治療はしません。何もそれ以上の治療はしない以上、対照群の患者に何もしなくても、患者の不利益になることはありません。だとすれば、対照群の患者に選びましたと宣言する必要もなく、通常の経過観察さえしていれば(しかし、術後の肝ガン再発率は、経験上非常に高いため、経過観察はかなり頻繁に行われますから)、対照群のデータは十分とれることとなります。

一方、ワクチン投与群に選ばれた患者には、十分な説明と患者自身による承認(インフォームドコンセント)が得られれば、自家肝がんワクチン注射後、対照群の患者と同じように経過観察していけばよいだけです。

“再発率は経験上非常に高い”と書きましたが、[図 12 \(111 ページ参照\)](#)をもう一度ご覧下さい。中山医科大学付属第一医院肝胆外科の一九九八〜一九九九年の歴史対照群患者では、術後一二月で再発していない患者の割合はわずか三七%に下がっています。つまり、手術で完全に治ったはずなのに、たった一年で六三%も再発しています。

「これは手術の技術に問題があるのでは」と語ったのは、わが国のガン手術の権威が集中する国立が

んセンターの医師でした。しかし、その国立がんセンターでも、肝ガンの手術後の再発率は、一年で四一%もあります(Takayama et al., Lancet, 356, 802-807, 2000)。肝ガンの恐ろしいところはこのように術後再発率が非常に高いところにある、というのが歴史対照群のカーブからよくわかります。

また、[図 12](#)中に記載した香港の一九四症例の再発データ(星印)をご覧ください。その大病院で肝ガンの手術を受けた患者の術後再発率も、一年間では六三%と、広州市・中山医科大学の場合とびつたり一致します。香港は、周知のように中国返還前はイギリスに支配されていた植民地です。その大病院の医師は、英国流の徹底した医学教育を受けており、手術にあたつては欧州レベルの技量を維持していることは間違いないと思われれます。中山医科大で肝ガンの再発率が高いというのは、手術が下手なためではありません。

中国南部は、B型肝炎ウイルスの感染者が非常に多いことが良く知られている地域です。感染した後、の肝炎が自然治癒しても、感染後二〇〜三〇年経つと肝ガンが発症してきます。しかし、中国南部では経済的な理由により、患者が病院にやってくるのは、具合が悪いという自覚症状が出てからが圧倒的に多く、肝ガンの場合は直径が四cmから六cmにもなる大型のガン組織が発達してから見つかるのです。

一方、日本では、B型肝炎ウイルスよりもC型肝炎ウイルス感染を背景とする肝ガンが多いのが特徴です。ウイルス感染後の肝炎が治癒しても肝ガン発生の危険性が高いという知識が普及しているため、患者はこまめに検査に來ます。そのため小さいうちに肝ガンが見つかり、手術後の再発率も低く抑えられるという傾向があります。

サイコロを振ったのは誰だ

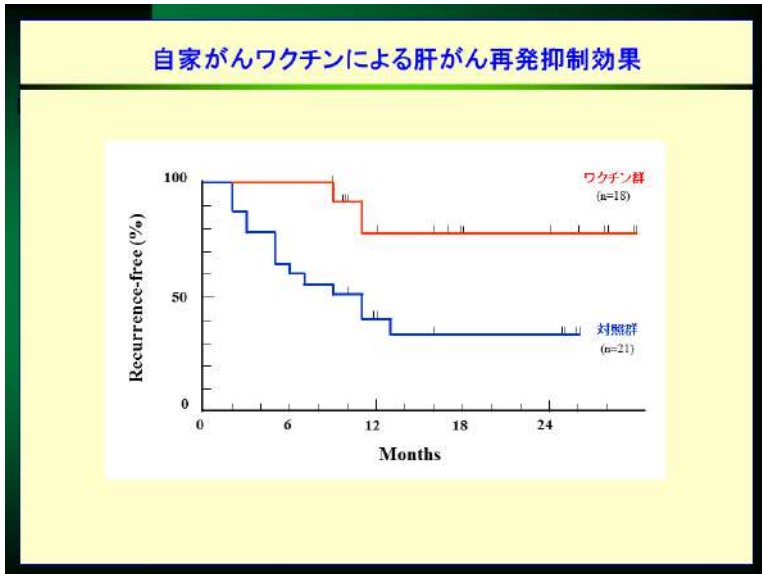
われわれは、肝ガンの術後患者群をランダムに二つに分けるのにどうすればよいか考えたあげく、医師・患者とは関係のない第三者に、サイコロを振って患者を二つの群に分けてもらうことにしました。実際には、患者が発生するたびに教授の知り合いにこっそりサイコロを振ってもらい、奇数・偶数だけを出してから、それを患者にあてはめ二群に分けたのですが、後日、これが問題化しました。

院内で実際に患者の診察にあたっている現場の若い医師が、「いったい誰が患者の運命を左右しているんだ」と怒り出したのです。患者に毎日接している立場から、自分こそが患者の選択ができると思解していたようです。患者に接しない第三者にサイコロを振ってもらった意味は、現場の医師の恣意的な振り分けが入り込む余地がないようにするためです。この話を聞いた私は、「決して教えるな、誰でもよいではないか、投与群に選ばれた患者にも、選ばれたことは口外するなと指導せよ」と電子メールで指示を出しました。

先に述べたように、今回の臨床試験がオープン試験だとはいえ、あまりにおおっぴらにされては、研究結果の解析に（効くに違いはないとか、逆に、効かないに違いはないとかの）偏見が入り込みかねないからです。特に臨床現場の医師には、選ばれた患者からインフォームドコンセントを得るときに、自家がんワクチンには再発予防効果があるというような説明は絶対にしないように注意しました。本当に再発予防効果があるかどうかは、臨床試験が終わるまで（実際には大多数の患者が術後一年以上経過するまで）わからないからです。むしろ、現場の医師が怒り出したことは、ランダム化による二群への振り分けがうまくいっている証拠だったと考えています。

こうしてアカデミックな臨床研究レベルながら、第Ⅱ相後期の臨床試験を慎重に進めました。はるか海外との共同研究だったため、順調だったとは言えない引掛かりがある試験でしたが、始まってから二年後に明らかになった結果は素晴らしいものでした。まさに、待てば海路の日よりあり、という状態になったのです。ともあれ、その結果を [図 14](#) でご覧ください。

図 14



ランダムイズドスタディの結果

図 14 は、臨床関係の論文を掲載する米国癌学会の公式学術誌 *Clinical Cancer Research* 誌に掲載されたデータです。

対照群（つまり肝ガンの手術後、追加治療は何もなかった患者）となったのは二人、術後に自家肝がんワクチンを投与したワクチン群は十八人でした。医療統計学の専門家によれば、通常はこの数が両群でぴたり合うように若干の事前操作は許されるものなのだそうですが、今回の研究では、患者が発生するたびに第三者にこそりサイコロを振ってもらって奇数偶数を出し、それに従って二群に分けていったため、患者の登録終了時点で三人分の差が生じております。

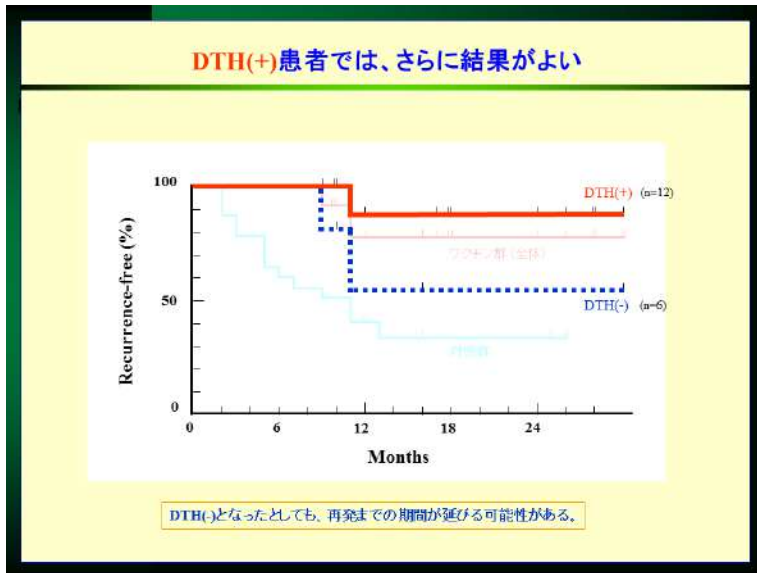
図の縦軸は、医療統計の一般的慣

習に従って設定してあり、術後に再発しないままにいる患者の割合を示しています。横軸は時間(月)です。図中の階段状の線は、再発患者が発生すると発生時点で階段が下がるように書いてあるもので、患者全体の数が少なければ階段の段差は大きく表示され、患者数が多ければ階段は細かく表示されます。階段状のガタガタした線ですが、これを考案した統計学者の名前を冠してカプランマイヤーカーブといえます。階段線の上にピツと立っている小さな縦線は、患者がこの時点までは追跡観察されたが元気でいる、しかしこれ以上はまだ時間が経過していない状態だという、観察打ち切り例の存在を示しています。もし元気なままで再発しなければ、この小縦線は、観察時間が経過し長くなるとともにどんどん右方向へ移動していくこととなります。

さて、カプランマイヤーカーブの出発点では、手術が終わって全員元気なままであることを示す100%です。ところが、対照群では術後二ヶ月で早くも線がガクンと下がりはじめます。術後に二ヶ月目の検査で再発が見つかった患者が二一例中早くも二例いたのです。月がたつと再発患者がどんどん見つかれば、再発していない元気な患者の割合が下がる一方となり、二ヶ月後には40%を割り込んでいます。たった一年で60%以上の患者が再発したことになりますが、この結果は、[図 12](#)に示した歴史対照群(一九九八―一九九九年)の結果とほとんど同じで、対照群自体のカプランマイヤーカーブの再現性は非常によいというデータです(肝ガンの術後再発率は非常に高いという意味では悪い結果ですが)。

一方、ワクチン群一八例中では、術後九ヶ月たつて初めて再発例が観察されています。一ヶ月でさらに二例が再発したものの、あとはそのままです。全体としては、対照群に比べて明らかに再発が少なく、これを統計学的に処理してみると、この二つのカーブの間には、はっきりとした差があることが証明できます(log rank testで $P=0.003$)。すなわち、自家肝がんワクチンには肝ガン再発予防効果があることを明瞭に示しています。

図 15

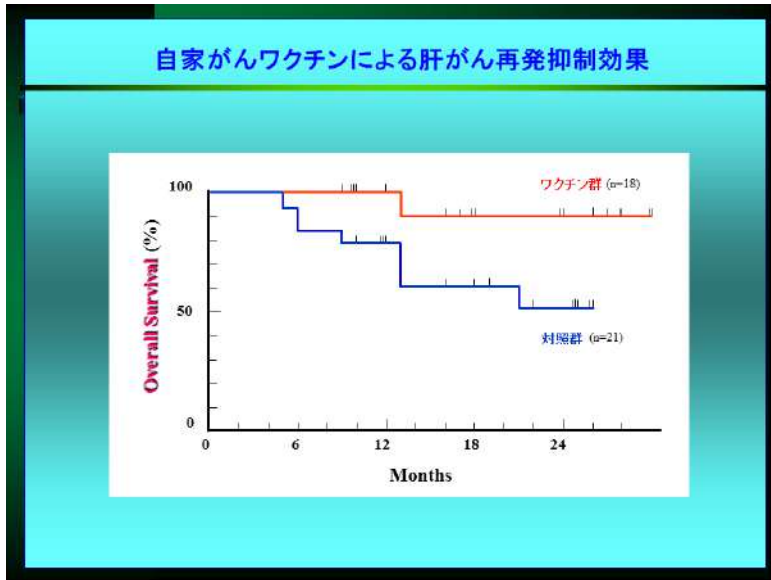


注目すべき点は、免疫反応テスト(DTH反応テスト)で陽転した症例です(図 15 参照)。自家肝がんワクチンを投与した症例中、陽転した患者一二例だけを取り出してカプランマイヤーカーブを描くと、陽転しなかった患者六例に比べて、明らかに再発率が低くなっています。再発したのは一例だけで、陽転しなかった患者では六例中二例が一年以内に再発しています。ただし、陽転しなかった患者の再発時期は、術後九ヶ月以降で、対照群に比べて遅くなる傾向が見られます。

