パストゥール通信

2008年 新春号

パストゥール医学研究センターを免疫療法のメッカにする

理事長　片山　傳生

新年明けましておめでとうございます。

本年もよろしくお願い申し上げます。

理事長をお受けさせていただいた時から「ルイ・パストゥール医学研究センター」を如何に運営するかについて考えてきました。一つ分かっていることは、岸田先生がこれまでやってこられた方法では岸田先生以外の人ではかなりの困難を伴うということです。特に、医学分野の人間でもなく、人格的にも認められていない私にとって不可能と思われます。

藤田先生には、その辺のところを非常にご心配していただき、理事長代理の間にかなりの整理を、先頭に立たれ、積極的に進められました。おかげ様で、かなり動きやすいセンターにしていただきました。

あとは、岸田先生のご遺志に沿って如何にセンターを活性化させるかであります。

免疫療法のメッカにする。これまでのIFNANK療法に加え、培養細胞免疫療法や温

熱療法などを加え、免疫機能検査の充実と組織的なデータの収集・分析を進め、免疫ドックの充実を図る。スタッフもこれらの分野で先頭に立たれる方を迎えて先導的なセンターにする。

診療に関しては、「餅は餅屋」でその運営を委託し、設備、環境を一新し、「終末医療」、「癌難民」にも親身に対応できる体制をとる。

センターはその名の通り、研究に専念をする。もちろん、その性格上、診療と一体となって進めることは言うまでもありません。そのためにはカンファレンスや講演会が気軽にできるスペースの確保も必要になります。

センター自前の土地と建物で。現在、土地は岸田前理事長が私財を投入され、非常に努力をされたおかげで、センターの名義になっております。しかし、建物は借家になっております。初めの約束によりますと、20年たった今、購入するかどうかを決める必要があります。岸田先生のご遺志を思う時、何としても手に入れなくてはと思っております。

夢か幻かはわかりませんが、財政基盤を固め、岸田先生の目指された「ルイ・パストゥール医学研究センター」に少しでも近づけ、ただ存続させるだけではなく、先導的で、苦しむ人々の支えになる。そんなセンターにできればと思っております。

当然のことながら、これは一人でできることではありません。センターの方々を始め、多くの同志を募り、進めてまいりたいと思います。ご支援のほど、お願い申し上げます。

患者さんの視点から見た医療

京都府立医大免疫内科教授　ルイ･パストゥール医学研究センター常務理事
吉川　敏一

近年、医学の分野では、がんの発がん機構、がん病態、がんの転移･進展のメカニズムの解明が日進月歩の勢いで進んでおり、それに基づいた、例えば分子標的治療や遺伝子治療が開発されています。一方、医療現場においても、がんの3大治療法といわれる手術･放射線･抗癌剤の新たな開発がめまぐるしく進んでいます。しかしながら、癌による死亡者数も増加の一途です。20年前には、日本人の5人に1人が癌で死亡していたのが、今では、2人に1人ががんを患い、3人に1人が癌で命を落としています。したがって、各種がん患者さんの診断後5年生存率が良くなっていると統計上の報告がありますが、これは必ずしも癌の治療法が改良された結果ではなくて、癌の早期発見のための体制や技術が進歩した結果だと考えられます。進行癌についていえば、「20年前に治せなかった癌は、今も治せない」というのが残念ながら現状のように思われます。その様な状況の中で、前述したとおり、医学あるいは医療の進歩により、癌治療法の選択肢が広がり、裏返せば、患者さんにとっては、「治療の選択が困難な時代」であるともいえます。

