Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-27

転移のワクチン療法 ： 悪性黒色腫転移抑制の試み（研究）

林部, 一人

(Citation)
神戸大学医学部神緑会学術誌, 10:129-131

(Issue Date)
1994-06

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(JaLCDOI)
https://doi.org/10.24546/81007350

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007350

研　究——

転移のワクチン療法：悪性黒色腫転移抑制の試み

神戸大学医学部　皮膚科　林　部　一　人（56年卒）

1．はじめに

悪性黒色腫と宿主免疫能のかかわりは，黒色腫自然消褪や黒色腫関連白斑発症などの臨床的観察を通してよく知られている．また黒色腫は培養細胞として多くのクローンが樹立されていることや，正常 counter-part であるヒト正常メラノサイトも近年，比較的容易に培養が可能となったことから，臨床領域のみならず基礎腫瘍免疫学領域でも，その診断・治療への応用を目的とした多くの研究がなされてきた．このような黒色腫細胞側因子の解析と平行して，免疫学的治療を受け入れた患者での抗黒色腫抑制効果の正確なモニター法と，その結果に基づく reagents の質的・量的な調整法のプロトコール作成も近年のサイトカインの臨床応用とあいまって進められてきている．

黒色腫細胞膜上に表出されているいかなる抗原に対して，ヒト生体は反応し得るのか，また実地臨床上に使用されている免疫原にはどのようなものがあるのか等を中心に，腫瘍免疫学における進歩と合わせ論述する．

2．抗黒色腫能動免疫療法の背景

黒色腫原発巣を有する患者に対する第1の選択は，他の固形癌と同じく，ほとんどの場合手術療法であろう．その際，黒色腫においては禁忌とされる部分生検をすでに受けている症例や原発巣の浸潤度が高い症例では，かなり高い頻度で転移を予測しなければならない．この微小転移やこれから起こり得る転移巣の播種の抑制のため，通常の場合，追加して化学療法・免疫療法が行われるのは，他の悪性腫瘍と同じである．しかし，悪性黒色腫に対して化学療法が奏効するのはきわめて稀であり，前述したような黒色腫を取り巻く宿主免疫能の強い関わりから，最近ではインターフェロン，IL-2をはじめとする BRM（Biological Response Modifier），Tumor infiltrating lymphocytes による免疫学的修飾が注目されており，そのなかでも宿主の抗黒色腫免疫応答を能動的に惹起させようとするワクチン療法においては，多くの施設で種々の試みおよび基礎的研究が行われている．

米国スローン・ケタリング癌研究所の Livingston らは，1969年より1989年までの抗黒色腫能動免疫療法の Major response rate を約20～25％としたうえで，①著明な効果を認める症例が存在する，②使用されたワクチンには，あまり共通性がない，③効果のあった症例とそうではない症例の比較において，ワクチンの構成要素の混合率に著明な差がない，という3点に注目した．これら患者が受けたワクチンは，おもに自己および他の患者由来の黒色腫細胞抽出物ないしは，ある種のウイルス（vesicular stomatitis virus）で修飾した細胞であり，免疫経路も皮内と皮下の両者である．免疫後の患者血清を用いた免疫化学的解析によると，ガングリオシド GM2 のみが immunogenic，すなわちヒトにおいて免疫原となり得ると報告している．また GM2 単独でなく BCG をアジュバントとして加えた方が優れ，サイクロホスファマイドで前処置された患者群で若干，有意な免疫応答が誘導できるとしている．しかし GM2 にしろ，他のガングリオシドにせよ，抗体産生がおこった症例で検出されたものは IgM であり，booster 後に二次免疫応答がおこっていること

を示す免疫学的データはない．このようなIgMのみの反応はT細胞非依存性抗原（細菌性および合成carbohydrate抗原）でこの免疫のパターンに似ており，T細胞を巻き込めない事実が免疫原として用いたcarbohydrate natureそのものに由来するものなのか，これらの抗原が"self-antigen"で，生体で多少ともtolerantなものであるためなのかは不明である．