肝ガンの術後、自家がんワクチンを注射すれば、DTH反応が陽転すれば明らかに、陽転しなくてもいささかは、メリットがあると考えられます。

さらに重要な点が図 16 に示されています。肝ガンの場合、術後に再発したとしても、直ちに死ぬわけではありません。誰でもあれ死に至るまでいろいろな治療法を次々に試し、ともかくも延命を図ろうと

図 16



します。図 16 は結果的に生き残っている患者の割合を Kaplan-Meier カーブとして描いたものです。術後二四ヶ月経つと対照群では半数が死んでいますが、ワクチン群では一八例中たった一例のみでした。統計処理をすると二本のカーブの間には、log rank test の $P=0.01$ という明白な差があります。

これこそまさに、術後に自家肝がんワクチンを投与すれば“生き延びる確率が高くなる”ということを示す客観的なデータです。「自家肝がんワクチンは延命に確かに何らかの良好な影響を与えている」といえるでしょう。

さて、ここで読者の皆様は気がつかれたでしょうか。「自家肝がんワクチン」の作り方は、単にホルマリン固定した肝がん組織を使用しているだけです。もし、肝ガンではなく、他のガンだったらどうでしょう。

そうです。他のガンでも「自家がんワクチン」の作り方は全く同じです。つまり、

実際には、「自家がんワクチン」はガンの種類を問わず応用可能なのです。

そこで、われわれは一つの標語を作りました。

“がん”は切っても捨てるな、それが自分のがんと戦う武器になる！

次章では、ガンの中でも最悪中の最悪と言われる脳腫瘍の一つ、多型性膠芽腫について、日夜闘う臨
床医の意見をお読みください。

第12章 臨床医の立場から・脳腫瘍に対する効果

脳神経外科医として脳腫瘍を解説すると

私(著者の一人、坪井)は医師としてこれまで主として脳腫瘍の治療に携わってきました。これまでに治療手段として主に用いてきたのは、手術、放射線治療、化学療法の三つでした。そこに今、この本の主題である新たな免疫療法や今も開発がすすめられている遺伝子療法が入りつつあります。まず、その現状を述べたいと思います。

当たり前ですが、どの患者さんも始めから自分の頭を手術されることは望んではいないと思います。同様に、抗ガン剤の投与や、放射線治療も、それらが必要である理由を納得して、しぶしぶ受けるというのが現実かと思えます。

このような治療を行う必要がある場合、最低限、医師は患者さんに脳腫瘍があることを話す必要があります。次に、それぞれの治療を行う際のメリットとデメリットがどれくらいあるのかを科学的証拠を基に明らかにしなければなりません。ただし、ここでいうメリットとデメリットはあくまでも「患者さんにとつてのメリットとデメリット」です。どのような場面でもこの一見単純に思える「基本的原則」さえ守られていれば今日の医療不信はかなり防げたはずです。これを言い換えてみると、「医師は、患者さんがある治療を受けるとどれくらい得をするのかという見込みを、客観的な証拠を示して説明することが求められている。」ということになります。ここで大事なのは、医師と患者さんは同じ目標をもち、価値観を共有していることが大前提になっていることです。これはまさに医療の根幹ともいえることであり、当然、この本に書かれているがんワクチン療法についてもいえることです。何はともあれ、最終的にその治療を受けるかどうかを決めるのは患者さんですが、その基になる証拠のことを英語で「エビデンス」、それに基づいた患者さんの同意を「インフォームドコンセント」といい、現場ではこのままの言い方で使われている

ます。

それではインフォームドコンセントを得るために、予想される合併症について医師はどの程度まで説明しなくてはならないのでしょうか。たとえば、ある手術を受ける際に、どのような合併症がどのくらい確率で起きるのかを説明するときの基準は、一万件に一件ということになっています。つまり、過去においてこれよりも高い率で起きた合併症についてはすべて説明するように指導がされています。もし、この本をお読みの方の中で、「自分または家族の方が手術などの治療を最近受けられたのであれば、この一万分の一という話が出たかどうか思い出してみてください。おそらくは聞いておられる方は極めてわずかではないかと思えます。反対に、時間をかけて起こりうる合併症を一つずつ説明していきますと、「もうよくわからないので、先生にすべてお任せします。」とおっしゃる患者さんが時々おられます。そのような方には、医師がインフォームドコンセントをとるということは、見方を変えたと、治療結果のかなりの部分にかかる責任を患者さんに転嫁しているともとれるということに、気づいていただきたいと思えます。なぜならこのシステムでは、ある治療を受けるかどうかを「最終的に決めるのは患者さん自身」であるという原則に基づいているからです。

そこで私の専門であります脳腫瘍のお話を少しさせていただきます。脳腫瘍には大きく分けて、脳そのものから発生してその部分の脳が腫れてくるような腫瘍と、脳を包んでいる膜のような組織や脳から出た神経などから発生して脳に食い込んでくるタイプの二種類に分けられます。以前の章で発ガンのメカニズムを説明しましたが、これら多くの脳腫瘍では残念ながらその発生原因はほとんどわかっていません。

頭蓋内は、お腹や胸などと違って厚い頭蓋骨で囲まれ閉鎖されたスペースですので、中で何かが大きくなると直接その周囲が圧迫されるとともに、頭蓋内の圧力そのものも上昇します。その結果、腫瘍ができた部位に相当する局所症状と呼ばれる症状と、頭蓋内の圧力が上昇することによる頭蓋内圧亢

進症状が出ます。

二〇〇四年、テレビで放映されて話題になった「白い巨塔」で、主人公の外科医、財前五郎がガンに侵され、それが脳に転移したために右手に力が入らず、メスを落としてしまう衝撃的なシーンがありました。このような症状が局所症状で、おそらくガンの転移巣は左の運動野の近くにあったのだろうと推定されます。

さらに、頭蓋内圧が上昇してくると、頭痛や吐き気などが現れるとともに次第に意識も障害されてきます。また、手足の部分的なけいれんや全身性のけいれん発作などが起きるようになり、そうなる那一刻も早く治療をしないと命が危うくなります。そうならないうちに発見して治療することが重要なのです。

このような脳腫瘍の中でも最も手ごわいのが、「膠芽腫」、英語で「グリオブラストーマ」と呼ばれる腫瘍で、脳から発生する腫瘍の中で最も悪性な腫瘍です。イギリスのマイケル・コーディーという作家が一九九七年に書いた「ミラクル ストレイン」という小説には、ノーベル賞を受賞した若い天才分子生物学者が登場しますが、この主人公には、不治の病にかかった最愛の一人娘がいます。そこで彼は、昔多くの病を治したと伝えられるイエスキリストの遺伝子を探し出して、娘に遺伝子療法を施そうと考えます。彼は、世界で最も進んだ分子生物学の技術を駆使して聖衣のかけらについての血痕からイエスの遺伝子を分離しようとするのですが、その娘の不治の病気というのが、何とグリオブラストーマなのです。この小説を読んだ脳神経外科医の多くは、あきれられるよりも、よく考えたものだとな得するはずです。

毎年行われる脳神経外科の学会でも、このグリオブラストーマは特別に難治性であるため、いつも主要なテーマの一つです。さまざまな治療法が研究され、試され、少しでもいいから患者の利益につながることはないかということが常に討論されています。

どうしてそれほどまでに治りにくいのか

それでは、このグリオブラストーマはどのようにしてそれほどまでに治りにくいのでしょうか？今わかっていることを整理しますと、まず、この腫瘍には、脳の中に浸み込むようにして広がる性質があります。そのため、腫瘍が発見されたときにはすでに広がっていることが多く、手術で中心部が摘出されたとしても、よほど小さい腫瘍でない限り、周囲には腫瘍が残ってしまいます。また、この腫瘍は増殖がとても早く、細かい腫瘍血管を作りながらどんどん脳の中で増えていくのです。さらに、もう一つの重要な特徴は「多形性」ということです。この多形性というのはどういうことかというと、カオスに近い状態をさしています。カオスとは混沌とか大混乱と訳されますが、この腫瘍を顕微鏡で見るとさまざまな形や大きさの細胞が集まって、組織が死んで解けたような部分がところどころにあり、まさに混沌、カオスというものがびったりしています。そして、このカオスの中にはとてもタフな腫瘍細胞が紛れ込んでいます。その結果、放射線や化学療法を行うと全体の腫瘍の勢いは衰えますが、しばらくすると生き残ったタフな腫瘍細胞が再び増殖していくこととなります。そして他のガンよりもいい点をあげるとすると、唯一、他の臓器に転移することが非常に少ないということでしょうか。ヒトにできる腫瘍で、これほどの悪条件を備えた腫瘍は他にはないかもしれません。しかも、それがとても大事な脳にできるのですから本当に困ったことになります。

一連の治療を終えてなんとか退院になるとき、当然ですが、ほとんどの患者さんはほっとされるものの、かなりお疲れです。開頭腫瘍摘出術、放射線治療、化学療法と厳しい治療が続き、長い入院生活で精神的にも想像を絶する負担がのしかかっています。それがどれほど大変なのかは本人でなければ知る由もありません。しかしその後にも、とても厳しい現実(エビデンス)が待ち受けています。もし腫瘍全体の七五%以上を手術で摘出できれば患者さんの生存期間はいくらか延長されます。言い換えると半

分抽出しただけでは手術しないのと同じなのです。化学療法をしますと約二ヶ月間生存期間が延びます。さらに、従来の放射線療法は約六ヶ月の延長につながります。そうしてそれらをすべてうまく行えたとしてもせいぜい一年間の「延長」にしかありません。そして、高いレベルのエビデンスに基づいて有効といえる治療は、これらの中では放射線治療だけだという論文も出されています。まさに厳しいエビデンスといわざるを得ません。

私は原則的に、腫瘍に対して直接行う局所治療と、周囲から腫瘍を攻める全身治療の両方を行うことがとても重要だと考えています。たとえば、手術や放射線療法は局所に対する治療で、化学療法は周囲から責める治療になります。そこで最近の手術では、麻痺などの症状を出さずに、できるだけ多くの腫瘍を摘出するために手術中にいろいろなモニターをしながらぎりぎりのところまで腫瘍を摘出する工夫が行われています。また、放射線治療では、陽子線を始めとする粒子線照射や、中性子補足療法という最新の治療技術を用いて、腫瘍と考えられる領域に従来よりもずっと多い線量を照射することで、腫瘍を力づくで叩きのめそうという研究がなされており、最近はやや徐々に成果も上がってきています。ところが全身療法の方はあまり進歩がありません。化学療法ではニトロソウレアというアルキル化剤がこれまでずっと使われてきましたが、それを超えるような薬はまだありません。そこで、最近はこの本の主題である免疫療法に注目が集まっているのだといえます。免疫療法にも局所治療と全身治療がありますが、この本で紹介している自家がんワクチン（脳腫瘍の場合は、自家腫瘍ワクチンということになります）は、全身療法です。そこで、これからその詳細について述べさせていただきます。