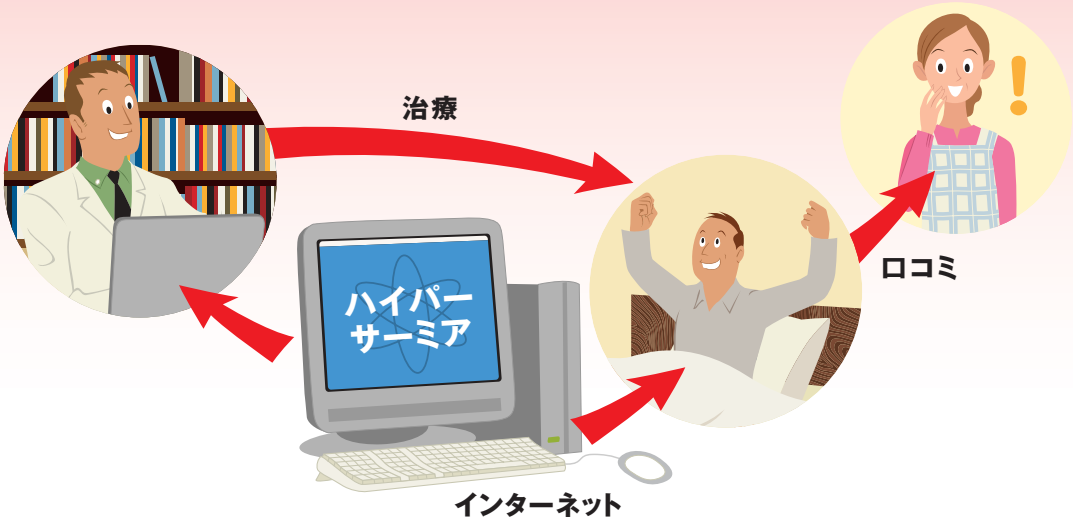
具体的には、従来の手術･放射線･抗癌剤の三大柱に加えて、温熱療法（平成9年より保険適応）や免疫療法が最近注目されています。免疫療法については、ルイ･パストゥール医学研究センターにおいても、以前よりIFNANK療法が施行され、治療実績もかなり蓄積されてきました。また、温熱療法については、近日中に、同センターに局所加温装置が導入される予定です。ルイ･パストゥール医学研究センターでは、京都府立医科大学免疫内科との協力体制のもとで、がん免疫療法としては、IFNANK療法に加えて、がんワクチン療法や細胞免疫療法を実施したいと考えて

おります。また、温熱療法については、すでに臨床効果が科学的に明らかとされている温熱化学療法（温熱療法と抗癌剤の併用療法）や、温熱免疫療法を展開していきたいと考えております。

ところで、今日の癌治療では患者さんへの「がん告知」は原則的に行なわれます。それは、病名告知なくして、適切な治療法の選択肢について説明できないし、患者さんの適切な治療法を決定することの妨げにもなるからです。「病名（がん）告知」を含むインフォームド・コンセントは、患者さんに選択肢を提示し患者さん自身に治療法を選んでいただくことと解釈されることが多いのですが、これは、間違いです。患者さんは医療の専門家ではないので、具体的な治療法を選べるはずがないのです。治療方針の決定過程で患者さんが選ぶのは、「予後を含めた生活そのもの」であり、その患者さんの希望を叶えるために最も適切な「治療法」を決めるのが医師の役割であり責任であると考えます。ルイ・パストゥール医学研究センターでは、保険診療フェーズのクリニックと自由診療フェーズの診療部門を切り離して持っており、さらにがん免疫・サイトカインを中心とした研究部門も充実していることから、センターの医療従事者と研究者が一丸となって、「それぞれの患者さんがどのような治療を望まれるのか、その選択の基準は何か、もし可能ならどのような治療を新たに開発してほしいのか」といった視点をもってがん診療・研究の現状と将来を鋭く見通し、「患者さんの視点から見た医療」の担い手として活動できれば、と考えております。どうぞ、皆様よろしくお願い申し上げます。

継続の力を信じて ―粘り強く温かく繋ぐ情熱の灯は癌を超える―

ルイ・パストゥール医学研究センター　免疫療法研究部部長
谷川　真理



早いもので岸田前理事長をお送りしてから1年が過ぎました。残されたルイ・パストゥール医学研究センター（当センター）のスタッフ一人一人は、岸田先生が愛情を注いで生み育ててきた「IFNANK療法」はじめ、特徴ある仕事を受け継ぎ、さらに発展させようと努力しています。

新たな取り組みとして、ハイパーサーミアの導入に先立ち、前京都府立医大内科学教授近藤元治先生（藍野病院長）のもとに見学に参った折、丁寧にご指導いただいた後、資料を頂きました。その中の文章が、免疫療法をはじめとする、ここでの取り組みに共通するように思いましたので、引用させていただきます。