これら背景を踏まえ，より生体（ヒト）において免疫原性の強い抗原を同定し，それによる能動免疫療法を施行するべく我々が行っている2つのアプローチについて述べる．

3．抗イディオタイプ（Id）単クローン性抗体による能動免疫療法

マウスを用いて作成された抗ヒト黒色腫単クローン性抗体が認識する抗原は，多くの場合，ヒトにおいてはnon-immunogenicである．しかし，その抗原性の提示を別のもの（抗体）によって行うことでimmunogenicityを得ようとする試みが，抗Id抗体によるアプローチであり，図1に概略を示す（ニューヨーク医科大学Ferrone教授との共同研究）．

すなわちHigh Molecular Weight-Melanoma Associated Antigen（HMW-MAA）に対する単クローン性抗体（Ab-1）を作成．次にAb-1を免疫原としてマウスを免疫し，Ab-1の抗原結合部位に対する単クローン性抗体（Ab-2）を作成した[1]．このAb-2（抗Id抗体）が，HMW-MAAと同様の構築をとることを，①黒色腫細胞に対するAb-1結合のAb-2による阻止，②Ab-2を更に免疫して得たAb-3とoriginal Ab-1との，抗原結合部位核酸・アミノ酸配列の比較（図2）によって確認したうえで，Ab-2を患者に投与し，マウスAb-1と同様の特異性を有するヒトAb-1を惹起せしめた[2]．なぜ，免疫原の抗原自身が惹起できない免疫応答を抗Id抗体上のepitopeがおこし得る

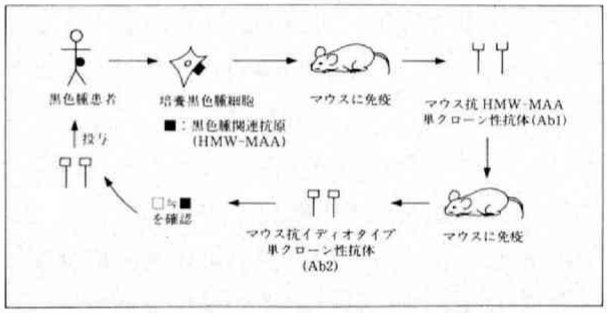
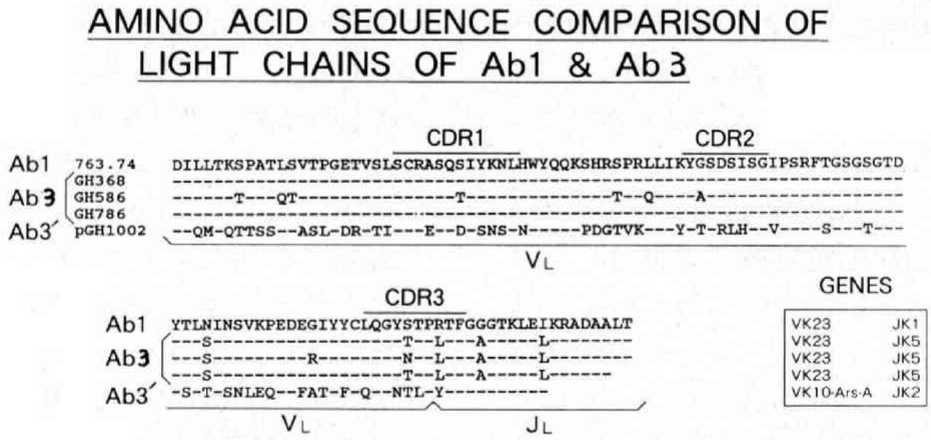


図1　抗イディオタイプ抗体による能動免疫療法の概略．Ab-2のHMW-MAAへの相似性を利用．



% HOMOLOGY WITH Ab1 763.74

		V_L	CDR1	CDR2	CDR3
Ab3	GH368	97.9	100.0	100.0	77.8
	GH586	89.5	91.7	87.5	77.8
	GH786	97.9	100.0	100.0	77.8
Ab3'	GH1002	48.4	50.0	50.0	55.6

