

iPS 細胞技術を用いた がん特異的キラー T 細胞の再生

—がんの免疫細胞療法の革新的戦略

河本 宏

かわもと ひろし
京都大学再生医科学研究所 再生免疫学分野

がん患者の体内には、がん細胞を殺すことのできるキラー T 細胞が少数ながら存在する。現行のがん免疫療法は、それらの T 細胞を刺激して働かせるという戦略をとっているが、その効果は限られたものであった。筆者らは、iPS 細胞技術を用いれば、この状況を打破できると考えている。

がんの治療法としては、手術、放射線照射、抗がん剤を使う方法が標準的に行われている。しかし、これらの治療法は、すでに転移したがんに対してはほとんど無力で、せいぜい延命効果が望めるくらいである。「すでに転移しています」という医師の言葉は、死の宣告に等しい。

一方で、免疫療法という治療法もある。リンパ球を活性化して患者の体内に戻す細胞療法とか、がんワクチン療法などである。これらは効果がまだ不確かで、残念ながら標準的な医療には至っていない。

しかし筆者は、転移したがんをも相手に戦えるのは、免疫療法しかないと考えている。転移したがんは、手術、放射線、抗がん剤などの既存の技術を極限まで進歩させても、おそらく治すには至らないだろう。免疫療法に対しては「自分の体の一部であるがんを免疫が攻撃してくれるの？」という疑問をもつ人もいるかもしれない。しかし、自己免疫疾患でみられるように、免疫は自分自身の組織を、それも組織がぼろぼろになるまで執拗に攻撃することがある。同じようなことをがんに対して起こさせればいい。このアイデアは従来からあったが、攻撃してくれる T 細胞の選別とそ

の細胞の寿命に限界があった。本稿では、筆者らが開発を進めているまったく新しいがんの免疫療法について紹介する。それは、iPS 細胞技術を用いて、がん細胞を攻撃してくれる T 細胞を有効に増やす方法であり、特異的な抗体の利用に匹敵する潜在的影響力があると考えている。

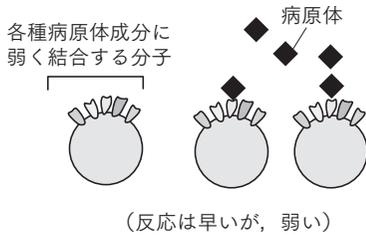
I 免疫反応の仕組み

自然免疫と獲得免疫

今回の話を理解していただくためには、まず免疫系の基本的な仕組みを理解する必要がある。免疫とは、病原体から体を守る防御反応のことを指す。毎回同じように起こる反応を自然免疫、2 回目には増強される反応を獲得免疫という。まずこの二者の違いを説明しよう。

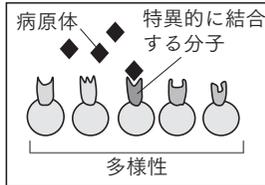
細胞が物を見分ける時には、細胞表面に出している分子に結合するかどうかで判断する。見分けるための分子をレセプター(受容体)という。自然免疫系の反応の場合、免疫細胞の表面には、細菌に共通した成分とかウイルスに共通した成分などに幅広く結合できるレセプターが出ている(図1)。最初から一通りのレセプターを出しているの、どの細胞もすぐに反応できる。一方、獲得免疫系の場合、「ある特定の菌のこの分子にしか結合しない」という、極めて限られた相手とだけ結合するようなレセプターを出している。個々のレセプターが結合する相手のごく限られている代わりに、あらかじめ数百万種類というオーダーで用意され

自然免疫系

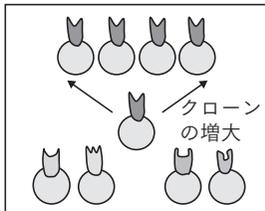


獲得免疫系

1. 感染



2. 特異的な細胞の増殖



3. 病原体の排除

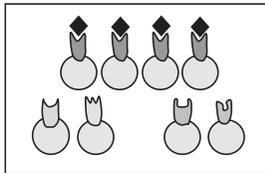


図1—自然免疫系と獲得免疫系の反応の基本型

自然免疫系の細胞の出すレセプターは、病原体に共通する成分に比較的弱く結合する。そういうレセプターが最初から一通り出ている。獲得免疫系の細胞の出すレセプターは特定の分子に特異的に強く結合する。1個の細胞は1種類のレセプターしか出さないかわりに、極めて多くの種類が用意されている(多様性)。それぞれの細胞は少ししか用意されていないが、感染症が起こった時、病原体の成分に結合できる細胞は増殖して(クローンの増大)、病原体の処理にあたる。

ていて、どんな病原体にでも対峙できるようになっている。

ここで大事な点は、獲得免疫系の場合、1つの細胞は1種類のレセプターしか出していないということである。つまり、何百万種類の「細胞」が用意されているということである。そうすると、それぞれの細胞はほんの少しずつしか用意できないので、感染症が起こった時、すぐには十分な応

答ができない。病原体をみることのできる細胞は、感染症が起こると、まず増えなければならない。そのため、少し時間がかかる。「細胞が増えた」という状態を「獲得」する反応なので、獲得免疫というのである。