＊彷徨えるがん患者たち＊

大病院での癌治療は、腫瘍の縮小や延命を求めて精力的に行われている。けれども、外科手術・化学療法・放射線療法の効果が薄れ、主治医の治療に対する意欲が衰えたとき、患者はそれを敏感に察知し、免疫療法や代替療法を求めて彷徨いはじめる。（いわゆる“癌難民“）そうした中でインターネットや口コミを通じて、「ハイパーサーミア」は医師の間よりも患者や家族の間に急激に評価が高まっている。

＊ハイパーサーミアを阻害する因子＊

EBMが重視される昨今、Randomized Trial（無作為臨床試験）がなければ、治療効果の評価がなされない風潮にある。ハイパーサーミア機器が不足する現状では、訪れる患者のすべてがハイパーサーミア治療を希望するので、癌センターなどでなければRandomized Trialを行うのは難しい。EBMとは“Evidence Based Medicine（科学的証明に基づく医療）”であるが、臨床の分野では動物実験と異なり、個々の症例を大切にする Experience Based

Medicine（経験に基づく医療）もまた重視されるべきであろう。

このたび、当センター免疫療法研究部が京都府立医大吉川教授、古倉准教授のグループと共同で仕事をすることになり、心強く感じています。吉川教授の教室は私の古巣であり、近藤名誉教授の第一内科の時代から、癌治療の臨床において免疫療法の併用にも積極的でありました。また先輩方が1986年ごろから温熱化学塞栓療法に精力的に取り組み、やがて肝癌・膵癌・乳癌などで著効例を報告してきました。さらに、吉川教授の免疫内科になり、ハイパーサーミアの臨床・基礎研究を進め、現在の温熱療法の現場はずいぶん工夫され、安楽な治療法に発展しています。初期に携わった伊谷先生から、その頃は患者様も担当医も大変苦労なさったとお聞きし、多くの患者さまと医療スタッフの努力の積み重ねのおかげで、今日マイルド・ハイパーサーミアという洗練されたやり方を私達が導入することができるのだな、と嬉しく、かつ心強く感じています。

ハイパーサーミアの作用機序についての文献も増えており、当初は癌組織の新生血管は正常な神経支配を受けないため、加温されるとクーリングが機能せず、正常組織より熱に弱いと考えられましたが、加温部以外の病巣も縮小する事実から、免疫系を介する作用にも研究が進み、ハイパーサーミアが免疫担当細胞の機能を高めるという報告もあります。免疫療法とも、化学療法とも、また放射線療法とも相性がよい療法です。

さて、当センター附属診療所所長藤田は癌組織の増大過程を解析し、癌細胞・組織が倍の数量に増えるダブリング・タイムが、細胞分裂時間から計算される予測よりはるかに遅いことを証明しました。理由としてNK細胞や細胞障害性Tリンパ球、樹状

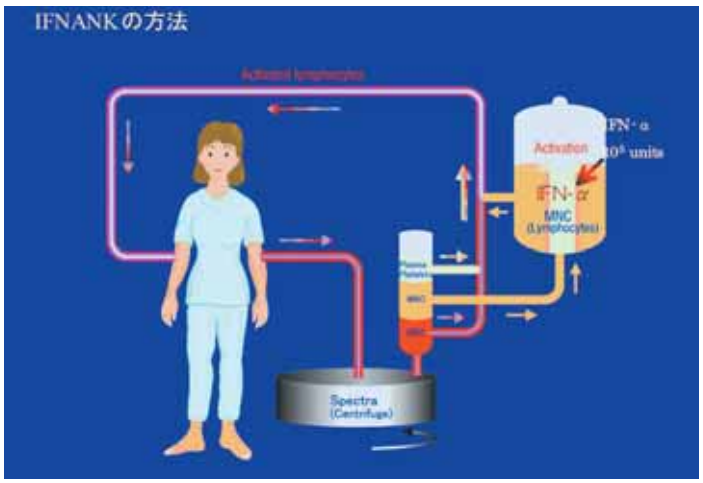


図1:IFNANKの概略
静脈に二本のルートを確保し、体外循環で血球分離器を用い、循環血液中からリンパ球の多い分画をバッグに採取します。バッグ内に10万単位のα-インターフェロンを添加します。室温で緩やかに混和しただちに返還します。

