

opinion

濱岡 利之 大阪大学大学院医学系研究科病理病態学教授
日本免疫学会会長

若い医学研究者に望むもの

featuring

特集 **癌免疫治療と漢方の位置づけ**

guest editor — **北島 政樹**

Reviews — **岡 正朗** 山口大学医学部消化器・腫瘍外科学教授

癌治療において、外科療法、化学療法、放射線療法に続く第4の治療法として期待されている癌免疫治療の現況を簡潔に概説し、漢方の位置づけについて解説していただいた。

Talks-1 — **中島 泉** 名古屋大学大学院医学系研究科免疫学教授



Izumi Nakashima

Yutaka Kavaikami

河上 裕 慶應義塾大学医学部先端医学研究所細胞情報研究部門教授

メラノーマ自然発症RETトランスジェニックマウスにおいて、経口投与による十全大補湯が腫瘍特異的CTL活性を増強するという研究成果が『*Journal of Investigative Dermatology*』に報告された(p.9抄録)。十全大補湯の抗腫瘍機序などについて、中島先生に伺った。

Talks-2 — **濟木 育夫** 富山医科薬科大学和漢薬研究所病態生化学部門教授



Ikuto Sakai

Koichi Hirata

平田 公一 札幌医科大学外科学第一講座教授

マウス腎細胞癌の実験的肺転移において、インターフェロン(IFN)と十全大補湯との併用効果が認められたという研究成果が『*Anticancer Research*』に報告された(p.13抄録)。十全大補湯の肺転移抑制機序などについて、濟木先生に伺った。

Comment — **渡邊 賢治** 慶應義塾大学医学部東洋医学講座助教授

十全大補湯に関する2つの西洋医学的な研究について、東洋医学専門家の立場から渡邊先生にコメントをいただいた。

Editor's Remarks — **北島 政樹** 慶應義塾大学医学部外科学教授・医学部長

漢方薬は、「人にやさしい癌治療」を考えるうえできわめて重要な役割を果たしうが、その科学的エビデンスの整理は十分とはいえない。そこで本特集では、漢方薬の最近のエビデンスを解説し、癌免疫治療における位置づけを提示した。

world waves

第38回米国臨床腫瘍学会会議レポート 2002年5月18日~21日

38th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO)



いまや世界で最も大きな学会の1つとなっている第38回米国臨床腫瘍学会会議(ASCO)が、フロリダ州オーランドで開催された。免疫療法に関する演題の中から、寺島雅典先生(福島県立医科大学医学部外科学第1助教授)にトピックスをレポートしていただいた。

bridge

生薬研究の科学的アプローチが注目されるメリーランド大学医学部

University of Maryland, School of Medicine, Complementary Medicine Program

全米で5番目に古い医学部であるメリーランド大学医学部の、相補医療プログラムで行われている生薬研究を紹介する。





河上 裕 Yutaka Kawakami

*5 腹腔滲出細胞
peritoneal exudate cells:PEC

*6 Thy-1 陽性T細胞
抗Thy-1 (CD95)抗体と補体の処理で傷害されるマウスのT細胞。マウスのほとんどのT細胞はThy-1陽性である。

*7 E/T比
エフェクター (effector) 細胞 (PEC) と標的 (target) 細胞 (Mel-Ret細胞) との比率

*8 ⁵¹Cr放出試験 (図4説明文)
Mel-Ret細胞を⁵¹Crで標識し、PECと混合したのち遊離する放射活性を測定

*9 メラノーマ細胞株B16
RETトランスジェニックマウス304/B6系とMHC(H-2^d)が一致する、非RETメラノーマ細胞株

*10 マウスT細胞性白血病細胞EL-4
RETトランスジェニックマウス304/B6系とMHC(H-2^d)が一致する、非メラノーマ細胞株

一方、マウス脾細胞(T細胞)の培養系に十全大補湯を添加したところ、脾細胞のDNA合成が促進され、また、十全大補湯投与マウスの腹腔滲出細胞(PEC)^{*5}の表現型の解析では、PEC総数の増加とともにThy-1陽性T細胞^{*6}の比率が増加していました。これは本処方がT細胞の活性を促進していることを示唆します。