ここでいくつかの用語が登場してもらう。獲得免疫系のレセプターが特定の物にしか結合しないことを特異性、多種類用意されていることを多様性という。そして、このような反応様式のレセプターが結合する相手方を抗原、レセプター側を抗原レセプターという。獲得免疫反応が起こる時は、抗原に特異的なレセプターを出している免疫細胞が増殖する、と表すことができる。この過程は、「クローンの増大(clonal expansion)」と表現される。クローンとは、ひとつの細胞から生じた細胞集団のことである。この「クローンの増大」という現象が本稿でのキーとなる。

免疫で働く細胞

まず実際の免疫反応のごく基本的な3つの仕組みを説明する。3つの仕組みとは、食細胞による病原体の貪食、B細胞による抗体の産生、キラーT細胞による感染細胞の殺傷である(図2)。食細胞の働きは、病原体を食べて始末するというもので、わかりやすい。抗体はB細胞が作り出す液性の分子で、病原体に結合して無力化する働

1. 病原体を食べる



2. 抗体でやっつける



3. 感染細胞を殺す



図2—主な免疫細胞とその働き

免疫の仕組みを大きく分けると、病原体を食べる、抗体をつくる、感染細胞を殺す、の3つに分けられる。

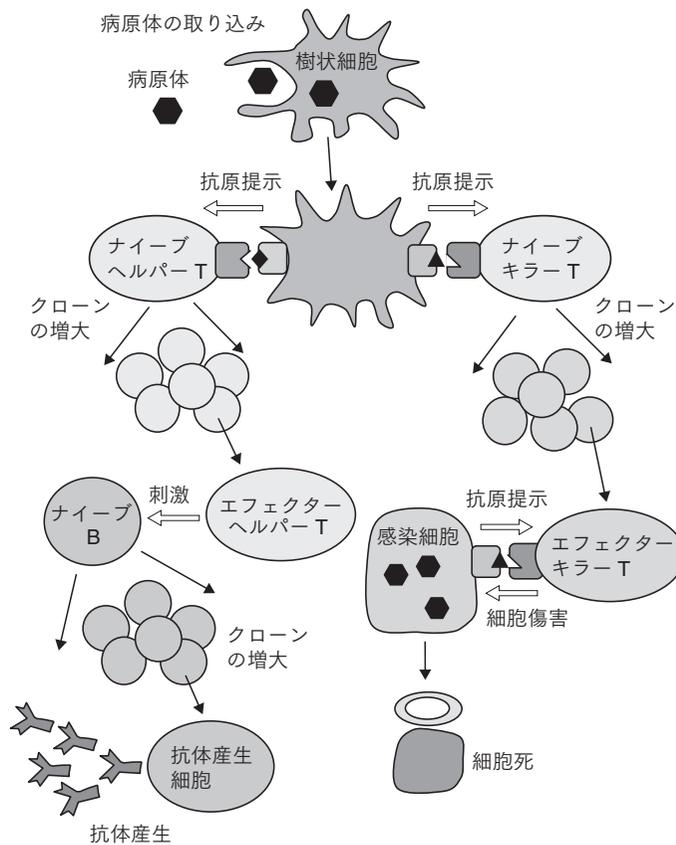


図3—獲得免疫系の免疫反応における「クローンの増大」

樹状細胞は病原体の一部を抗原として細胞表面に提示する。提示された病原体由来の抗原と結合できるナイーブヘルパーT細胞は、活性化されクローンの増大を起こす。増殖したエフェクターヘルパーT細胞は、B細胞を刺激する。刺激されたB細胞は、まずクローンの増大を起こし、それから抗体をつくり始める。

樹状細胞が出している抗原によりナイーブキラーT細胞も活性化され、クローンの増大が起こる。エフェクターキラーT細胞は感染細胞をみつけて殺す。

きなどを発揮する。キラーT細胞は、感染した細胞を殺すことにより、それ以上感染が広がらないようにする。食細胞の働きは自然免疫系に、B細胞とT細胞の働きは獲得免疫系に属する。

これらの細胞が働く仕組みを、「クローンの増大」過程に注目しながらみていこう。樹状細胞とヘルパーT細胞という細胞が新たに登場する(図3)。樹状細胞は皮膚や粘膜で待ち構えていて、病原体が来ると捕食し、リンパ節にやってきて、病原体の一部を抗原として細胞表面に提示する。提示された病原体由来の抗原と結合できるヘルパーT細胞は、元気になって(活性化されたという)、まず増える。これがヘルパーT細胞の「クローンの

増大」にあたる。抗原に出会う前のリンパ球をナイーブ細胞といい、活性化されて働く状態になったリンパ球をエフェクター細胞という。増殖したエフェクターヘルパーT細胞は、B細胞を刺激する。刺激されたB細胞は、まずクローンの増大を起こし、それから抗体をつくり始める。

次に、キラーT細胞をみていこう。ナイーブキラーT細胞は、樹状細胞が出している病原体由来の抗原に結合し、活性化される。ここで、クローンの増大が起こる。感染した細胞は、同じように病原体由来の抗原を細胞表面に出している。細胞表面に抗原を出すのは、キラーT細胞に見つけてもらうためである。エフェクターキラーT