ワクチン療法と脳腫瘍

悪性脳腫瘍に対し、腫瘍の中心と周囲から攻めるお話しをしました。中心から攻める治療の代表は

手術、中心とそのやや外側を含めた領域の治療が放射線ですが、周囲から攻める治療法の代表的なものは抗ガン剤による化学療法です。これまで、多くの「治験」を行ってエビデンスを積み重ねてきた実績があり、それに基づいて、現在でも多くのガンに対して抗ガン剤が使われています。副作用が強いなどいろいろ批判はありますが、種類によっては高い有効性を示すことも事実です。

たとえば、肺ガン、膵ガン、食道ガン、頭頸部ガン、子宮頸ガンなどの多くの「局所進行ガン」においては、放射線治療に化学療法を併用すると、放射線治療単独よりも生存期間が明らかに延びることが示されており、これらの一部は手術に置き換わる治療とさえなりつつあります。

多くのガンでは他の臓器や周囲のリンパ節への転移が大きな問題になります。抗ガン剤による周囲からの治療ということは、この転移を抑えるという重要な意味も含まれます。ただし、抗ガン剤はご存知のように骨髄の細胞も同様に殺してしまうので、白血球、リンパ球、血小板などが急激に減少することから、患者さんの持つ免疫能は下がってしまうことになります。

脳腫瘍では多臓器への転移はほとんど起きません。しかし脳の中でみると、グリオブラストーマのような悪性腫瘍は周りの脳の組織に浸み込んで広がっていくばかりか、神経線維に沿って遠く離れた場所に忍び込んでいくことが知られています。さらに、髄液に乗って散らばる「播種」という進展様式で、脳室や脳の表面に広がることもあります。そうなりますと中心だけを攻める局所療法はほとんど無力になつてしまいます。

それに対して化学療法はどれくらい有効なのかというと、ニトロソウレアという抗ガン剤を投与すると、約二ヶ月生存期間が延長するというかなり高いレベルのエビデンスがあります。このニトロソウレアにも同様に骨髄抑制などの副作用がありますが、通常使う一〇〇mg/m²程度では重篤な合併症を起こすことは少ないようです。しかし、効果がこのように一時的に限られていることから、グリオブラストーマに対しては、始めから副作用のある化学療法を勧めない脳神経外科医もいると聞いています。その他にも何

種類かの抗ガン剤を組み合わせて治療する試みも行われていますが、はっきりとした有効性があるという結果はまだ出ていません。

このように、エビデンスが揃っている抗ガン剤を選んで、ある決められた方法(プロトコール)で使うことを広めることは、ガン治療の標準化としてはとても重要なことです。その結果、患者さんはどこでも同じレベルの治療を受けることができるようになりますので、底上げ効果によって全体としての治療成績は上がるものと予想されます。

しかし当然ですが、標準的治療ですべての患者さんに有効というわけにはいきません。また、ここで有効という意味は延命効果ということが多いのです。たとえば、グリオブラストーマに対する標準的な治療法というのは、現時点ではあくまでもどれくらい延命効果があるかということから決められますので、いつかは、刀折れ矢尽きて治療方法がなくなってしまうことになります。そこで、「これで、エビデンスで証明された有効な治療はなくなりましたので、もうわれわれにできることはありません」と一言で説明するのは、あまりに杓子定規に過ぎるように思うわけです。少しでも良くなる可能性があるのです。たとえ、残念ながらこれまでどのような種類の免疫療法も治験で有効性が科学的に証明されたことはないのです。

われわれは、免疫療法はある程度有効だろう、もつと正確にいうと、うまくやれば効果がはっきりと出る患者さんが少なくとも三〇%程度はいるだろうと考えています。その一方で、そのように脳腫瘍で切羽詰った患者さんに、その程度のエビデンスレベルの治療を勧めるだけの自信をわれわれが持っているのが問われます。実はこの点が最も葛藤するところです。

ここで、先ほど書きましたインフォームドコンセントを思い出していただきたいと思います。我々には、この治療を行ってきた実績はある程度あります。まだまだ治療数は少ないといわざるを得ませんが、どの

程度の合併症が出るかもわかっています。それらすべてを患者さんにお話して、患者さんにもよく勉強していただき、最後は患者さん自身に決めていただく。前にも書きましたが、同じ目標を持って同じ価値観を持った上で、患者さん自身が出された結論に従うこととしています。もちろん近い将来もっと高いレベルのエビデンスで有効ということが明らかになった場合には、われわれも自信を持ってこの治療を勧めることができると思いますし、そのための努力を続けていきたいと考えています。

話を治療に戻しますが、免疫でガンを治すというのは、ガンなどの治療に携わっているものにとつては夢の治療法といつても過言ではありませんでした。理論的には一分の隙もなく、格調の高い免疫療法の論文がたくさんありますが、いざ実際の臨床効果となると腰砕けということが続いたわけです。それが、近年徐々にその効果を表し始めてきたというのが現状だと思います。その免疫療法にもいろいろな種類がありますが、この治療の主役は、腫瘍細胞の表面に出ている異常なタンパク質を見つけ出して、それを手がかりにして腫瘍細胞を破壊するキラー細胞です。従いまして、どのガン免疫治療でもその最終的な目的は、腫瘍を認識して破壊するキラー細胞の数を増やし、活性を高めることにあります。

最近の医療現場において、低侵襲、QOLといったキーワードは極めて大きな注目を集めていることをご存知かと思いますが、この免疫療法はこれらのキーワードにぴったりとあてはまる治療であるといえます。どの治療でもそれに伴う副作用があり、抗ガン剤についてはすでに述べました。それに対して免疫療法はとても副作用の少ない治療であるということができます。体外でリンパ球を培養したり、固定したガン組織を処理したりするので細菌などの汚染が起きる可能性は、ゼロではありませんが、最近の技術や設備では極めて低くなっています。また、免疫反応に伴って起こりうる副作用をいろいろ想定していますが、これまで重篤な例はまったく認められず、治療を要さない発熱が見られる程度となっています。

まずは、このようなキラーリンパ球をたくさん作って投与すればよいだろうという考えが浮かびます。そのような治療法を「養子免疫療法」とか、細胞を菓のように使うので簡単に「細胞療法」などと呼び

ます。

では、どのようなキラーリンパ球が効くのか、どのようにして増やすのか、そしてどのように投与すればいいのか、などさまざまな疑問が出てきて、それぞれについてこれまで数多くの研究がされています。私たちも、最も腫瘍に対する活性が高い「最終兵器」のような、「CTL」というキラー細胞を増やして患者さんに投与するという臨床研究を行った経験があります(図1, 3ページ参照)。また、現在も引き続きナチュラルキラー細胞という細胞を増やして患者さんに投与を行っています。これらの経験から言えることは、この治療は、約三〇%以上の患者さんにはとても高い効果をもたらすのですが、残念ながらその効果が長期間持続しないこと、活性の高いキラー細胞を増殖させるための設備、費用、人手が大変なものになることです。ですので、治療ができる施設はかなり限られてしまい、費用もかさむことから、かなり特殊な状況でしか行えない治療といわざるを得ません。

そこで、もしも患者さん自身の体内でこれらの活性の高いキラー細胞を増やし、持続的に維持することができればとても都合です。この本の主題である、自家がんワクチン療法はこれを目指しているわけです。この治療法の理論的な内容については別の項で詳しく書かれていますのでそこに譲りますが、手術や放射線治療による局所治療とともに、この自家がんワクチンで周囲からの治療を行うことで、両面から挟み撃ちにしてガンを押さえ込み再発を防ぐこと、これがこの自家がんワクチンの目指すところです。

症例紹介(自家がんワクチン療法適用例)

TKさんは、今年で六〇歳の還暦を迎えた男性です。ずっと柔道が続けてきて、全盛期には何度も大きな試合で活躍したこともあり、健康にはかなりの自信を持っていました。一度お酒の飲みすぎで肝臓を悪くしましたが、その他には大きな病気も経験したことはなく、元気に二つのレストランを経営してい

ました。ところが、いまから二年六ヶ月ほど前になる五七歳の秋頃から、ちよつとしたお金の計算を間違えたり、物忘れをしたりすることが多くなりました。当時、奥様はご主人の様子がそれまでとやや違ってきたことに気付いていましたが、お酒の飲みすぎが原因かと思ひ、年末年始に向かつてお酒を控えるように説得したとことです。ところが、その後も次第に左手の動きが鈍くなり、歩くときには左足を少しひきずるようになりました。さらにそれまではなかった頭痛をしばしば訴えるようになったので、奥様と娘さんが病院嫌いのTKさんをなんとか説得して、近くの総合病院を受診したのは翌年の三月上旬でした。しかし病院へ行くその朝には、目ははつきり開いているもののボーつとしており、日付も正確には答えられませんでした。さらに、左半身の麻痺のために自力での歩行は難しく、その日、病院の駐車場からは車椅子が必要な状態になっていました。

脳神経外科の外来では診察後すぐに頭部CTを撮ることにになりました。その結果、やはり心配していたように、右の前頭葉に大きな腫瘍を思わせる所見が見つかり、周囲の脳にはすでに広い範囲にわたって浮腫が広がっていました。医師はすぐにTKさん入院してもらい、頭蓋内圧を下げるための点滴をして、さらに詳しく調べるために核磁気共鳴画像(MRI)を取りました。その結果、前頭葉には直径6cmに及ぶう胞状の病変があり、その壁がところどころ厚くなつていて、造影剤を注射すると厚くなった壁全体が白く光るように増強されました。この所見は悪性脳腫瘍を強く示唆していました。もしそうだとすると、これからの治療が大変になると予想されたために、少しでも治療法の選択肢が多くある病院の方がいいだろうということで、われわれの病院へ紹介されて来院しました。

転院してきたのは今から二年前の三月の中旬でした。腫瘍は右前頭葉の深くにあり、深部ではすでに運動をつかさどる神経の経路にも及んでいました。脳腫瘍の症状については前にも書きましたが、TKさんには局所症状としての左片麻痺が強くあり、頭蓋内圧症状として頭痛や、軽度の意識障害を示す見当識障害がありました。症状はかなり進行しており、治療を急がなければなりません。しかし、この

MRIから腫瘍の範囲を考えると、私は手術でそのすべてを摘出するのは困難だろうと予測しました。そこで、まず腫瘍の中心部に溜まった液体を出して、腫瘍の前半部を摘出して周囲に広がっている浮腫を軽くしてから、放射線化学療法を行うという方針をたてました。ところが、腫瘍からの出血が予想以上に多くあったために結局予定した範囲以上の摘出をせざるを得なくなり、手術は六時間以上に及びました。術後、すでに腫瘍にかなり侵されていたためか麻痺はあまり改善しませんでした。時間が経つとともに頭痛は消えて、意識障害や記憶力なども改善してきました。術後の回復を待つて予定通り放射線治療を開始しようかという頃、病理診断の結果がグリオブラストーマと診断されました。しかも、腫瘍の増殖率を示すMIB-1インデックスは三五%と非常に高い値を示していました。すでに述べましたようにこの腫瘍は非常に悪性で、予後不良です。手術をしても再発までの期間が短く、これまでは、術後二年以内に半分以上の患者さんが亡くなっています。さらに、このTKさんのように手術前の症状がかなり進んだ場合ですと、再発までの期間は中央値で約三ヶ月しかなく、その結果、七〇%以上の患者さんは二年以内に亡くなるという予測になってしまいました。