細胞、インターフェロン（IFN）等の免疫系が癌の増大を抑制していることが解明されてきましたので、免疫機能は癌患者にとっては大変重要と考えられます。しかしながら、一般病院では今も免疫機能を測定することさえ稀です。

当センターでは20年にわたり、患者様の協力を得て免疫機能検査を実施することで、データを蓄積し、パストゥール会員としてご協力いただいている健常な皆さまや、診療所に受診し、ご協力いただいたさまざまな疾患の患者様たちの追跡・比較調査から、例えばC型肝炎患者ではIFN-α産生能が低値、漸減傾向が認められ、肝癌を発症した患者では非発症群と比較して有意に低い事などを、基礎研究部門の宇野室長が解析し、免疫機能検査が迅速に臨床にフィードバックされています。伊丹先生の「生きがい療法」の活動もあり、当センターには多くの癌の患者さまが通院され、その表情は生き生きしています。「生きがい」や「笑い」がNK活性などの免疫機能を高めることも示唆されています。

冒頭の話題に戻り、当センターでは、10年以上にわたり癌患者に対する独自の免疫療法「IFNANK（インターフェロンα活性化ナチュラル・キラー細胞療法）」の確立を行ない、実践してきました。これは図1のように、体外循環しながら血球分離器を用いて約2−6×10^9個のリンパ球の多い細胞群をバッグ内に集め、わずか10万単位のIFN-αを添加して活性化して返還するという、大変清潔で、簡潔、合理的で副作用のない方法です。この療法は主としてNK活性を増強させることにより、抗腫瘍活性を発揮すると考えられます。

実際に図2は第29回免疫学会総会で報告し、2000年1月6日のメディカル・トリビューンに取り上げられた内容ですが、IFNANK療法の前後でNK活性の増強が

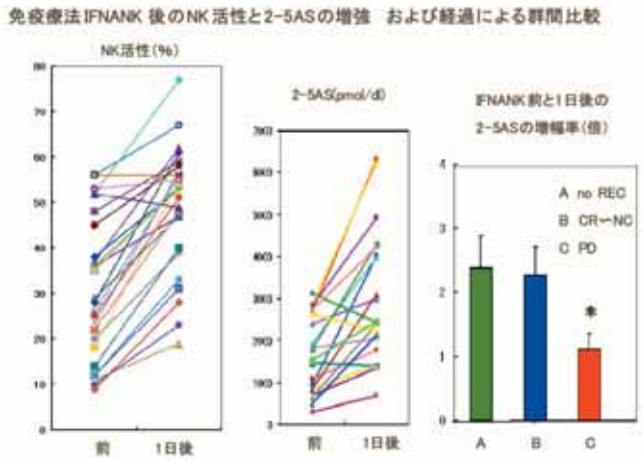


図2:免疫療法IFNANK後のNK活性と2-5ASの増強および経過による群間比較

対象はインフォームド・コンセントが得られた1995年から1999年10月までにIFNANKを6回以上施行した64例で、病期は9割が進行期、Ⅲ期10例（16%）、Ⅳ期48例（75%）で、治療歴は手術50例（1回33例、2回以上17例）を含む集学的治療を受けた後、来院。一部に化学療法を併用。左側2つのグラフはNK活性、2-5ASのIFNANK前と1日後の変化（24例を表示）で、増強が見られる。右端のグラフは、経過を3群に分類して比較した。経過の良かったA、B　2群は、進行したC群に比して有意に反応性が高かった。