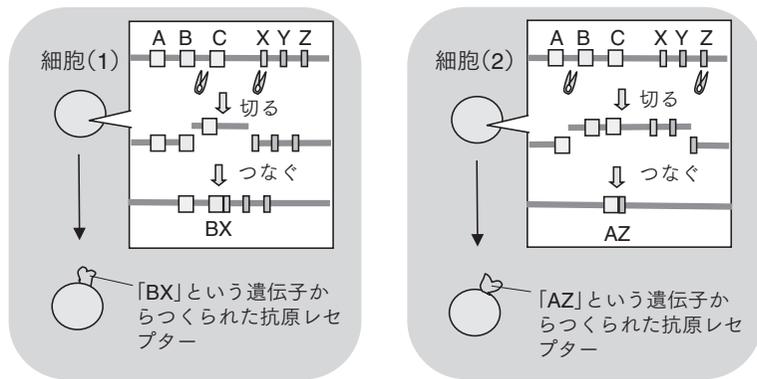


図4—細胞ごとに異なる抗原レセプターを出すようになる仕組み
リンパ球が分化する途中で、細胞ごとに抗原レセプター遺伝子の再構成が起こる。こうして、個々の細胞はそれぞれに異なるレセプターを出すようになる。

細胞は、感染細胞をみつめて、これを殺す。

エフェクター細胞は一定期間働くと、ほとんどは死滅する。しかし、一部が「メモリー細胞」という形で生き残る。メモリー細胞はナイーブ細胞の時の頻度に比べたらずっと多く、さらに刺激を受けるとすぐにエフェクター細胞になれる。そのため、2回目の感染では速やかに反応が起こる。これが免疫記憶と呼ばれる現象である。

多様性のつくられ方

もう1つ解説しておかなければならない点がある。どうやって何百万種類もの抗原レセプターをつくるかということである。抗原レセプターの遺伝子は、数十個の断片が並んだ形で存在している(図4の中でA, B, C, X, Y, Zなどと表している)。リンパ球がつくられる過程で、それぞれの細胞の中で、断片同士がランダムに切り貼りされてつなぎあわされる。こうして、個々の細胞はそれぞれに異なるレセプターを出すようになる。この遺伝子の切り貼りは、遺伝子再構成と呼ばれる。

II がんに対する免疫

がんに対する免疫は起こりにくい

さて、病原体に対する免疫反応という文脈で獲得免疫系を解説した。同じ反応はがんに対しても起こるのだろうか。「起こりうる」という意味で

は答はイエスである。しかし、実際にはあまりうまく起こらない。だからこそがん細胞が増えてしまっているのだ。

そもそも、自分の体の成分に対しては免疫反応は起こらないようにする仕組みがある。免疫反応が起こらない状態を、免疫寛容という。がん細胞は自分の体の細胞なのだから、免疫反応が起こりにくいのである。自分に反応するようないんば球が除去される仕組みはいくつかあるが、ここではがんに対する免疫を考える時に一番重要な、末梢組織の中で起こる免疫寛容をみていこう。

T細胞は、抗原に出会ったらすぐに反応できるというものではない。「活性化された」樹状細胞と出会った時だけ、反応するのである。樹状細胞は、病原体に出会うと、病原体かどうかを見分ける自然免疫系のレセプターを使って感知し、活性化状態になる(図5)。そうでない時、つまり普段は、活性化されずに大人しくしている。大人しくしている時も、まわりにある自分の細胞の死骸などは貪食して、その破片を細胞表面に出している。自己の成分と反応できるT細胞が、このように定常状態の樹状細胞に出会って自己抗原に結合すると、無力化されてしまうのである。つまり、樹状細胞は、普段は何もしてないのではなく、むしろ積極的に自己反応性T細胞を除く作業を行っているということだ。がん細胞が体内でじわじわと増える時、もし反応できるキラーT細胞が少し

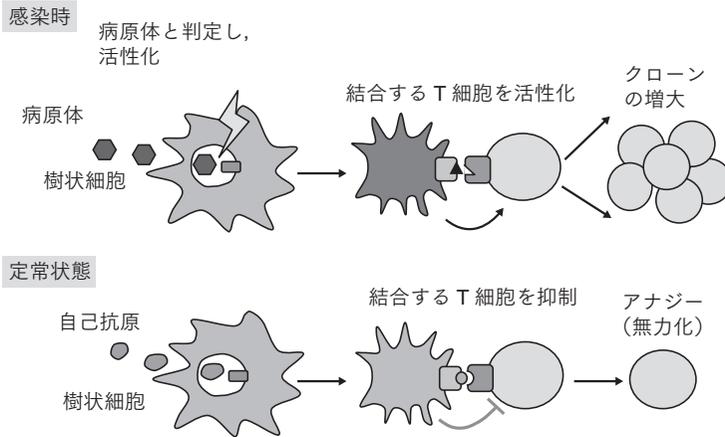


図5—自己抗原を取り込んだ樹状細胞は反応する T 細胞を無力化する

樹状細胞がものを取り込む時、自然免疫系のレセプターを用いてそれが病原体かどうかを察知する。病原体と察知すると、樹状細胞は活性化する。活性化樹状細胞が提示する抗原を認識できる T 細胞と出会うと、樹状細胞はその T 細胞を活性化する。一方、取り込んだものが病原体でない場合、樹状細胞は活性化されないままで抗原を提示する。提示する抗原を認識できる T 細胞と出会うと、その T 細胞を無力化した状態へと誘導する。