一面談の日を決めて、そのような内容をご家族にお話すると、しばらく沈黙が続きました。主治医にとつてもなんとも辛い沈黙の時間です。それでも、娘さんはあきらめずにご自分でもいろいろと治療法について熱心に勉強してきました。何度か検査結果や放射線治療の経過についての相談を繰り返すうちに、インターネットで調べてきた免疫療法のことを話題にしました。私たちの施設ではそれまでも、悪性脳腫瘍に対する免疫療法の臨床研究を行ってきたり、ちょうどそのときにはこの本の主題となっている自家腫瘍ワクチンの臨床研究を行っていました。しかし、当時私は始めからその話題を出してワクチン療法を勧めるほどの自信は持っていませんでした。そこで、主に娘さんの質問にお答えする形でその内容をお話ししたところ、後日、ご本人とご家族が外来に来られたとき、自家腫瘍ワクチンの接種を受けたいとの意思表示をされました。それまでは腫瘍が再発した患者さんを対象としてきた臨床試験でした

が、TKさんには放射線治療を行った後に、本来の目的である再発予防を目指して自家腫瘍ワクチンの投与を行うという臨床研究に参加していただくことになったのです。

TKさんは、ずっとやってきた柔道の話は何度か私にしてくれました、若い頃に大きな試合に出場したときの写真も見せてくれました。大手術の後でいぶやつれたとはいえ、その表情には当時の精悍さがまだまだ残っていました。また、奥様と娘さんはとても熱心に入院中のTKさんを介護して、治療方法や経過の説明するときには、いつもご本人と奥様、娘さんの三人が揃っていました。患者さんご本人や家族の方が治療に熱心だと、やはり主治医としてもなんとかできないものかと自然と熱心になるのは当然です。状況はとても厳しいのですが、やってみたいとわかりません。よく相談した結果、患者さんといえられれば同じ目標と価値観を持つことができ、新たな治療に挑戦する体制を作ることができたといえます。

放射線治療中にはニトロソウレアという薬を三週間あけて二回投与しました。そして、放射線治療を終えて四週間後、その薬の影響もすっかり消えたのを見計らって自家腫瘍ワクチンの治療を始めました。それから現在まで約二年半が経過しています。TKさんはワクチン接種後に転院してリハビリをした後に自宅に退院されました。その後、定期的に私の外来に来ていただきMRIを撮ってきましたが、はじめ腫瘍の残存かと思われた部分も次第に消えて、二年以上経過した今も再発はありません。移動には介助と車いすが必要ですが、元通り、ご家族と一緒に自宅で暮らしています。TKさんのように進化したグリオブラストーマでは、このように治療後二年以上再発がないということは大変珍しいことです。実は、TKさんが外来に来るたびにまだ大丈夫だろうかと私はドキドキします。おそらく、ご本人とご家族はもつとドキドキに違いありません。私は、ワクチンが効いてくれて、ずっとこの状態でいてくれるようにと心から祈っていますが、まだまだ油断はできません。定期的にMRIを撮りながら長くお付き合いできれば幸いと考えています。

「有効だというエビデンスが出ている治療をすべて行った後に再発してもそれは医者の子ではない。もともと病気が悪いのだからしょうがない。」それは事実だと思います。多くの医師が匙を投げるようなグリオブラストーマのような腫瘍に対しては、何かブレイクスルーが必要であることは間違いありません。このような難治性の病気に取りかかっていると、時間ばかりが過ぎてゆき、その割に成果は上がらないので、医師としてのやりがいを感じる事ができないようになってしまふ、という人もいるくらいです。

確かに、最新の遺伝子療法や免疫療法でもグリオブラストーマに対してその第一歩を踏み出すにはかなりの覚悟が必要です。膨大な時間とお金をかけても、相手が悪かったな、の一言であしらわれてしまふのかもしれないが、始めの一步を踏み出さないうちが何事も変わりません。常に原点に戻つて、「この憎らしい悪性腫瘍を、消滅させないまでもおとなしくさせるにはどうしたらいいのか。」を考えることが重要だと思います。それには、まず役割を分担して英知を集めて研究を進めることだと思います。多くの施設と多くの研究者が集まつて初めて可能性が見えてくることですが、この自家がんワクチンがその起爆剤になれば幸いと考えています。

これまで、CTLやNKの投与、そして自家がんワクチンの治療、とこの本の共著者(大野)と進めてきました。その中には劇的に効く患者さんがいることは紛れもない事実です。この章に登場したTKさんの場合のように、おそらくこの自家がんワクチンの主たる役割は、初期治療の後に、腫瘍(ガン)の再発を防ぐことにあるのだと私は考えています。そして、今後その効果をより引き出すためには、先ず、手術の際に腫瘍(ガン)組織を、ワクチンを作るために保存することが重要なのだらうと思います。有効なワクチンを作るためにはなるべくその腫瘍(ガン)全体を表している十分な量の組織が必要なのです。また、ガンに対する免疫療法と、手術で腫瘍塊を摘出すること、局所的な放射線治療を行うことの三つはお互いに有効性を上げることがすでに明らかになっています。われわれも放射線照射が腫瘍の免疫原性を上げる作用があることを基礎的な研究で明らかにしました。そこで、これからは、手術や放射線治

療と自家がんワクチンを併用する際に、どのようなタイミングで接種すると効果が上がるのかを明らかにしていくことがとても重要な課題だと考えています。多分この二点を改善するだけでも自家がんワクチンの有効性はかなり上昇するのではないかと予想しています。

医師の責任、患者の責任

ご存知のように日本は高齢化社会を迎え、ガン患者数は増加しております。現在、ガンなどの「悪性新生物」は全死因の約三〇%を占めて第一位で、今後増加すると予測されています。それと同時に、社会的要請としては、低侵襲で生活の質を高く保てる治療法への期待とともに、いろいろな場面で、患者の自主性を尊重する傾向が強まっていますといえます。私はこの本に書かれた免疫療法とともに、ガンに対する放射線療法にも携わってきましたが、毎年放射線治療に対する社会的ニーズは増大しつつあり、今後その傾向は続くと思っています。

同じ局所療法ですが、外科療法と比較しますと、放射線治療は侵襲が低く、形態や機能を保ちながら治療を行えるという大きな利点があります。脳神経外科領域においても、当初、放射線治療は、悪性脳腫瘍に対する後療法としてだけ行われていましたが、照射技術の格段の進歩により、現在ではさまざまな疾患に適応が拡大されつつあります。悪性脳腫瘍に対しても、いわゆるエビデンスに基づいて推奨される治療法は、現時点では、放射線療法だけだという報告すら出されています。

このように、いつの間にか放射線療法は、多くの場面で必須選択肢となりました。その背景には、低侵襲な治療法に対する根強い要求があるとともに、術者間による治療成績がそれほど変わらないという治療法に対する信頼性が認められてきたという点があげられます。外科療法においても最近ではさまざま

な標準的治療の設定が行われていますが、やはり術者の腕に頼るという原則は当分変わりそうもありません。

このままですと、十年後には、ガン患者数は年間九〇万人になり、死亡する方の二人に一人はガンが死因となります。発ガンのメカニズムに関する研究がどんどん進み、ガンの予防が広く普及することと思いますが、同様にガンに対する治療方針も患者さん個人に合わせたテーラーメイドの治療法、低侵襲でQOLを保てる治療法などの開発がどんどん進められるはずで、私自身もそろそろ「ガン年齢」となりますが、私自身の家族歴などからの考えますと、いつかは、どこかのガンか、脳または心臓の血管障害で死ぬ可能性が高いと考えています。振り返りますと、自分ならばガンになったときにどのような治療を受けたかを考えて、その研究をしてきたような気がします。

その中でも、ガン免疫療法は今後重要な治療法になっていくことと思います。遺伝子療法もどんどん進歩するでしょうが、別の章で説明しましたようにこの治療法もかなりの部分を免疫反応に頼っているのが現状です。そのような状況で、ここでご紹介したような自家がんワクチン療法が有効であるという患者さんがいるという事実は極めて重要です。この方法で腫瘍が実際に再発しないことや、うまくいけば縮小または消滅することが実証されれば、それを基に研究はどんどん進むでしょう。

患者さんも、「先生にすべてお任せします。」などとはいつていられなくなります。必ずどうしますかと聞かれますから、そのときに自分の希望をはっきりいえるように勉強しておかなくてはなりません。もちろん、医者は、一般的な治療の選択肢をあげるだけではなく、自分の得意技を説明することが必要になります。手術ではウルトラCの技をいくつ持っているのか、放射線療法に使う秘密兵器を自由自在に扱えるのか、または化学療法剤の組み合わせの妙に通じているのかということ。そこに、これからは遺伝子治療や免疫療法のエキスパートが加わってくるはずで、

簡単にいえば、患者さんは、その中からいいところ取りをすればいいのですが、いくらインターネットが発達してきたからといっても治療法の勉強には限界があります。その大きな壁は「経験」ということです。医学においては、この「経験」のように本に書かれていないことがとても重要であることが少なくありません。ですから結局は、患者さんと主治医は、同じ目的を持ち、価値観を共有していることを確認して治療に当たることがもつとも大事なのだということにたどり着きます。

第13章 養子免疫療法からの反撃

ローゼンバーグの攪乱

LA K療法の開発者で、その後、MART-1やgp100といったガン抗原ペプチドの発見者となった米国立ガン研究所のローゼンバーグは、二〇〇四年秋に立て続けに二つの論文を発表しました。一つは、彼らも世界の第一線で開発してきたガン抗原ペプチドを用いた“がんワクチン”は、いろいろなガン抗原ペプチドを用い、また、樹状細胞も用いてワクチンとして治療した四四〇例もの症例をかき集めても、たった二・六%の患者でしか効果がなく、ほとんど役に立たない、という衝撃的な宣言です(Nature Med., 10: 909-915, 2004)。このときのほとんどの症例は、白人に多い悪性黒色腫(皮膚ガン)で、転移しやすく抗ガン剤抵抗性の強い難治性ガンでした。もう一つの論文は、患者自身のガン組織から分離培養したキラーTリンパ球を大量培養しつつ、一方で患者の体内白血球(Tリンパ球を含む)を抗ガン剤でたいたいほとんど無くした状態にしてから、培養キラーTリンパ球を患者体内に戻してやると、五一%(三五例中一八例)もの患者でガンが縮小するというはつきりした治療効果があった、だから、養子免疫細胞療法の方がはるかに優れている、とどうもどした(Proceedings of National Academy of Sciences, U.S.A., 101: (suppl. 2) 14639-14645, 2004)。

特に後者の論文では、抗ガン剤で(患者を死なせないように骨髄を大幅に破壊しない程度に抑えながらも)血流中のTリンパ球を極端に減少させておいて培養キラーTリンパ球に置換してしまう、と同時にTリンパ球の成長因子であるIL-2を大量投与するという点がミソです。こうすると、体内にあつてキラーTリンパ球の活動を抑制する抑制性Tリンパ球(Treg)をほとんど排除でき、IL-2により培養キラーTリンパ球を体内で生かし続けられるため、多い場合は血中リンパ球の七〇%以上を培養キラーTリンパ球が占め、数ヶ月も血中を流れ続けるといえます。