A群:手術後再発なし18例
B群:担癌経過良し25例
　CR（画像上完治）1例+MR（著効）12例+NC（進行を認めず）12例
C群:PD（病状進行）21例

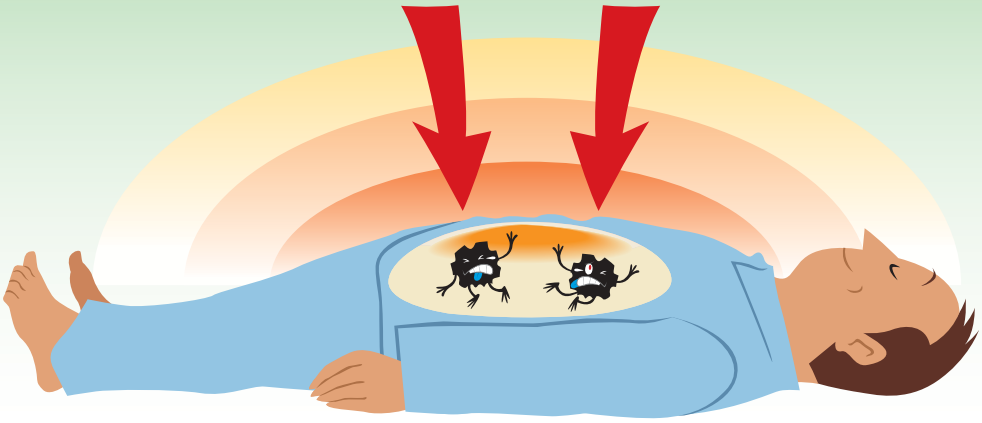
認められ、IFN-αが作用するときに動く2-5ASという酵素もしっかり増加しています。しかも、経過の良い患者様で、有意に強い反応が見られました。IFNANK療法がその方に適しているかどうか、継続することが有用かどうか、前向きに検討する場合の道しるべになる結果です。

このような検討も踏まえ、すでに500人以上の患者様でこの療法を安全に実施し、10年選手を含む、40回以上受けた方23人、50回以上受けた方13人がおられ、現在も長期経過を追跡中です。

IFNANK療法は主として非特異（自然）免疫系を活性化すると考えられますので、当センターでは、これからは対象を拡大して、特異（獲得）免疫系を活性化する取り組み、自家癌ワクチンや、癌組織侵潤細胞や樹状細胞などの細胞療法と組み合わせ、IFNANKと相補的に協調して癌を抑える治療法を採用し、より多角的に癌を抑制するようにしたいと考えています。また何らかの理由で、体外循環を適応できない方もおられますので、他の選択肢が増えることは、患者様のニーズに応えるためにも良いことだと考えます。微力な私も、10年以上前、大学で培養細胞療法を始めましたが、その後の進歩は著しく、今回全面的に協力していただいている古倉准教授の実績は大変頼もしく、新しい選択肢の実現に期待しています。これまでのIFNANK療法の経験を踏まえて、これからも、新たな計画を丁寧に遂行することが肝要です。免疫療法部のスタッフに新たなメンバーも加え、その準備は整ってきたと考えています。

われわれの目指す、癌温熱免疫療法

京都府立医科大学免疫内科准教授
古倉　聡



はじめに

わが国の疾患別の死亡率の推移を調べると、1950年代中頃から、ご存知のとおり、癌、脳血管障害、心疾患が3大死因であることがわかります。1981年より、癌による死亡率が第1位となり、それ以来、脳血管障害、心疾患による死亡率が医学の進歩によってやや低下しているのに対して、癌による死亡率は現在もなお増え続けているのは大きな問題です。癌に対する治療には、手術、放射線、抗癌剤が一般的で癌治療の3本柱といわれています。そして、これらの治療成績は、近年飛躍的に向上しているはずです。手術に関しては、技術的な面だけでなく、過去の治療成績の詳細を検討することでQOLを強く意識した術式が選択されるようになりました。また、近年の放射線治療装置の進歩には目を見張るもの