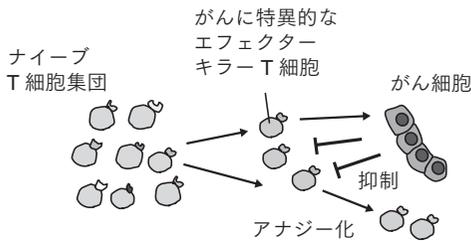


図6—がん患者にみられる T 細胞の無力化

がん患者では、がん細胞を攻撃することができるエフェクター T 細胞は生成するが、その多くは無力な状態になってしまっている。

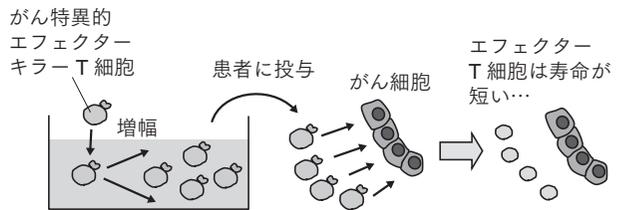


図7—現行の免疫療法が直面する問題点

がんに対する反応性のあるエフェクター T 細胞をがん抗原で刺激し活性化させても、得られる細胞数や寿命は限られており、抗がん効果は限定的である。

いたとしても、この仕組みによって無力化されてしまうのである。

現行のがん免疫細胞療法の限界

最近、いろいろな種類のがん細胞について、特有の抗原の存在が明らかにされている。抗原がわかれば、その抗原に対して免疫反応を誘導してやればよいということになる。実際、ワクチンという形で投与してキラー T 細胞を活性化する方法や、体外で患者の T 細胞を樹状細胞と抗原を用いて活性化してから生体に戻す方法などがとられている。しかし、今のところ、治療成績はあまりよくない。効果があるのは 10~30% 程度とされ、

その効果ありというケースでもほとんどは延命効果があったということであり、治癒に至っているわけではない。

キラー T 細胞は存在していたとしても多くは無力化されており、反応できる細胞は少ない(図6)。少ないなりに、特異的に刺激して増やすと、しばらくの間は腫瘍の増殖を止めるなど、それなりの効果があることは多くの臨床研究に携わる医師が認めている。ただ、効果は長続きしない。長続きしないことの大きな要因は、エフェクター T 細胞の寿命が短いことである(図7)。要するに、がん細胞を攻撃できる T 細胞が少なすぎるのである。

III 新しい発想:T細胞のクローンの増大を操作する

抗体医薬は「B細胞のクローンの増大」の人為的な再現

さて、免疫療法は上記のように苦戦しているが、実は免疫を利用した方法で、非常によく効いているものもある。それは、抗体を薬として投与する方法である。がん細胞の表面に出ている分子に対する抗体を用いれば、がん細胞を攻撃してくれる。抗体療法はがんの他にも自己免疫疾患とか感染症の治療に使われて大きな効果をあげている。なお、抗体療法は、広い意味では免疫療法といえるが、普通はあまり免疫療法とは呼ばない。

さて、抗体療法の意味を考えてみよう。抗体の産生は、体の中ではB細胞の「クローンの増大」に引き続いて起こる。この「クローンの増大」にあたることは、生体外で細胞工学的な操作により可能となった。永遠に増え続ける(「不死化した」とい

う)細胞株に抗体をつくらせるという方法である(図8上段)。クローンを人為的に操作する方法をクローニングという。こうしてつくられた抗体は、モノクローナル抗体と呼ばれ、この技術の開発者のケーラーとミルシュタインは1984年にノーベル賞を受けている。

T細胞の人為的「クローンの増大」は困難だった

抗体は、細胞表面に出ている分子しか標的にできない。がん細胞がその分子を表面に出さなくなったら、効かなくなってしまいます。一方、T細胞は、細胞の中のタンパク分子を標的にすることができる。前述のように、細胞質内のタンパクは、キラーT細胞にみつけてもらうために、細胞表面に提示される仕組みがある。がん細胞の維持に必要な細胞質内分子をキラーT細胞の標的にすれば、がん細胞がその分子を出さなくなってしまうことはそう簡単にはできないだろう。