図2　Ab-1とAb-3のvariable regionの遺伝子解析による相同性の確認（笹瀬晃弘博士らによる）．Ab-3'はコントロール．

のかは詳細不明であるが，生体の Id network による制御になんらかの別の刺激を与えるのかもしれない．Ferrone らは25例の stage Ⅳ黒色腫患者に対し，抗 Id 抗体による能動免疫療法を行い，抗 HMW-MAA 抗体を惹起し得た14例とそうではない９例（２例は追跡不可）の比較において，有意の生存期間を延長（前者は52週，後者は19週：平均）を認めたと報告している[3]．

4．組み換え蛋白による能動免疫療法

能動免疫原を選択する際，免疫療法中，均質でかつ量的にも十分で，その免疫生化学的性状が，あらかじめ明瞭であるという条件は，組み換え蛋白の使用により充足される．こういった条件に加え，免疫原の根本的特質であるべき，ヒトにおける immunogenicity を有する抗原を同定するため，以下のようなアプローチを行った．概略を図３に示す[4]．

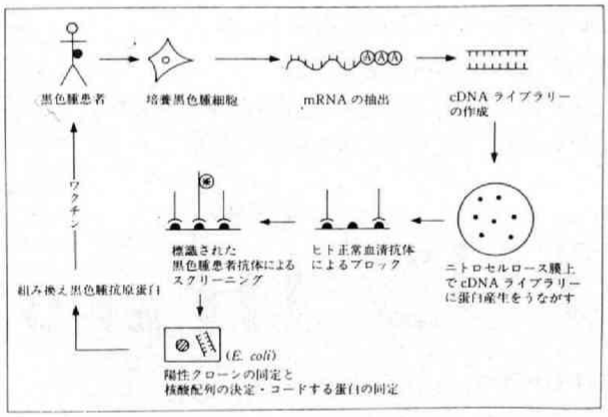


図３　組み換え蛋白による能動免疫療法のストラテジー．同定クローン（D－１）は，1029bps よりなり，約37Kd の蛋白をコードする．

まず培養ヒト悪性黒色腫細胞より抽出した mRNA に相補的に構成した cDNA expression library を，正常人血清プールと反応させる．これにより多くのクローンが産生している個々の蛋白のうち，正常人血清中に存在する抗体により認識されるクローンがブロックされる．次いで，黒色腫患者血清より精製され，アイソトープ標識された免疫グロブリン分画を前述のようにブロックされた library と反応させ，陽性クローンを選択するものである．このアプローチにより著者らが獲得した cDNA クローン D－１は，1029bps からなり，既知の遺伝子とは相同性を有さない新しい黒色腫関連抗原遺伝子と考えられる．D－１の局在は，ノーザン・ブロットや in situ hybridization により，黒色腫に極めて限局していることが最近明らかとなり（永井ら：投稿中），D－１組み換え蛋白のワクチンとしての適応の可能性が示唆された[5]．

5．おわりに

著者らは，ヒト生体における抗色素細胞免疫応答の存在を抗メラノソーム単クローン性抗体を用いた研究により確信し[6][7]，その背景のもとに，最近の分子生物学的手法を利用し，能動免疫原として有用と思われる組み換え蛋白の同定にとり組んできた．今後は HLA class Ⅰ抗原分子との linkage の問題を含め，個々の患者における特異的能動免疫療法の確立に努力したい．

稿を終えるに当たり，共同研究者の諸先生方（皮膚科学：塚本秀和，加古　覚，永井　宏，微生物学：堀田　博，病理学：林　祥剛）ならびに，市橋正光教授の御協力，御指導に深謝いたします．

文　献

1）Kusama, M. et al. : J. Immunol. 143 : 3844, 1989
2）Mittelman, A. et al. : J. Clin. Invest. 85 : 2136, 1990
3）Mittelman, A. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 : 466, 1992
4）Hayashibe, K. et al : J. Immunol. 147 : 1098, 1991
5）Hayashibe, K. : J. Dermatol. (Tokyo) 19 : 823, 1992
6）Hayashibe, K. et al : J. Invest. Dermatol. 87 : 89, 1986
7）Hayashibe, K. et al : Role of melanosomal antigen in melanoma regression and depigmentation. In : Human Melanoma. Ferrone, S., ed., Springer-Verlag, Berlin, pp. 51-61, 1990