しかも、彼は、患者において「効果がある」という評価の方法を、抗ガン剤の場合と全く同じにしました。大きな残存ガン組織が五〇%以下に縮小しなければ効果はない、という厳しい評価方式をとったのです。つまり、それまでにガン抗原ペプチドを用いたさまざまなスタイルのワクチン(ウイルスにガン抗原DNAを仕込んだ場合も含めて)の評価に用いられてきた、あいまいな評価方式(たとえば、「ガンが壊死を起こした」、「リンパ球がガン組織の中に侵入している」、「ガン抗原が消えた」、「病状進行が止まった」、「ガンの一部が縮んだ」、「患者の見かけの症状が改善した」、「予測したより患者が長生きした」)ではダメだ、抗ガン剤の場合と直接数値的に比較できる評価方式でなければならぬ、としたのです。

この論文を読んだ世界中のがんワクチン研究者は大騒ぎになりました。ガン抗原ペプチドMAGE-1の実在を世界に先駆けて証明したテリー・ブーンはカンカンに怒っているという噂が流れ、学術雑誌には反論が掲載され、大議論が始まっています。しかし、二〇〇五年一月現在、ガン抗原ペプチドを用いた「がんワクチン」が本場に役立たずなのかどうかの決着はまだついていません。

普通の医療現場の視点からでは

筆者らにも、ローゼンバークの養子免疫細胞療法には、若干の疑義があります。その前に、大きな残存ガン組織が五〇%以下に縮小しなければ効果はないという非常に厳しい評価方式ながら、五二%もの皮膚ガン(悪性黒色腫)患者で効果があつた、という臨床成績には敬意を表しておきます。手術もできず、放射線もだめ、抗ガン剤も効かない悪性黒色腫では、前人未到の大変立派な成績であることを疑う余地はないからです。

しかし、この治療法は、

(A)抗ガン剤で患者の血中白血球を極端に減少させるため(七日間で二〇個/mm³以下にまで下げて

しまいます)、感染症の危険性が非常に高いことと、

(B)患者の生のガン組織からキラーTリンパ球を取り出し、二週間培養して一〇〇〇倍に増やさなければならぬと同時に、患者に投与したキラーTリンパ球を生かし続けるためIL-2を八時間おきに投与する、という欠点があります。

(A)では患者の管理が大変です。白血球がほとんどない場合、短期間とはいえ無菌の病室に入院させないと、ごく普通の雑菌でも敗血症を起こし、あつという間に生命が危険にさらされるからです。

(B)でも大型で高価な細胞培養設備を稼働させなければならず、IL-2も高価な薬です。一回七二万単位も八時間おきに連続投与し続けるのでは費用負担が必然的に大きくなります。この(B)の点は、ローゼンバーグらはIL-2遺伝子をキラーTリンパ球に放り込み、キラーTリンパ球自らIL-2を作り出す生きたがらせるように、遺伝子治療を組み合わせた方法に改変しようとしています。それでも(A)、(B)いずれにしても莫大な費用がかかり、患者一人あたりの治療費が何千万円にもなるだろうと予想されます。現在は、米国立ガン研究所という天井知らずの研究費が使えるところだからこそ実行可能ですが、普通の医療現場で簡単に実現できる方法とはとてもいえません。養子免疫細胞療法は、優れた方法に改良されたとしても、大きなコストの壁が立ちほだかっているのです。

樹状細胞ワクチン・やはりぶつかるコストの壁

このコストの壁は、実はローゼンバーグの養子免疫療法ほどではありませんが、樹状細胞ワクチンにも当てはまります。末梢血中にある樹状細胞は未分化で抗原呈示能力は低いため、培養して分化誘導し、高い抗原呈示能力を発揮させないと、リンパ球中からCTLを誘導活性化することはなかなかできません。樹状細胞の形態をみるとよくわかりますが、分化した樹状細胞は偽足をのびし、リンパ球を抱きか

かえるようにして共存しています。この母親の懐に入るようなミクロの環境こそ、リンパ球が育ち活性化してキラーT細胞の代表者であるCTLになるには必須なのです。

そのため、樹状細胞の分化誘導培養も現在の技術では必須なのですが、実はこの細胞は、ヒトからの通常の採血量である末梢血三〇mlからでは10⁶個もとれません。その上、培養してもほとんど増えないのです。いかに抗原提示能力が強いといっても、10⁶個程度ではさすがに少なすぎて体内に注射してもほとんど役に立ちません。

そこで止むを得ず、この一〇〇倍量、三〜四Lもの大量の血液から樹状細胞を分離採取することになります。一人の患者からいきなり三〜四Lも血液は取り出せませんから、血管に太い針を刺し、体外につないだチューブ中に血液を流しだし、白血球だけ引つかかるように仕組んだカラムを通過させ、血液をまた体内へ還流するという方法をとります(アフレーシスといいます)。現在は自動化された機械があり、ベッドに数時間寝ている間に体中の白血球をごっそりととってくれるようになっていきます。

この大量の白血球から樹状細胞を分離し、培養を一週間から一〇日間行えば、治療に使える数(10⁶~10⁷個)がとれますが、この過程をGMP基準という医薬品製造のための厳密な方式で行うだけで約一〇〇万円もかかります。一度アフレーシスを行って採取した樹状細胞を、三〜四回投与分に小分けして培養していても、何回も何回も投与を繰り返していく治療のためには、容易に数百万円がかかることとなります。

樹状細胞型ワクチン療法は、血液からの細胞分離、培養という工程を含むため、やはり高いコストの壁にぶつからざるを得ない方法なのです。

第14章 再び、自家がんワクチン療法の特徴を

難問解決の手段

では、ここで、第8章の「現在のがんワクチンがかかえる難問」の項で述べた(1)(2)(3)の難問を一挙に解決できるがんワクチンは製造可能か、しかもコストの壁が低いもので可能かという点に戻って考えてみましょう。

ガン細胞中の「ガン抗原」は、ガン患者一人ひとりで異なり、患者間で共通性のあるガン抗原は極めて少ないと予想されます。これまでガン抗原発見に非常に苦労してきた点から、容易に推定できません。しかし、その患者自身の体の中だけで考えてみれば、ガン細胞と正常細胞は必ず異なるところがあるはずです。この特徴を利用すると話は一挙に簡単になります。すなわち、がんワクチンをその患者自身のガン細胞(ガン組織)で作り、その患者だけに投与することとし(こうすれば(1)の超難問、ガン抗原の発見と同定、という問題に触らずに済みます)、体内の免疫系を強烈に刺激し、体内の免疫系が「質的には正常な」ガン細胞を異物と認識するように免疫系を刺激して変えてやることができればよいわけです。この考え方が「自家がんワクチン」の源になっています。

実際に、これを実現するため、ヒトでも、実験動物なみの強烈な免疫刺激によつて(2)の難問(体内の免疫系が「質的には正常な」ガン細胞を攻撃するはずがない)にチャレンジするのです。ただし、ヒトを実験動物と同じには扱えませんから、ワクチンを注射した局所だけを実験動物なみの強烈な刺激にさらします。こうして強烈な免疫刺激による全身毒性発生を避ける、というのがキーポイントです。

では、このやり方で(3)の難問(自己免疫病の発生)を解決できるのでしょうか。当初のわれわれの解答は、「やってみなければわからない」でした。われわれは、一見矛盾しているようですが、(2)の難問そのものを生かすことにかけてのです。すなわち、体内の免疫系は正常細胞をけつして攻撃しない、しかし、

“質的には正常”であつてもどこかに“量的な異常さ”があるガン細胞を攻撃できる微妙な免疫状態は、少なくともワクチン注射局所(とその所属リンパ節)では作り出せるはずだ、と考えたのです。

実際にマウスを使った動物実験でホルマリン固定した肝ガン細胞を抗原としたがんワクチン実験では、マウス一匹に一回に一ヶ所皮下注射しています(図 9、101 ページ参照)。ヒトでも、注射した局所一ヶ所については、マウスもヒトも同じような大きさの細胞で成り立っている哺乳動物ですから、同じような免疫反応を起こしているはずだと考えられます。ただ、実際にヒトで臨床研究を始める際には、さすがにヒトは体重比でマウスの一〇〇〇倍以上もあるため、一回に五ヶ所皮下注射し、それを三回繰り返し返しました。この考え方は、どうやら間違つていなかったようです。その結果は、図 12 (111 ページ参照)、図 14 (119 ページ参照)、図 16 (122 ページ参照)に示したとおりの大成功でした。

しかも、現在までにヒトで、二〇〇例を超える自家がんワクチン注射の経験がありますが、(3)の難問である自己免疫病を新たに発生させたとと思われる症例は一例もありません。既に自己免疫病を起こしてしまつていると推定された肺ガン患者(専門的には、血中の抗核抗体が陽性で、血中LDH活性が一〇〇〇単位、 γ を超えていたため、体のどこかで自己免疫反応と炎症反応をすでに起こしていると推定された)で、症状悪化をきたした症例が一例あつただけです。自家がんワクチンはそれだけ免疫刺激力が強いことの証左でしょう。

なお、これ以後は、自己免疫疾患がすでにあると疑われる患者には、自家がんワクチンの適用は禁忌となつています。ただし、血中リウマチ因子が陽性の患者では、患者の強い希望により自家がんワクチン療法が施行されましたが、リウマチが発生したということはありませんでした(一例のみの経験です)。リウマチも自己免疫疾患の一つですが、血中リウマチ因子が陽性であっても、免疫刺激によりリウマチという病気がすぐに発症するといふわけではなさそうです。

では、コストの壁は越えられたでしょうか。

自家がんワクチンは、患者自身のホルマリン固定ガン組織が原料となります。この入手コストは、ガンの手術が保険適用であり術後の摘出組織は病理診断がつけば本来は捨てられるものですから、極めて安上がりです。しかも、ガン組織中の細胞はホルマリン処理により完全に死んでいます。生きている細胞を培養するものではないため、大掛かりな培養施設は不用で、取り扱いは簡単化できます。添加する免疫刺激剤のコストも、量産されている汎用原料を使えば安上がりとなります。

ただ、問題は一人の患者のために専用の一つの薬しか作れない、「自家」という点にあります。大量生産によるコストダウンという常識が全く適用できない、まさにパーソナルドラッグの泣き所です。車であれば、高貴な方のために専用車を一台だけ作るのと同じで、どうしてもコストは高くなるのです。

さすがにこの点には筆者らも若干うなづけている、というのが正直なところでは、それでも、実際に「自家がんワクチン療法」を実施している医療機関では、健康保険の効かない自由診療でありながら、末端診療価格で一四〇〇〜一五〇万円に抑えることができます。

比較のために述べますと、高価な抗ガン剤による治療費は、慢性骨髄性白血病のためのグリベックの場合、もし一年間服用すれば四八九万円もかかります（健康保険が効いていますから実際は三〇%負担として一四六万円です）。また、高度先進医療の一つ、陽子線治療では、健康保険が効かない自費診療のため一回の治療費が二五〇万円となっています。「自家がんワクチン療法」はこれらに比肩できるレベルではあるわけです。

自家がんワクチン適用の条件

“ガン”は、放置すれば確実に死に至る病です。そのため、有効な治療法があるならば、できる限り早期に処置し、それによって完治を目指すのが鉄則です。しかし、ガンの怖いところは、ほとんどの場合、自

覚症状がない点にあります。自覚症状がなければ、人間誰しも自分が病気にかかっているとは思いません。だから気がつかないか、気がついたとしても症状がないからしばし放置することになります。そのためなんらかの自覚症状が出たときには、すでに原発ガン組織は大型化しているか、転移していて手の施しようがない状態になっていることが多くみられます。だからこそでしょう、定期健診による早期発見の重要性が声高に叫ばれています。