では、B細胞のモノクローナル抗体作製にあたることをT細胞でもできないだろうか。実はT

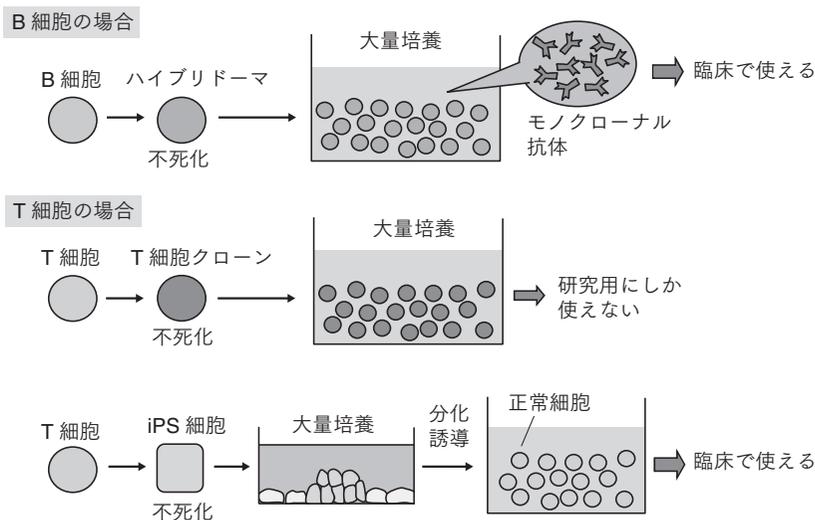


図8—リンパ球のクローニング法と臨床への応用

特定の抗体を産生するB細胞を、別な不死化した抗体産生細胞株と細胞融合することにより、その抗体をつくり続ける不死化細胞株を作製することができる。2種の細胞を融合させるのでハイブリドーマ(ハイブリッドは交雑という意味)という。抗体は精製すれば生体に投与可能になる。

T細胞も長期間培養する、あるいはB細胞と同じように不死化株と融合させるなどにより不死化が可能である。ただし、そうしてできたT細胞は生体に投与して働かせることはできない。

特定の反応性をもつT細胞からiPS細胞をつくれれば、それを元にして同じ反応性のT細胞を生体に投与が可能な形で無限につくることができる。

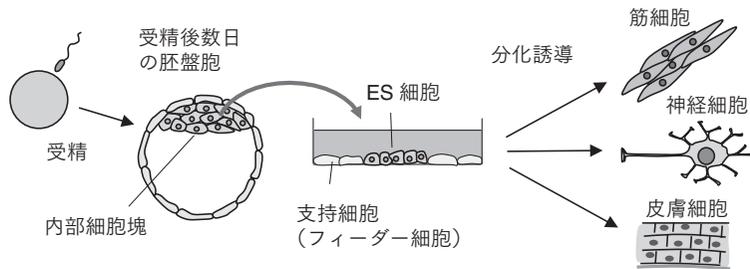


図9—ES細胞をつくる方法とES細胞からの各組織の再生

ES細胞は胚盤胞の内部細胞塊の中の細胞を培養し続けたもので、あらゆる組織へ分化する能力を有する。

細胞もクローニング法はずいぶん以前に樹立されている(図8中段)。しかし、抗体と同じようにはいかなかった。抗体の場合は「分子」として働くので、それをつくる細胞自体は不死化した細胞であっても、問題はなかった。一方、T細胞は生体で「細胞」として働くのだから、不死化したような「異常」な細胞は、臨床で使い物にならない。まともに機能できないだろうし、また不死化した細胞は生体ではそのまま白血病を起こしてしまう危険性も高い。

本稿で紹介するのは、新規に開発したT細胞のクローンの増大を操作できる技術である。筆者らは、iPS細胞技術を用いて、これを実現した(図8下段)。B細胞のモノクローナル抗体作製技術に匹敵する技術革新といえる。この説明に入る前に、この技術の開発に至る過程の説明をしよう。

ES細胞、核移植技術、iPS細胞

この先、ES細胞とiPS細胞の話が出てくるので、ここで解説しておく。受精卵からスタートしてしばらくすると胚盤胞になる(図9)。胚盤胞中の将来胎児になる部分は内部細胞塊といわれ、この部分を取り出して培養したものがES細胞である。体のすべての組織に分化する能力(全能性)を有するので、再生医療の材料の細胞として期待された。

ただし、ES細胞は受精卵を材料にするので、そこからつくった組織は患者にとっては「他人」の組織になる。したがって、生着しない。再生医療の材料として使うには、自分の組織を使ったほ

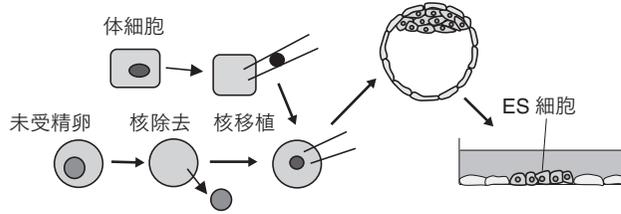
うがよいので、自分の体の細胞からES細胞のような細胞をつくる技術の開発が望まれていた。まず開発されたのが、「核移植」法である。成体の組織中の分化した細胞を体細胞というが、受精卵の核を体細胞の核と入れかえることにより、体細胞の核を受精卵のような状態に戻し、発生を開始させる技術である(図10上段)。このように未分化で全能性の状態まで戻すことを「初期化」という。両生類ではガードンが1962年に成功していたが、哺乳類で成功したのは1997年である¹。

核移植により、自分の細胞からES細胞が作られるようになった。しかし、この技術は卵子を必要とすることや、高度な技術を要することなどから、ヒトへの応用は進まなかった。そこへ登場したのが山中伸弥があみだしたiPS細胞(induced pluripotent stem cells; 人工多能性幹細胞)作製法である(図10下段)²。体細胞に山中因子と呼ばれる4種類のタンパク分子を発現させて初期化し、ES細胞と同様の状態まで戻すという技術である。2006年にマウスのiPS細胞が報告され、2007年にはヒトでもつくることが示された。

核移植による初期化でT細胞をクローン化

リンパ球の話に戻そう。NKT細胞という特殊な種類のT細胞がある。サイトカインという免疫刺激物質を大量に産生する細胞なので、うまく活性化することができれば、がんへの免疫反応を増強する細胞として使うことができる。実際、千葉大学などで、NKT細胞を活性化するという治療法が肺癌や頭頸部癌に対して高度医療として行