さらに、十全大補湯投与マウスのPECをMel-Ret細胞と混合培養したところ、非投与マウスPECに比べMel-Ret細胞の増殖を抑制することが確認できました。

十全大補湯により増強する細胞性免疫はRET/メラノーマ抗原特異的CTL活性である

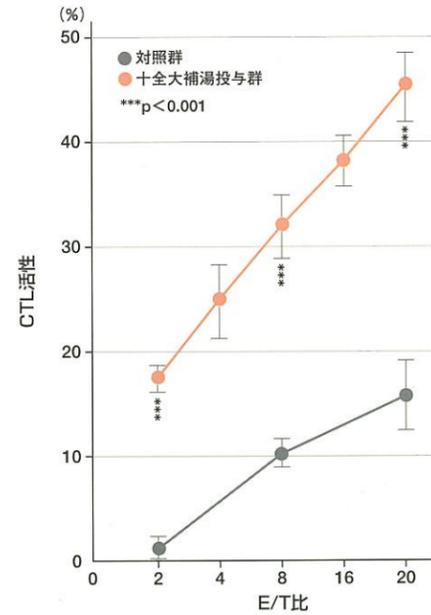
河上 十全大補湯による抗腫瘍T細胞免疫の増強には、なにか特徴がみられますか。

中島 十全大補湯投与マウスPEC(E)のMel-Ret細胞(T)に対する細胞傷害活性を各E/T比^{*7}の基で検討しました。その結果、E/T比90において非投与対照群に比べ投与群で有意に高い細胞傷害活性がみられ、さらにPECとMel-Ret細胞の培養系に少量の本処方を添加すると、投与群における細胞傷害活性が増強しました。

ところが、この活性はT細胞を除去すると消失したため、十全大補湯による細胞傷害活性はT細胞依存性と考えられました。そこで、PECから精製したT細胞を用いて検討したところ、E/T比20で45%以上におよぶ強力な細胞傷害活性が示され、細胞傷害性T細胞(CTL)関与の確証を得ました(図



図4 十全大補湯による腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(CTL)活性の増強



Mel-Ret細胞と十全大補湯(TJ-48)投与マウスまたは対照マウスから採取したナイロンウール精製T細胞とを混合し(E/T比=2~20)、これにTJ-48(200 μg/mL)を添加して培養し、⁵¹Crの放出^{*8}を測定した。3回の培養の平均値±標準偏差を示す。

4)。一方、Mel-Ret細胞以外のメラノーマ細胞株B16^{*9}も実験群のPECによって有意に傷害されましたが、マウスT細胞性白血病細胞EL-4^{*10}などは傷害されませんでした。したがって、十全大補湯の細胞傷害性免疫はRET/メラノーマ抗原に特異的なCTL活性によると結論できます。

河上 十全大補湯の構成生薬に含まれる有効成分についても検討されていますね。

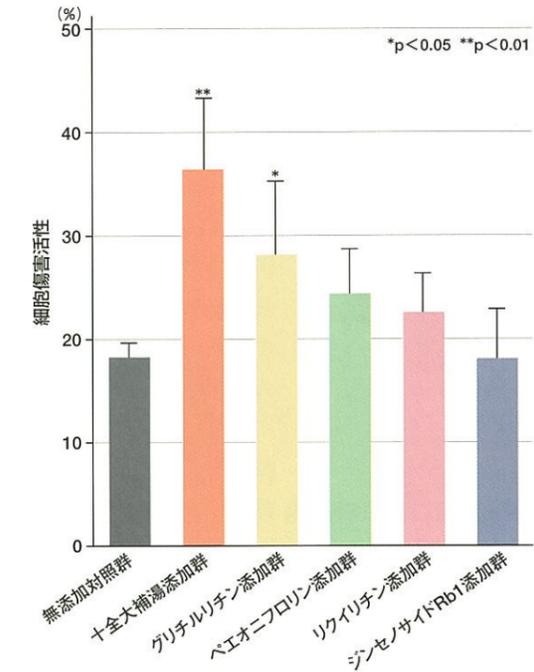
中島 十全大補湯は10種の生薬から構成され、いくつかの成分が同定されています。これらの成分について、RET/メラノーマ特異的CTL免疫の増強作用を解析しました。グリチルリチンは十全大補湯よりは弱いものの、対照群に比べて有意な免疫増強活性を示しました(図5)。

臨床への導入に向けて

河上 今回の実験でのマウスへの投与量は、体重当たりの換算で臨床におけるヒトへの投与量とほぼ一致するとのことですが、ヒトでも同様の効果を期待できるのでしょうか。

中島 本試験でのマウスへの投与量3~5mg/日は、ヒトでは6~8g/日に相当します。臨床においては、平田公一先生(札幌医科

図5 十全大補湯中の有効活性成分による腹腔滲出細胞(PEC)の抗腫瘍細胞傷害性免疫活性の増強



十全大補湯(TJ-48)投与マウスから採取したPECとMet-Ret細胞とを混合し(E/T比=90)、各成分をTJ-48 200 μg/mLに含まれる濃度でそれぞれ添加、あるいは添加しない(対照群)で培養し、⁵¹Crの放出を測定した。3回の培養の平均値±標準偏差を示す。

大学外科学第一講座)らが大腸癌の治癒切除症例を対象にランダム化比較試験を開始しています。

また、相良祐輔先生(高知医科大学産婦人科学)らは、担癌状態では単球とT細胞の比率(M/T比)とCTL活性との間に相関がみられ、M/T比が1.0を超える単球優位の状態では1.0未満の状態に比べ、CTL活性が低下することを見いだしました。そ