しかし、すでに大型ガンになっている場合、従来の処置法としては、手術で切りとる、放射線を浴びせて殺す、抗ガン剤でガン細胞の増殖を抑え込むか殺す、とういうのが常套手段でした。いや、ガン治療に携わる医療関係者の骨の髄まで沁み込んだ常識となっているといつてよいほどです。それでもただだからこそ、日本では年間三〇万人以上もガン死しています。そこで「第四の治療法」としてガン免疫療法が目ざされていますが、本場に「第四」番目の治療法でよいのかは、大きな問題があります。

培養したガン細胞を遠心分離機で試験管の底に集めてみますと、一〇〇万個の細胞で少し底が白くなる程度です。この一〇〇倍、一億個のガン細胞でも、元のガン細胞の大きさによっては一mlの容量に達しません。大きな遠心力をかけてしっかりとパックすると、さらにこの一〇倍、一〇億個(10⁹個)程度あれば約一mlとなります。

ガンの画像診断によく使われるコンピュータトモグラフィ(CT)装置で検査しても、体内の深部にあるガン組織が見つかるのは、通常は直径二cm、運が良くても直径一cmです。最新のPET診断装置(陽電子を放出する放射性物質を使います)ならば直径五mmのガン組織も見つかる場合がありますが、非常に細胞分裂の盛んな悪性度の高いガンでなければ見つかりにくいのが実状です。

では、直径一cmのガン組織には、どのくらいのガン細胞がいるのでしょうか？直径一cmのガン組織は、球体と仮定して容量計算すると約〇・五ml、これが直径二cmならば約四mlです。上述の培養細胞の場合から推定すれば、五億個から四〇億個のガン細胞がわずか直径一〜二cmのガン組織の中にいるこ

とになります。ガン組織の直径が2cmより少し大きくなっているだけで、体内には一〇〇億個(10¹⁰個)に達するガン細胞がいると考えなければなりません。

一方、体内の免疫細胞で、キラーリンパ球となるT細胞は実は意外に少ないのです。全身の血液を流れているT細胞をすべて集めても一〇億個(10⁹個)程度しかありません。この中で、自分自身のガン細胞を殺せるT細胞は、通常はほとんどいないのです(もしあれば、ガン細胞が生まれたらすぐにでも殺しているはずですが)。だからこそ、ガンができるといえますが)。仮にすでにCTLが体内でできているとしても、その頻度は、血中では通常一〇万個に一個以下と推定されています。全身の血液を集めても、CTLはたかだか一〇〇〇〇〇〜一〇〇〇〇〇個程度しかないこととなります。

なんらかの方法で免疫刺激し、T細胞の中から真に自分自身のガン細胞を殺せるキラーリンパ球、すなわち細胞傷害性Tリンパ球(CTL)に分化誘導し、大量に増殖させて、体内のガン細胞を殺そうとすれば、どうしても増殖までに時間がかかります。体内で細胞が分裂増殖するスピードは最高でも半日に一回です。一個が二個、二個が四個、と倍々に増えていくとしても、一〇回の分裂を繰り返して2¹⁰倍(一〇二四倍)、大雑把に言えば一〇〇〇倍です。ここまで増えるのに五日間かかることに計算上はなりますが、実際に体内では、これほどのスピードで増えることはありません。大まかには一日に一回分裂するのがよいところでしょう。一〇〇〇〇倍になるのに一〇日はかかるのです。一〇〇万倍になるには二〇日はかかるという計算になります。

強力なキラー活性を持つCTLでさえ、培養されているすべてのガン細胞を一夜で完全に殺すためには、一個のガン細胞に対して二個の割合で加えなければなりません(通常は培養皿に一〇〇万個のガン細胞を入れてどのくらい殺されるか検査していますから、加えるCTLの総数は最低でも二〇〇万個となります)。直径一〜二cmのガン組織の中にいるガン細胞をすべて殺そうとすれば(一夜でといわず、もつと時間をかけてもよいとしても)、一〇億個〜一〇〇億個レベルのCTLが必要となります。

では、仮にがんワクチンで体内の免疫刺激に成功、CTLを分化誘導できたとして、当初のたかだか一〇〇〇〜一〇〇〇〇個のCTLが直径二cmのガン組織中のガン細胞を殺せるでしょうか？これはひとえにCTLの増殖スピードにかかっています。数万倍以上もいるガン細胞が二〇日後までに増殖しないで待つてくれるわけではないからです。もし、ガン細胞の分裂増殖が盛んで、一日に一回分裂するならば、CTLがガン細胞をせっせと殺しつつ増殖していても、到底間に合いません。

そのため、悪性度が高く分裂増殖が盛んな最末期ガンでは、自家がんワクチンに限らず、どんなワクチン療法も追いつかないのです。がんワクチン療法は、体内の敵の数が少ないうち(すなわち、手術でほとんどのガン細胞が摘出され、わずかの潜在的な転移ガン細胞が残っている時期など)でなければ、大きな効果は期待できません。

しかし、もし、ガン細胞の増殖スピードがゆっくりしていれば(腎ガンや、肺ガン、乳ガン、大腸ガンなど)の一部ではよくあります)、CTLの増殖スピードが速いため追いつけます。仮に、ガン細胞が一日に一度しか分裂しないとすると、ガン細胞が二倍となる間にCTLは二回分裂できるから四倍に増えます。その相対的な比は二倍です。さらに二日後には比が四倍となり、二〇日たてば約一〇〇〇倍、四〇日もすれば約一〇〇万倍となります。すなわち、最初の敵が一〇〇万倍いたとしても、敵の増殖スピードが遅い場合は、いつかは追いつけます。しかも、この間、CTLは敵のガン細胞を殺しつつ増えていきます。従って増殖スピードが遅いガンを相手にする場合は、最初のガン組織が二cmあつても、がんワクチン療法の効果が期待できるのです。

一般的にいつて、ガン細胞の増殖スピードが遅いのはガンの初期です。末期になるほど早くなります。いや、実際は、ガン細胞が発生して時間がたてばたつほど、ガン細胞群の中で少しでも増殖速度の速いガン細胞が優位になり、ガン組織全体の中で大きな割合を占めてくるようになります。大腸ガンの場合、直径一cmに達するのに十年以上かかることも珍しくないのに、直径一cmを超えると急速にスピードアッ

プし、二〜三年で患者を死にいたらしめるのは、このような理由もあります。

そのため、悪性度がまだ低い高分化型の初期ガンでは、ワクチン療法の効果はおおいに期待できます。

もし、悪性度が高く分裂増殖が盛んな末期ガンになってしまっている場合はどうでしょうか。とても間に合わないと前述しましたが、このとき、放射線などを照射して（完全にガン細胞を殺せなくても）、ガン細胞の増殖速度を大幅にダウンさせることができれば、ワクチンが活躍できるチャンスが到来します。体内で分化誘導したCTLの増殖が追いつく可能性が出てくるからです。そのため、放射線療法とワクチン療法の併用は、効果が期待できます。

しかし、がんワクチン療法は、一般的な抗ガン剤（化学療法）とは相容れません。一般的な抗ガン剤は細胞増殖を抑えることを主作用としています。DNA合成阻害剤、細胞分裂に必須の細胞内微小管破壊剤、細胞内微小フィラメント破壊剤、染色体分裂阻害剤などです。

これらの抗ガン剤は、ガン細胞だけに作用するものではありません。正常細胞も含めて、分裂増殖するすべての細胞に作用します。ですから、骨髄のように血液細胞の素となる細胞が盛んに分裂する組織は、抗ガン剤で痛めつけられてしまうのです。

大量の抗ガン剤を使用した後、骨髄抑制が起こり、白血球が減少するのはこのためです。白血球の中でも、特にT細胞は増殖が速いため抗ガン剤にやられやすいという性質があります。もちろん、分化誘導され細胞分裂が盛んになったCTLは、抗ガン剤に真っ先にやられてしまう可能性が高いのです。そのため、化学療法で骨髄抑制を起こしている患者では、効果的な免疫反応は到底期待できません。化学療法を長く続けた後、抗ガン剤では効果がないからと免疫療法に切り替えたとしても、体内の免疫反応が期待できない状態では、免疫療法が有効にならないのは当然なのです。

もう一つ、極めて重要な要件があります。実はリンパ球はステロイド剤にとっても弱いのです。リンパ球

特有な性質ですが、ステロイド(中でもグルココルチコイドという種類)に出会うとアポトーシスという自壊作用を起こし、早い場合はわずか数分で死んでしまいます。ステロイド剤は強力な抗炎症薬であるため、皮膚のかゆみ止め、手術直後の傷の腫れを抑えるためや、脳腫瘍の場合は脳圧を下げるためなどに汎用されていますが、大量に使うと体内のT細胞数を減少させてしまいます。この状態では、自家がんワクチンによる免疫刺激(T細胞のCTLへの分化誘導と増殖)は期待できないのです。

以上のように、自家がんワクチンを適用するには、

- (1) ガン細胞の増殖が猛スピードになっている最末期ではないこと、
 - (2) 体内の敵の数がまだ少ないうちであること(ガン組織が小さい初期のうちか、手術で大部分を摘出した後であるとよい。自家がんワクチンは摘出ガン組織を使うため、特に術後に好都合です。)
 - (3) 放射線療法とは併用できません
 - (4) 化学療法とは相容れないので、それを続けた後でないこと
 - (5) ステロイド剤を同時に使用しないこと
- という条件となります。

自由診療方式なら直ちに提供可能

自家がんワクチンは、現在、健康保険の適用はされておりません。これは、自家がんワクチンが未だ国の未承認医薬品であるため、薬事法の規制によるためです。

世界中を見渡すと、どの国でも医薬品製造販売は、健康保険の適用がされてもされなくても、国家の事前承認を必要とするのが普通です。この法的規制は厳格で、危険なまがいもの医薬品が流通す

るのを避けるためです。しかし、国家の承認を獲得するのは、生やさしいことではありません。仮に医薬品候補物質があったとして、その安全性と有効性を証明するためには、実験動物による非臨床試験、人での臨床試験（これは通常第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相）を経なければならず、しかも承認を得て販売開始した後も、詳細な国への事後報告を課す第Ⅳ相というものまであります。第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相と進むごとに、被験者数は一桁ずつ増えていき、第Ⅲ相では数千人規模に達することがあります。膨大な量の臨床データを集めて有効性を示さなければならぬのです。一つの薬を開発するのに長い開発期間と多額の費用を必要とするのはこのためです。

先に述べましたように（第11章の「臨床研究」の背景（参照））、ガン分野では、例外的に第Ⅰ相と第Ⅱ相を一部合体し第Ⅰ／Ⅱ相とし、少人数の患者で安全性をテストした上で、もつと患者数を増やした第Ⅱb相で有効性を証明すれば、製造販売の許可が出ることになっています。販売開始後に大規模な臨床試験第Ⅲ相を行えばよいとされています。しかし、ガンは放置すれば確実に死に至る重篤な疾患だけに、手厚い看護と慎重かつ十分な経過観察（死亡に至る場合を含む）が必須です。臨床試験でもこのために非常に費用がかさみ、一人の被験者につき一〇〇〇万円以上の開発費が必要といわれています。一〇〇〇人の被験者を使えば一〇〇億円かかるという計算です。