体細胞から核移植により ES 細胞をつくる方法



体細胞から iPS 細胞をつくる方法

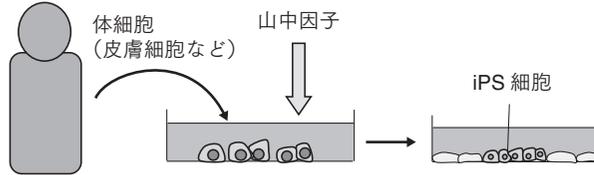


図 10—初期化の方法：核移植と山中因子強制発現

体細胞を初期化して全能性の細胞を作製するには、以下の2つの方法がある。

- (1)核移植。体細胞の核を取り出して、脱核した受精卵に移入する。その後発生を続けさせ、胚盤胞を作製し、そこからES細胞を作製する。
- (2)iPS細胞化。体細胞に山中因子(Oct3/4, Klf4, Sox2, c-Myc)を強制発現させ、初期化することにより、ES細胞と同じような全能性細胞にする。

われている。理化学研究所(理研)の免疫・アレルギー科学総合研究センターでは、このNKT細胞を利用した再生医療を考えていた。そこでまず目をつけたのが核移植の技術であった。

マウスのNKT細胞から核を取り出し、これを核除去したマウス受精卵に移植すると、移植した核は初期化され、受精卵の核の状態になる。この時、NKT細胞の抗原レセプター遺伝子の構造はそのまま引き継がれる。この受精卵の発生を引き続いて進めることにより、NKT細胞クローンマウスを作製した。すると、すべてのT細胞がNKT細胞になった³。また、この手法でES細胞を作製すると、そのES細胞から試験管内でつくられたT細胞はほぼすべてがNKT細胞になることもわかった⁴。2006年に筆者を含む理研の研究者7名を発明者として「再構成された抗原レセプター遺伝子を有する幹細胞からリンパ球を再生する方法」という内容の特許を出願している。

iPS細胞技術の利用

ただし、前述のように核移植技術は問題点が多

く、標準的な戦略とするのは難しかった。しかし、そこへいいタイミングでiPS細胞技術が発明された。この方法を用いれば、もっと簡単にできるはずだと考え、iPS細胞技術が登場してすぐに、リンパ球からiPS細胞を作製する研究を始めた。

まずマウスのリンパ球、そしてヒトのリンパ球へと研究を進めた。たとえば、理研ではまずマウスNKT細胞からiPS細胞を作製し、そのiPS細胞から機能的なNKT細胞を再生することに成功している⁵。次項では、筆者らが最近理研で行った研究の成果を紹介しよう。

IV iPS細胞技術を用いてがん特異的キラーT細胞を再生

がん特異的キラーT細胞からiPS細胞を作製

研究の概要は、がん抗原特異的T細胞からiPS細胞を作製し、そのiPS細胞から、もとのT細胞と同じ反応性のT細胞を再生しようというものである(図11)。実際には、iPS細胞の材料として、悪性黒色腫の患者由来のT細胞を用いた(図12)⁶。

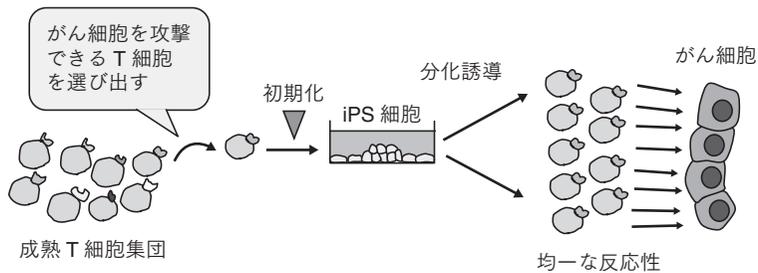


図 11—iPS 細胞技術によるがん抗原特異的 T 細胞の再生の概念図

がん細胞を攻撃できるキラー T 細胞から iPS 細胞を作製すると、T 細胞のレセプターをつくる遺伝子はゲノム上で切り貼りによって再構成されているので、その構造は iPS 細胞化しても受け継がれる。そのため、その iPS 細胞から T 細胞を再生すると、すべてが同じ反応性をもつことになる。

悪性黒色腫患者

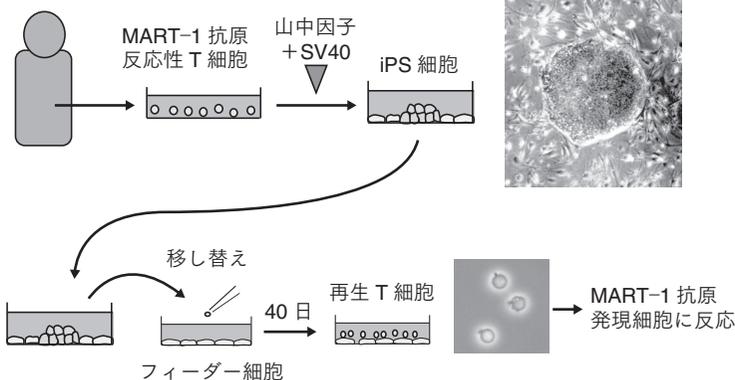


図 12—がん抗原特異的 T 細胞から iPS 細胞を作製し、さらにその iPS 細胞から T 細胞を再生するのに成功した

筆者らの最近の成果。ヒト悪性黒色腫の患者から分離されたキラー T 細胞を材料にした。このキラー T 細胞は悪性黒色腫に特有の MART-1 抗原に反応する。この細胞に山中因子と SV40 の遺伝子を導入し、iPS 細胞を作製した。