こで、卵巣癌患者を対象に十全大補湯投与群と非投与群を比較したところ、投与群ではM/T比が有意に低下し、CTL活性が誘導されやすいことを明らかにされています。

いずれの試験でも顕著な副作用は認めていないとのこと

です。しかし、現実にはヒトにおいて同様の効果が得られるか否かを確認することは、きわめて困難です。適切な臨床試験デザインのもとで、厳密な検討を行わなければ最終的な答えは出せないでしょう。

河上 癌の免疫療法における、十全大補湯をはじめとする漢方薬の今後の方向性として、T細胞、マクロファージ、樹状細胞などに対する活性化作用に

基づく新たな展開が期待でき

るのでしょうか?
中島 複合薬としての漢方薬、もしくは個々の構成成分と免疫系因子との相互作用に関する研究が進み、新たな受容体やシグナル伝達経路が解明されれば、分子レベルにおける新たな展開が生まれることも十分に考えられます。

河上 本日は貴重なお話をありがとうございました。

東洋医学の立場から

十全大補湯の癌免疫治療薬としての意義 — CTL賦活作用を有する経口剤

渡邊 賢治 慶應義塾大学医学部東洋医学講座助教授

本研究の独創的かつ高く評価される点として第一に挙げられるのは、メラノーマ自然発症マウスを用いられたという点でしょう。自然発症マウスは、移植癌モデルに比べ自然の免疫環境により近いため、得られたデータの信頼性はきわめて高いと思われます。

また、本研究で確立された重要な知見の1つは、十全大補湯の抗腫瘍効果の機序は直接的な細胞傷害作用によるのではなく、腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の活性化促進作用による、というものです。現在、CTL活性の賦活作用によって抗腫瘍効果を発揮する経口剤は、十全大補湯以外にはありませんので、その臨床における存在意義は大きいと思います。

癌治療において十全大補湯は、週術期での投与や化学療法、放射線療法との併用による抗腫瘍効果の増強、再発の防止、食欲や体力の回復、副作用の軽減、QOLの改善などに用いられていますが、本機序の解明により、特に再発防止における新たな臨床応用が期待されます。

(談)

T-cell-immunity-based inhibitory effects of orally administered herbal medicine Juzen-taiho-to on the growth of primarily developed melanocytic tumors in RET-transgenic mice

RETトランスジェニックマウスにおける、原発性メラノサイトの増殖に対する、漢方薬「十全大補湯」経口投与のT細胞免疫を介する阻害効果

名古屋大学大学院医学系研究科免疫学教室 戴 研、加藤昌志、武田湖州恵、川本善之、Anwarul A. Akhand、Khaled Hossain、鈴木治彦、中島 泉 Journal of Investigative Dermatology 117(3):694-701, 2001

目的

- 十全大補湯(TJ-48)の経口投与による、RETトランスジェニックマウスの原発性メラノサイトに対する
- 1) 増殖抑制効果および生存期間におよぼすインパクト
 - 2) その作用機序の解明
 - 3) TJ-48中の各成分による抗腫瘍細胞傷害性免疫に対する増強作用の検討

試験方法

- ① メラノーマを自然発症する同腹のRETトランスジェニックマウス(304/B6系)を、無作為にTJ-48経口投与群と非投与対照群に分け、皮膚メラノーマの発生、増殖を観察
- ② 各種濃度のTJ-48をMel-Ret細胞の培養系に添加し、増殖への影響を検討
- ③ マウス脾細胞(T細胞)の培養系にTJ-48を添加し、その増殖におよぼす影響を³Hチミジン取り込み試験にて検討、腹腔滲出細胞(PEC)の表現型をフローサイトメトリーにて解析
- ④ TJ-48投与マウスのPECをMel-Ret細胞と混合培養し、Mel-Ret細胞の増殖への影響を検討
- ⑤ TJ-48投与マウスPEC(E)がMel-Ret細胞(T)に対して示す細胞傷害活性を、E/T比10~90により⁵¹Cr放出試験にて検討
- ⑥ 10種類の生薬の抽出物であるTJ-48に含まれる既知の化学成分につき、RET/メラノーマ特異的細胞傷害性T細胞免疫を試験管内で増強する活性を検討

結果

- TJ-48投与群で腫瘍の増殖が有意に抑制され(図2)、延命効果にも有意差が認められた(図3)。
- TJ-48によるメラノーマの増殖抑制作用は、直接的な細胞傷害活性によるものではない。
- TJ-48はT細胞の活性を促進する。
- TJ-48投与マウスPECは対照に比べMel-Ret細胞の増殖を抑制する。
- TJ-48投与マウスPECの細胞傷害活性は対照に比べ有意に高く(図4)、その機序はRET/メラノーマ抗原に特異的なCTL活性である。
- TJ-48含有成分のうち、グリチルリチンにRET/メラノーマ特異的CTLを増強する活性によるものが認められた(図5)。

考察

TJ-48は腫瘍特異的CTL活性を増強することで、自然発症したメラノーマの増殖を抑制し、延命効果を発揮することが実験動物で証明された。TJ-48による免疫機構を介した抗腫瘍活性は、さまざまな構成化学成分の複合効果によると推定された。