
巻 頭 言

がん治療とアフェリシス

遠 藤 善 裕

滋賀医科大学外科学講座

1. アフェリシスの臨床応用の現況

アフェリシスの臨床応用は、血液製剤の精製に端を発し、血漿交換や病因物質吸着技術により、高脂血症、自己免疫疾患、敗血症、多臓器不全、劇症肝炎、重症急性膵炎、薬物中毒、神経疾患、炎症性腸疾患など、多くの疾患に応用されてきました。さらに、血液中の必要細胞分画の採取とその移植技術により、血管疾患や再生医療の分野にもアフェリシスの適用が広がってきています。アフェリシスには病因蛋白物質を取り除くプラズマフェリシス機能以外に、免疫細胞への機能修飾効果があるサイトフェリシス機能を持つことがわかってきており、リウマチや潰瘍性大腸炎の治療でその効果がはっきりと確認できるようになってきています。

2. がん治療へのアフェリシスの応用

アフェリシスの機能的特徴は、血液成分の交換、除去、採取、そして血液と人工材料との直接接触による血液細胞への機能修飾といえます。1980年以前より、がん治療に対するアフェリシスは、実験的、臨床的に行われてきました。がん患者の血清中には、多くの免疫不全物質が存在し、それをPE (plasma exchnage) やDFPP (double filtration plasmapheresis) などのアフェリシスにより除去し、免疫不全状態を改善し、自己の免疫により、また、化学療法との組み合わせで、がんを治療するという取り組みです。次いで、より選択的に免疫賦活を行う方法として、強力な免疫刺激作用を有するLPS (Lipopolysaccharide) を固定したLPS固定化繊維や、植物レクチンで、T細胞B細胞ともに刺激するPWM (Pokeweed mitogen) を固定化した繊維などが開発され、動物実験では、一定の成果が見られたが、臨床応用には至りませんでした。しかし、近年、がん治療、特に、がん免疫治療の分野でアフェリシスの特徴を利用した治療法が続々と開発されるようになってきました。

3. プラズマアフェリシスによるがん治療

繊維カラムに吸着剤を固定し体外循環を行うことにより、TGF- β やVEGF、IL-6などの抗腫瘍免疫機構を阻害する免疫抑制性の液性物質を除去し、抗腫瘍効果を増強

する試みがなされています。

また、白血病における白血球増多や多発性骨髄腫における高タンパク血症の改善のために、アフェレシスによる白血球除去や異常タンパク除去が実施されています。

4. 血液細胞成分の採取とがん細胞治療

血液から必要な細胞成分を採取し、採取した細胞が効果的に抗腫瘍免疫反応を誘導できるように、様々な処理を体外で加えたあと患者に移入する、癌免疫細胞療法が行われています。

たとえば、血液中から末梢血単球をアフェレシスにより採取し、GM-CSF や IL-4 を加えて未熟樹状細胞を誘導し、腫瘍抗原を加えて樹状細胞に捕捉させた後、様々なサイトカインにより成熟樹状細胞を誘導し、これを樹状細胞ワクチンとして患者に投与して、患者体内の腫瘍抗原特異的なリンパ球を活性化して抗腫瘍効果を狙う、樹状細胞を用いた癌免疫療法が様々な固形癌に対して施行されています。

また、MHC 非拘束性の腫瘍抗原である MUC 1 のペプチドを樹状細胞にパルスし、サイトカインで成熟樹状細胞に誘導後、採取した末梢血リンパ球と混合培養し、MUC-1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導して患者へ移入する、MUC 1-DC による細胞療法が膀胱癌に対して施行されています。

あるいは、NKT 細胞免疫系を標的にした免疫細胞治療が肺癌に対して試みられています。NKT 細胞は腫瘍細胞に対する直接作用のほか、樹状細胞 (DC) の成熟化や NK 細胞、T 細胞の細胞障害活性を増強する作用がありますが、NKT 細胞のリガンドである α -ガラクトシルセラミドを樹状細胞にパルスして患者体内に戻し、強力に患者の NKT 細胞を活性化して抗腫瘍作用を増強しようという試みです。

さらに、手術摘出癌細胞に GM-CSF を遺伝子導入した自家腫瘍ワクチンを肺癌患者や腎癌患者に接種する免疫遺伝子治療や、腫瘍抗原に特異的に結合する T 細胞レセプター (TCR) を導入された末梢血リンパ球を、リンパ球除去された悪性黒色腫の患者に移入する、免疫遺伝子細胞療法が試みられています。

最近では、末梢血から造血幹細胞を分離し、移植した造血細胞が生着するのに必要最低限度にがん患者の骨髄を薬剤で前処置した後、同種造血幹細胞移植を行う、ミニ移植が施行されるようになりました。ドナー造血幹細胞移植により血液はドナー細胞に置き換わっていきませんが、このドナー細胞による同種免疫反応が起こることで抗腫瘍効果が期待されます。このミニ移植のがん治療への応用は、白血病をはじめ、固形癌へも応用されてきています。

5. サイトアフェレシスによるがん治療

繊維カラムに免疫賦活剤などを固定化した免疫繊維カラムを使用し、血液と免疫繊維カラムの接触により、免疫賦活剤がさまざまなシグナルを抗原提示細胞に供給します。その結果、ヘルパー T 細胞が活性化され、多種類の抗腫瘍性サイトカインが産生され、これにより CD 8⁺ 細胞障害性 T 細胞や NK 細胞などの抗腫瘍エフェクター

細胞が賦活し機能修飾されます。このような、閉鎖系体外循環を用いた細胞免疫療法が開発されています。

今回の特集では、アフェレシスの技術をがん治療に臨床応用されている先生方にご執筆をお願いしました。

アフェレシスのがん治療への応用という、アフェレシス治療の新しい展開が今まさに進行中です。今回の特集が、アフェレシス治療のポテンシャルをより高め、異分野との融合がさらに発展し、多くのがん患者さんの生命の質の向上や、腫瘍縮小効果と生存期間の延長に貢献する契機となることを祈念しております。