その iPS 細胞から T 細胞を分化誘導した。iPS 細胞を 2 種類のフィーダー細胞(OP9 細胞と OP9/DLL1 細胞)と順次共培養した。培養 40 日目には大量の T 細胞が生成した。この中のほとんどすべてが MART-1 抗原に結合できる T 細胞レセプターを出していた。また、MART-1 抗原を発現する標的細胞に対してキラー T 細胞特有のサイトカインを産生するなどの抗原特異的な反応性も示した。

悪性黒色腫は、MART-1 という特有のタンパクを発現しており、患者の体内には、このタンパクを抗原として認識するキラー T 細胞が存在する。

まず最初に行ったのは、MART-1 抗原特異的キラー T 細胞からの iPS 細胞の作製である。実験に利用した細胞は、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) で悪性黒色腫の患者から分離され、培養されていたものである⁷。ヒト末梢血中の T 細胞から iPS 細胞を作製したという報告はすでにある^{8,9}が、その方法では抗原特異的 T 細胞からは iPS

細胞はうまくつくれなかった。そこで筆者らはさらに初期化の効率を上げるために、山中因子の他に SV40¹⁰ という因子も用いた。また、遺伝子導入にはセンダイウイルスをベースにしたベクターを用いた¹¹。こうして MART-1 抗原特異的な T 細胞から iPS 細胞が作製された (MART-1-iPS 細胞)。

iPS 細胞からがん特異的 T 細胞を再生

次に MART-1-iPS 細胞から T 細胞を分化誘導した。方法は、すでに報告されている手順¹²をも

とに、独自の改変を加えた。40日間ほどの培養により、T細胞を大量に得ることができた。また、この再生T細胞は、ほぼすべてがMART-1抗原を認識するT細胞レセプターを出していた。生成したT細胞は、がん抗原が存在した時だけ標的細胞に反応するという事も示した。これらの実験により、MART-1-iPS細胞から分化誘導されたT細胞がMART-1抗原に特異的に反応するT細胞であることが確認された。

V がん治療を革新する可能性

抗体作製技術に匹敵する発明

前述のように、本稿で紹介した技術は、原理的にみた場合、B細胞を用いたモノクローナル抗体の作製法にあたる技術の「T細胞版」とみなすことができ、大きな技術革新といえる。獲得免疫系は体に備わった仕組みであって、その中の「クローンの増大」にあたる部分を人為的に操作するのは、本来体が有している能力を増強しようとするものである。抗生剤や抗がん剤を使ういわゆる化学療法とは異なり、生理的な戦略といえよう。がんの免疫細胞療法は一般には再生医療と考えられていないが、「免疫能が十分に機能できていない部分を、免疫細胞を補充することで補完する」という意味では、「再生」医療といえる。

再生医療の対象疾患を大幅に拡大

iPS細胞の臨床応用については、薬剤のスクリーニングや毒性試験などへの応用も考えられているが、第一義的には欠損した組織の再生による補完が目標とされている。しかし、対象患者の数は実はそう多くはない。対象となる疾患としては、たとえばパーキンソン病、脊髄損傷、網膜疾患、糖尿病、心筋梗塞などが挙げられており、その多くは比較的稀な病気である。糖尿病や心筋梗塞については患者の総数は多いが、細胞移植を要するようなケースはごく限られている。また、生死に関わるような病気もあまり含まれていない。

しかるに、本研究によって、がんという疾患を

対象とする可能性が出てきた。本稿では悪性黒色腫の例を示したが、現在は胃癌、肺癌、大腸癌、乳癌などの、頻度の高い固形腫瘍の多くでがん抗原が同定されている。すなわち、本稿で示した治療法は、将来的にはほとんどのがんを対象とすることができる。したがって、患者数は圧倒的に多い。特に転移したがんは、代替治療法もなく、死に至る重大な病態である。もし再生医療で転移したがんを治せるようになったとしたら、人類にとって、ワクチンと抗生剤で感染症を制圧したことに次ぐ、大きな福音となろう。

また、この技術は感染症にも用いることができる。たとえば筆者らの報告が掲載された『Cell Stem Cell』誌の同じ号で、東京大学の中内、金子らのグループはエイズウイルスの抗原に対するキラーT細胞を再生したと報告している¹³。現代の先進国では感染症で死亡することはあまりないが、世界的にみれば感染症もまだまだ深刻な問題である。再生T細胞療法は、これらの感染症にも広く応用される可能性がある。