ただし、いったん国家の承認を得れば、その国内では、何万人の患者に投与してもかまわないことになります。その抗ガン剤が合成有機化合物ならば、製造自体は極めて安価にできます。一錠数円しかかからないこともあり、それを一〇〇〇倍以上の価格で数万円に売れば、一人一錠しか飲まないことなどありませんから、年商数十億円から数百億円に達します。短期間で開発費を回収でき、利益も十分上がるビッグビジネスとなるのです。このような開発過程を経て国家承認を獲得しなければ、一般には医薬品として売ることができません。

ですが、日本では例外があります。薬を医療機関の院内で調剤し院内で処方する場合は、未承認で

も医薬品として患者に投与することができるのです。極端には単なる食べ物でも、院内で作り院内で使用するだけならば、未承認医薬品として患者に処方し診療費を得ることができるとなっています（自由診療制度の一環です）。もちろん、この際、医師は患者への十分な説明と了承を得た上で処方し、医療上の全責任を負わなければならないことはいまでもありません。

どんなガンの種類であれ、そのガン特有のガン抗原はそのガンの中にしか含まれません。同じガン種でも（たとえば同じ胃ガンといっても）、患者が違えば百人百様で、一人として全く同じガンはないといわれます。ですから、そのガン組織を使つて作ったがんワクチンは、そのガンを持つその患者個人だけにしか使えないのです（どの患者にも共通するガン抗原がそのガン組織に含まれているという確証があれば、他人にも使えますが・）。

自家がんワクチンは、患者自身の抽出ガン組織を原料としているため、一人の患者につきその患者専用の薬を一つだけ作るということになります。一つひとつ毎にもし前記のような開発過程を経ることを強制していたら、一つの自家がんワクチンは莫大な価格となります。年単位の長期間かかる国家承認獲得前に患者が死亡してしまうでしょう。しかし、自家がんワクチンの作り方は、どのガン種でも同じです。ですから、原理的には、どのガン種でも自家がんワクチンは働くと考えています。

そこで、われわれは、日本特有の自由診療制度を利用して、実際に自家がんワクチン療法を開始しました。その方が、前記のような莫大な開発費を投じないで済み、速やかに臨床現場に自家がんワクチンを届けることができるからです。

自家がんワクチン療法の実際

ここでは自家がんワクチン療法の具体的手順を説明しましょう。

① 始めにこれまでに患者がかかった主治医(前主治医)に依頼して、患者のガン組織(ホルマリン漬け組織か、パラフィン包埋ブロック、できれば組織量が2グラム以上はあるもの、もしなければ、ぎりぎり1グラムでも作製できることがある)を持参していただきます。

② がん組織を加工し自家がんワクチンを作製します。ワクチンの作製は無菌的に行われ、作製期間は最短三日間(前後の輸送期間を加えると五日間ないしそれ以上)です。

③ ワクチンができたら連絡します。患者がかかっている医療機関に来院していただきます。以下必要に応じて、最初に血清腫瘍マーカー検査、血液細胞の状態、内臓の働きなどを見るために採血することがあります。また、必要に応じて、超音波検査、CT、レントゲン、MRI、PETなどの画像診断を行います。

④ 次に固定された自家がん組織に対する過敏反応の有無をみるため、テスト用として左前腕内側の皮内に注射します(免疫反応テスト1)。

⑤ 二日後(四八時間後)、免疫反応テスト1の部位について、発赤の直径を測定します。同時に写真を撮っておきます。

⑥ がんワクチンを左上腕の皮内五ヶ所に注射します。二週間後(病状により一週間後の場合もあります)に今度は右上腕皮内に五ヶ所注射し、さらに二週間後(同じく病状により一週間後の場合もあります)に左上腕皮内に五ヶ所注射します。計三回です。

⑦ 第三回注射の二週間後、上腕の注射部位の写真を撮ります。また、右前腕内側の皮内に再度免疫反応テストを行います(免疫反応テスト2)。

⑧ 二日後(四八時間後)、免疫反応テスト2の部位について、発赤の直径を測定します。同時に写真を撮っておきます。また、必要に応じて、ワクチン投与前と同様の血液検査を行うことがあります。

これらの後、フォローアップ検査として、血液検査、超音波やCT、MRI、PETなどの画像診断を行います。このフォローアップ検査は患者の希望により前主治医(当院での治療を受ける前の主治医)のも

とで受けることも可能です。

症例は効果を予測する

現在は、エビデンスベースドメディシン(Evidence-Based Medicine)、科学的証拠に基づいた医療)が必須と言われる時代です。我々は、第11章の「ランダマイズドスタディの結果」で自家がんワクチンは術後肝ガンの再発抑制効果と延命効果があることを述べました。図14(119ページ参照)こそがそのエビデンスです。そして、ここでは、他のガンでも「自家がんワクチン」の作り方は全く同じで、実際には、「自家がんワクチン」はガンの種類を問わず応用可能だと述べました。

では、確かに他のガンでも効くという証拠はあるのでしょうか。

悪性腫瘍の中でも最悪中の最悪といわれるグリオブラストーマになりながら、自家がんワクチンが劇的に効いたTKさんの例(第12章)のみならず、実は、他にも驚くほどの症例を我々は経験しています。以下に、いくつか紹介しましょう。

(1) 六三歳 男性、胃ガン:胃ガン局所が穿孔しており、腹膜播種は避けられず、二〇〇二年一二月自家がんワクチン接種終了時では余命三ヶ月と考えられていた。後、医師の勧めで抗ガン剤療法に戻ったが、本人が勝手に休薬。QOLが大幅改善し、接種後一年たった時点でゴルフに三回も行っている。だが二〇〇四年八月ガン進行により死亡。事後報告では腹膜播種は防止できていたという。生存期間は予測余命の六・七倍。

(2) 四五歳 女性、大腸ガン:二〇〇二年七月切除。リンパ節転移ありステージⅢ。同月、化学療法。十一月、再発予防のため自家がんワクチン接種、強い局所反応と一過性発熱あり、その後、脾臓周辺

リンパ節転移巣が消失。二〇〇四年五月、肝転移巣発見、切除。以後、再発なく生存中。

(3) 三八歳 女性、大腸ガン。腹腔内全面播種、大腸全摘、小腸も2mしか残さず摘出したが微小散在ガンはとりきれず、余命は最長六ヶ月と診断。二〇〇三年三月自家がんワクチン接種、八月までCT観察で再発なく、この段階で執刀医自身が驚いていた。しかし以後再発、二〇〇五年一月死亡。生存期間は予測余命の三・二倍。

(4) 五九歳 女性、脳腫瘍。二〇〇三年五月、自家がんワクチン接種、術後再発グリオブラストーマが縮小、半年後にはピーク時に比べ半分以下に。二〇〇四年七月再増大するまで自宅で日常生活、海外旅行も経験。術後再発脳腫瘍に関する従来常識ではありえない症例。

(5) 四五歳 女性、大腸ガン。上行結腸、右半結腸、肝転移巣切除。二〇〇三年六月自家がんワクチン接種。肺転移巣の一つが縮小、他の一つが増大。増大した方はその後切除。このような効果は混在反応 (mixed response) といわれ、縮小した転移巣と増大した転移巣が、明らかに性質が異なっていることを示している。

(6) 五〇歳 男性、膵ガン。直径3cm肝転移巣あり、二〇〇三年十一月、摘出膵ガンを用いた自家がんワクチン接種。CTで肝転移巣は2cmに減少。しかし、全く独立に現れた肝内胆管ガンが進行、二〇〇四年六月死亡。これも混在反応の例。

(7) 五七歳 男性、肺ガン。二〇〇四年一月自家がんワクチン接種後、一週間で反回麻痺がとれ、声が出るようになったが、リンパ節転移巣は改善せず、その後イレッサ投与で縮小、生存中。

(8) 三五歳 男性、甲状腺ガン。リンパ球療法を施行していたが効果がみられなかったため、自家がんワクチン療法を併用、二〇〇四年四月接種。利尿剤は使用していなかったが両側胸水が消え、カニューレ交換時にみえていたガンがなくなった。しかし六月突然出血死。もともとガンが頸部大血管を巻き込んでいたためと推定。

(9)七〇歳 男性、悪性胸膜中皮腫二〇〇二年四月呼吸困難出現(胸水貯留あり)。七〇十二月入退院を繰り返しながら化学療法を実施、二〇〇三年八月胸水増量、十一月胸壁に腫瘤出現、切除後も胸壁浸潤残る。二〇〇四年一月化学療法再開、しかし副作用強く中止。三月自家がんワクチン接種、頻度の高い疼痛が軽減。

肝ガン以外でも、ガンの術後、いったん治癒している間に自家がんワクチン療法を受診したことによって、その後再発が見られないという症例は、すでに多数あります。しかし、ここに挙げたような飛びぬけた症例があるということは、将来、がっちり設計された臨床試験(ランダムマイズドスタディ)を行ったとき、統計学的な厳しい評価に耐えられる結果が出るに違いないということを十分予測させるものです。

ソフトクライテリアで眺めてみると

自家がんワクチンは、科学的に最も厳密な臨床試験(ランダムマイズドスタディ)によって、術後肝ガンでは再発抑制効果があること、そして延命効果まで期待できるといふ、客観的なデータを持っています。(第11章の「ランダムマイズドスタディの結果」参照)。統計学的に試される「延命効果の有無」は、ガンの臨床試験では最も厳しいガチガチの評価基準で、ハードクライテリア(Hard Criteria)と呼ばれます。

他のガンについては、われわれの持っている二〇〇五年五月末段階の臨床データでは、『効果がある』という証拠が揃っているとは、まだいえません。自家がんワクチン療法を受診した症例数は全体で二〇〇〇例を超えたばかりです。その中には、実にさまざまなガン種が含まれています(表1参照)。

表1をよくみると、一つのガン種で受診患者数はまだ少なく、しかも、自家がんワクチン接種後の日が浅く、経過観察(フォロー)がまだなされていない症例が大部分です。フォローされている五九例をみると、個々の症例の背景因子(年齢、性別、ガンのステージ、一つガンの大きさ、転移先、血液状態等々、

表 1 ソフトクライテリアで見てみると

050415時点 癌種	全体症例数	フォロー		(フォローあり症例の)転帰			全体の中 の末期症
		あり	なし	改善**	不変	悪化	
大腸	39	14	25	5	1	8	8
脳	36	17	19	2	2	13	10
乳	19	4	15	1	1	2	3
肺	22	5	17	1	1	3	2
胃	16	5	11	1	1	3	7
肝	16	5	11	3	2		
腎臓	7	2	5	2			2
子宮	6	0	6				
膵臓	6	1	5	1			1
卵巣	5	1	4			1	1
甲状腺	3	1	2	1			2
胆管	8	1	7	1			
リンパ腫	2		2				
口腔	2		2				1
骨肉腫	2		2				
筋肉腫	2	1	1			1	
尿管	2		2				
メラノーマ	2		2				
原発不明	5	2	3			2	2
その他 ^{*1}	6		6				
未投与 ^{*2}	16		16				11
合計	222	59	163	18	9	32	50
				31%	15%	54%	

** Soft Criteria

= 数値化できる指標のいずれかで、何らかのポジティブな臨床反応が観察された症例の割合

多数の因子があります）が揃っているガン種はまだありません。

背景因子がかなり揃った同一種のガン患者数がある程度以上（せめて二桁）ないと、過去の歴史対照群との間でさえ、比較のための統計学的処理に耐えられず、本当のためのガン種で自家がんワクチンが有効なのかどうか（統計学的有意差があるかどうか）がわかりません。われわれでも、唯一、共著者（坪井）が直接手がけたグリオブラストーマ患者が総数一〇例を超えたばかりで、今後、学術論文として世に問われる予定です。