想定しているゴール

T細胞を生体外で増やして戻すなどという医療は、いかにもお金がかかりそうである。しかし、筆者らは、成熟T細胞をつくって生体に戻すということ、必ずしも最終的なゴールとしているわけではない。理想的なゴールとして想定しているのは、「胸腺で分化を始める直前、すなわち前駆細胞の段階まで生体外で分化誘導して、生体に戻す」ことである(図13)。注入された前駆細胞は、患者の胸腺に移住して、T細胞に分化するはずだと考えている。こうすれば、仮に少数の自己反応性のT細胞が生成することがあるような場合でも、胸腺の中で「負の選択」によって除かれるはずである。さらに、本来の胸腺環境で分化が起こるので、質のいいナイーブT細胞が大量につくられると期待できる。ナイーブT細胞が末梢に出現した時点でがん抗原を用いて適切に免疫することにより、メモリーT細胞を誘導することもでき、持続的な抗腫瘍免疫が期待できると考えて

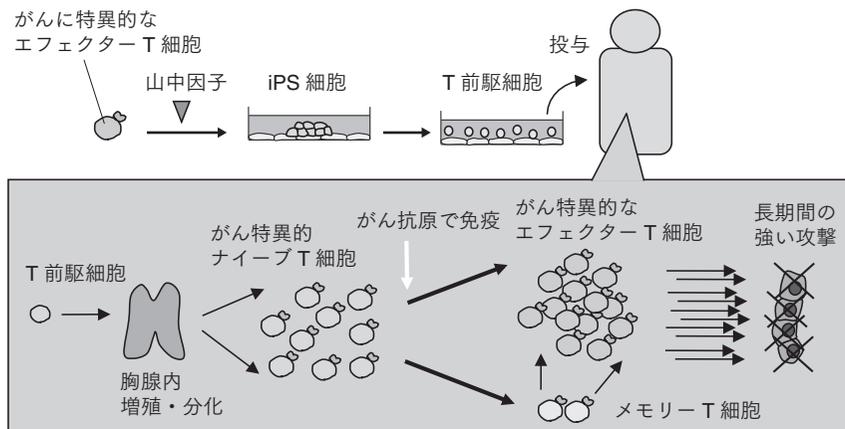


図 13—将来構想：T 前駆細胞を投与する方法

がん抗原特異的 T 細胞から iPS 細胞を作製する。その iPS 細胞から生体外で T 前駆細胞段階まで分化誘導し、患者に戻す。T 前駆細胞は患者の胸腺に移住し、分化/増殖して、成熟した T 細胞になる。成熟 T 細胞は胸腺からナイーブ T 細胞として移出する。特異的なナイーブ T 細胞が多数存在する状況で免疫することにより、長続きする強い免疫反応が期待できる。

いる。この方法が実現すれば、比較的少数の細胞を 1 回注射するだけで済み、コストを低く抑えることができると思われる。

なお、本研究では原則として患者本人の iPS 細胞から分化誘導した T 細胞を利用することを想定しているが、T-iPS 細胞バンクを確立して、その中から患者の HLA 型と適合する T-iPS 細胞を選び出して利用するというのも可能であると考えている。たとえばある胃癌患者のあるがん抗原に対して T-iPS 細胞を作製した場合、それをバンクで保存しておけば、同じ HLA の人が胃癌になった場合に、即座に使えることになる。こうすれば、患者ごとに iPS 細胞をつくるというコストも、そのうちになくすことができよう。

結びに

臨床応用へ向けには、今後新たな培養系の開発が必要である。筆者らは、Maastricht 大学のグループとの共同研究で、ヒト CD34 陽性造血前駆細胞から T 前駆細胞へ分化誘導した上で、それらを増幅することに成功している¹⁴。また、マウスの系であるが、造血前駆細胞から T 前駆細胞までをフィーダー細胞なしで分化誘導することにも成功している¹⁵。これらの技術を合わせて、ヒト iPS 細胞から T 前駆細胞までをフィーダー細胞

なしで誘導する技術を開発中である。一方で、再生した T 細胞の機能性、安全性なども検証を続ける必要がある。また、他のがん抗原に対する T 細胞も同じように再生できるかどうか調べる必要がある。これらの課題を並行して進めることにより、臨床応用へ向けての研究を加速させたいと考えている。

文献

- 1—I. Wilmut et al.: Nature, **385**, 6691 (1997)
- 2—K. Takahashi & S. Yamanaka: Cell, **126**, 663 (2006)
- 3—H. Wakao et al.: J. Immunol., **179**, 3888 (2007)
- 4—H. Watarai et al.: Blood, **115**, 230 (2010)
- 5—H. Watarai et al.: J. Clin. Invest., **120**, 2610 (2010)
- 6—R. Vizcardo et al.: Cell Stem Cell, **12**, 31 (2013)
- 7—S. Yang et al.: PLoS One, **6**, e22560 (2011)
- 8—T. Seki et al.: Cell Stem Cell, **7**, 11 (2010)
- 9—Y. H. Loh et al.: Cell Stem Cell, **7**, 15 (2010)
- 10—I. H. Park et al.: Nature, **451**, 141 (2008)
- 11—N. Fusaki et al.: Proc. Jpn. Acad. Ser. B, Phys. Biol. Sci., **85**, 348 (2009)
- 12—F. Timmermans et al.: J. Immunol., **182**, 6879 (2009)
- 13—T. Nishimura et al.: Cell Stem Cell, **12**, 114 (2013)
- 14—B. Meek et al.: Blood, **115**, 261 (2010)
- 15—T. Ikawa et al.: Science, **329**, 93 (2010)