しかし、統計学的に厳密な評価に耐えられるほどに達していないとしても、

- (1) お腹が痛くて歩くのを嫌がっていた患者のQOL(生活の質)がびっくりするほど改善し、見かけ上、全く健常人と変わらなくなったとか、

- (2) ベテラン医師の経験からすればあと三ヶ月の命が何倍にも延びてしまったとか(医師にとってはうれしい誤

算)、

(3) ボコボコ複数あるガンの塊が一つでも消えたとか、

(4) 従来の常識では生きていたことさえ不思議なほどの難治ガンであつても、まだ生き延びてベッドに寝ているとか、

(5) 胸に水が溜まり、側で聞いていても苦しいとわかる呼吸をしていた患者が、胸水がなくなったため普通の呼吸に戻ったとか、

というような、他の治療法が効かないため、客観的にみて自家がんワクチンが奏効したと思える改善症例を集めてみると、三二%もありました。不変だった症例も加えれば四六%となり、およそ全体の半分は、自家がんワクチン療法によって、何らかのメリットを享受したと解釈できます。

このような(1)〜(5)の評価基準は、統計学的にみて厳密な定量的評価ができるハードクライテリアとは違って、どこかに“曖昧さ”がある評価基準のため、ソフトクライテリア(Soft Criteria)と呼ばれます。一つひとつは、十分な科学的評価基準にならないとしても、集めて全体を眺めてみると、この治療法の有効性に関する傾向がわかります。

もちろん、われわれは、ここで自家がんワクチンは他のガンにも有効だと断言しているわけではありません。他の免疫療法を行っている民間クリニックでは、このようなソフトクライテリアだけで、〇〇%有効と表示しているところもありますが、統計学的にみて厳密な評価に耐えられるものではありません。ソフトクライテリアは、全体としての傾向を眺めるためには役立つ、というものです。

「ちょっと待って！」抗ガン剤療法に入る前に

前述の表を見て、傾向として、「なんだ三割しか効かないのか」と考えるか、「えっ、免疫療法でも三割

も効くようになったのか」と考えるかは読者次第です。

ほとんどの抗ガン剤では、ガン組織を縮小させる強い作用はあっても（もともとガン縮小効果があるものとして掘り出してきた薬物ですから、この点は当然です）、実はその効果は一時的なものであって、患者の延命効果はほとんどありません。

つまり、ガチガチのハードクライテリア「延命効果」で評価すると、ほとんどの抗ガン剤が不合格となつてしまいます。（ただし、最近、急性の白血病や、小型の肺ガンで術後の場合や、乳ガンで運よくHER2発現がある場合などの、いくつかの特殊な場合には、抗ガン剤や抗体医薬による延命効果があることが統計学的に証明され、ようやく世に知られ始めてきた状態です。）

一方、乳ガンにおけるドセタキセルや、パクリタキセルのように、医師をして「あれは患者を拷問にかけるようなものだ」とまで言わしめるほどの強い副作用がある抗ガン剤を、大きな転移乳ガンがあつてやむをえない場合に使うのはまだしも、手術でほとんど全部の乳ガンが摘出できてしまい残っているガンはない（あるとしても見えない）、という患者にまで、再発防止のため、念のためと称して抗ガン剤を処方し、苦しみをかせるのはいかがなものかと思えます。たとえば、乳房温存術を適用されるような患者の場合は、ガンが小さく全部取れるからこそ乳房温存が可能だと判断されたのです。ですから、術後再発がすぐ起こることは、まずありません。たとえ再発・転移するとしても、直径1cm程度の小さなものが見つかるまでに、どんなに早くても数ヶ月以上はかかりません。

どんなガンでも手術対象になるガンなら同様です。全部とれる（見えないものは除いて）からこそ、手術対象となるわけです。ですから、術後に、自家がんワクチンのように副作用のほとんどない免疫療法を試行してみる時間的余裕は十分あります。免疫療法によつて再発が抑えられるなら、副作用がない分、高いQOL（生活の質）は確実に維持できますから、社会生活に支障をきたすことはありません。充実した人生を送ることができなのです。

再発がある程度予測されるようなガンで、ステージⅡ、Ⅲの早期く局所進行ガンでは、患者の五年生存率をできるだけ一〇〇%に近づけるためにガン免疫療法は役に立つはずです。

術後、いきなり抗ガン剤療法に入る前に、ちよつと立ち止まって考えてみませんか、肝ガンでは確かな延命効果があり、他のガンでもソフトクワイテリアで眺めると有効性が高いという傾向がある自家がんワクチン療法について。

自家がんワクチン療法を行っている医療機関

現在では、インターネット上で「自家がんワクチン」とキーワードを入力して検索すれば、簡単にその関係のホームページが表示されるようになっていきます。

本書執筆時点では、土屋病院／トータルヘルスクリニック（福島県郡山市）、J A栃木厚生連石橋総合病院（栃木県下都賀郡）、つくばセントラル病院（茨城県牛久市）、駅ビル医院「せんげん台」（埼玉県越谷市）、銀座並木通りクリニック（東京都千代田区）、文京クリニック（東京都文京区）、大塚北口診療所（東京都豊島区）、ガーデンクリニック中町（東京都世田谷区）、戸越皮膚科クリニック（東京都品川区）、聖隷佐倉市民病院（千葉県佐倉市）、照が丘クリニック（愛知県名古屋市中区）、武田病院グループ（京都市）、すばるクリニック（岡山県倉敷市）、因島医師会病院（広島県尾道市）、浅木病院（福岡県遠賀町）、七川医院（熊本県宇土市）、高村泌尿器科・麻酔科医院（大分県日田市）、ハートフルクリニック（沖縄県糸満市）があります。その後も急速に増えています。各医療機関では、患者側の状況により、自家がんワクチン療法が最適か否かの医療相談も行っています。また、我々は、筑波大学脳神経外科・消化器内科、東京女子医科大学脳神経外科、大分大学脳神経外科とは共同研究を行っています。

ASCCOの潮流

米国臨床癌学会(ASCCO)は、ガン関係の学会としては世界最大です。毎年二万人もの最先端のガン研究者(特に臨床治療関係者)が集まり、全世界のガン臨床研究のリーダー役を果たしています。二〇〇五年五月に米国フロリダ州オーランドで開催されたASCCOのトピックスを見てみますと、分子標的薬とガン免疫関連の演題が大幅に増えており、教育講演、口頭発表、ポスター発表など、おまかには全体の三〜四割もありました。これまで大勢だったガン化学療法法の限界を参加者全体が感じているためでしょう、新しいガン治療法への方向転換が鮮明になってきたのです。

今回のASCCOでは、乳ガンに対するハーセプチン(免疫反応を起こす抗体医薬の一種でガン細胞表面のHER2抗原にくっつき、ガン細胞を殺します)と抗ガン剤併用の効果について、大規模なランダムイズドスタディが行われた結果が発表されました。この発表は今回のASCCOでの最大の話題でしたが、二〇〇〇人くらい入る会場が開始三〇分前に満員の盛況でした。この発表が終わった後、会場の拍手が鳴りやまなかつたことをみても、いかにインパクトが強かつたかがうかがわれます。しかし、HER2を発現している乳ガンは全体の約三〇%です。他の約七〇%の乳ガンはハーセプチンの治療対象にはなりません。大部分の乳ガン患者は、今後、他の免疫療法的好適なターゲットとなるでしょう。

実際に、ハーセプチンのような抗体医薬は、またガン免疫療法の入りに口に属するものです。すでに樹状細胞型がんワクチン治療による期待できる臨床効果も相当数発表されており、この他にも遺伝子組換えウイルスワクチン等が登場しておりますが、それらに比べて、自家がんワクチンは、患者のガン細胞もまるごと入っているガン組織そのものを原料としているため、未同定のガン抗原も多数含んでいます。しかも、ホルマリン固定組織が使用できるため、簡便さと汎用性において、われわれはさらにその先をいく研究を行っているとの自信を深めました。

時代の潮流は滔々とガン免疫療法へ流れ始めているのです。

エピソード

患者さんとのコミュニケーションこそが応援歌

自家がんワクチン療法は、体内でキラーリンパ球（特にCTL）の分化誘導と増殖のための時間を必要とすることから、適用はガン初期か、または、手術後早期が適切です。化学療法（抗ガン剤治療）開始後では、CTLがガン細胞以上に抗ガン剤に敏感で先に殺されやすいため、化学療法とは相容れませんが。

筆者らが電子メールでそのような説明を行い、手術後、医師による強力な化学療法の勧めをかりうじて断ることができた患者さんから手紙をいただきました。

「お蔭様で、先日までにすべてのワクチン接種は問題なく完了し、第二回DTH反応が無事陽転していることが確認されました。ワクチンの免疫成立がはつきり確認されたことを私や家族、主治医も大変喜んでおります。もしも、自家がんワクチン療法との出会いがなければ、今頃、化学療法の副作用としれません。それに比べて、現在、通常の健康状態を維持して日常生活を送れていることは本当に有難く、自分自身良い選択だったと常々思うところです。」と、非常に感謝されております。

そうですとも。手術↓放射線↓抗ガン剤という、今までのセオリーどおりのガン治療法がすべてではありません。残念なことに、世間では、未だにまやかしのような「ガン免疫療法まがい」がまかり通っているところもあります。しかし、われわれは、これまで述べてきたように、しっかりした科学的根拠のある確実な治療法として、自家がんワクチン療法を開発し、今後とも一歩一歩着実に各種のガンについて臨床効果を確かめていく予定です。

患者の方々にも、ぜひ、インターネットを駆使してホームページにアクセスし、最新の正確な情報に触れてほしいと願っています。もし、読者が高齢でパソコンをいじったりインターネットを使ったりすることが

難しいと感じられるならば、どうか遠慮なく、息子や娘、孫の世代に一言いつてください、「若いんだから、できるでしょ、調べてよ」と。彼らは小中学校時代からインターネットを使う義務教育を受けており、その教育費は税金でまかなわれ、それを支払ってきたのは読者ですから。

こうして調べてもわからなかった疑問点について、電子メールやFAX、電話、または直接面談で問い合わせをいただくことは、われわれ、ガン免疫療法を実践している医師や研究開発者の喜びでもあります。この項のタイトルどおり、「患者さんとのコミュニケーションこそが応援歌」なのです。

最後に、これまでの自家がんワクチン療法にご協力いただきました多くの方々から感謝申し上げます。

また、本書を企画し、編集をいただいた有限会社デジタルメディスンの石川輝洋社長には本当にお世話になりました。ありがとうございます。

がん ワクチン

あなたのガンでガンと闘う！
臨床ガン免疫療法の最先端

大野忠夫
著
坪井康次
著
デジタルメディスン



ISBN4-902106-18-3
c0047 ¥1238E

定価1,300円(本体1,238円)
発行・発売 デジタルメディスン

著者略歴



大野忠夫 (おののただまさ)

1942年生まれ、秋田県出身。東京大学、薬学博士。米國ペンシルバニア大、北里研究所、放射線医学総合研究所、遺伝学研究所を経て、現職はセルメディシン(株)代表取締役社長、東京田大客員教授、日本癌科大客員教授、筑波大大学院講師、兼任。



坪井康次 (つばいこうじ)

1954年生まれ、東京都出身。筑波大学、医学博士。筑波記念病院など病院勤務、米國ロスアラモス国立研究所を経て、現職は筑波大大学院人間総合科学研究科講師、脳神経外科専門医、セルメディシン(株)非常勤取締役。