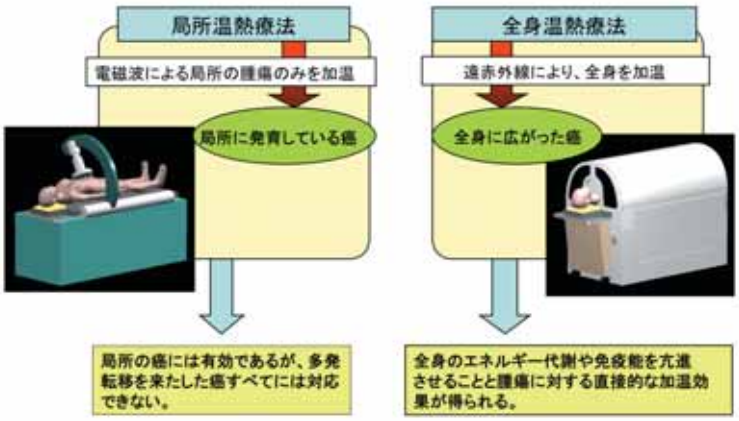


図１　局所温熱療法と全身温熱療法
温熱療法は、加温範囲から局所と全身の２種類に分類される。

があります。抗癌剤も新規薬剤が開発され、今までは化学療法があまり期待できなかった臓器癌（膵臓癌など）にも、生存期間の延長が期待できるようになってきました。また、人間ドックや検診の普及により、早期発見の頻度も増えていると思われます。しかし、こういった状況にもかかわらず、癌死亡率が増え続けている理由のひとつは、平均寿命が延びて癌に罹患する高齢者が増えたことが挙げられていますが、どうもそれだけではないようです。つまり、日本人の癌罹患率そのものも増えてきているのです。特に、大腸癌については、45歳から65歳という比較的若い年齢層においても罹患率が増えてきていることが明らかとなっています。そのため、人間ドックや検診などでの早期発見の機会を逸し、進行癌となって初めて見つかるケースも依然多いのです。癌の診断可能時期はその発生臓器に大きく依存しますが、総じて進行癌で見つかる場合が多いのです。場合によってはすでに遠隔転移を起こしていることもあります。この時期に発見された時には、癌の局所療法である手術や放射線療法だけでは不十分であり、さらに進行癌の場合には発見時に転移していなくても、異時性転移を来たすことも多いのです。したがって、進行癌の多くは全身病として取り扱う必要がありますが、この全身病としての進行癌に対する根治あるいは恒久的な癌との共存を期待できるほどの有効性のある治療法は、残念ながら今のところは見当たりません。全身病としての進行癌に対する治療法には抗癌剤による全身化学療法や癌免疫療法がありますが、これらはいずれも単独ではその効果は決して満足できず、様々な治療戦略が試みられているのが現状です。

進行癌あるいは再発癌に対する温熱療法の現状

私たちは、全身病としての進行癌に対して、温熱療法に期待して研究を続けてきました。温熱療法には、加温範囲の面から、局所温熱療法と全身温熱療法にわけられます（図1）。加温方法は様々であるのですが、私たちは、局所加温には、電磁波装置による加温を用いており（図2a）、全身

図2a　局所温熱療法の加温装置（サーモトロン-RF8）
相対向する２枚の平板電極で身体を挟み、高周波（電磁波）エネルギーを利用して浅部癌はもとより深部癌を選択的に42℃以上に加温する。

加温には、遠赤外線加温装置を用いています(図2b)。　温熱療法の抗癌メカニズムは、元来「正常組織は、42.0℃では傷害を受けないが、癌組織は、42.0℃以上で傷害される」という、癌特異的温熱感受性に基づいています。この温熱感受性のメカニズムについては、細胞レベルと生体レベルに分けて考える必要があります。細胞レベルでのメカニズムについては諸説ありますが、私たちはこれまでの検討で、温熱処理時に細胞内活性酸素の産生量が増加し、細胞内フリーラジカル反応が惹起され、アポトーシスが誘導されると考えています。生体レベルにおいては、正常血管と腫瘍血管の温度に対する反応性の違い（血流量、血管透過性、細胞接着分子の発現など）などが関与しています。

局所温熱療法では、できるだけ腫瘍内温度を高温にすることを目指し、熱そのものによる抗癌作用を期待します（ラジオ波などの焼灼療法とは異なる）が、この場合でも加温部の周辺はマイルドな加温（39℃から41℃位）の部分もあり、腫瘍塊の中でも抗癌効果発現の機序は異なると考えられています。

全身温熱療法は、全身麻酔下に深部体温を41℃を越えるまで上昇させ、熱によって癌細胞を死滅させる方法ともう少しマイルドな加温（39℃から40℃位）によって、抗癌剤の効果を高めたり、免疫能を高めることを目的とする場合の2種類の方法論があります。

進行癌に対する温熱療法の併用療法（放射線療法と化学療法）

切除不能な消化器癌に対しては、多くの症例で放射線療法や抗癌剤の投与が行なわれていますが、温熱療法が放射線および抗癌剤の抗癌効果を増強することは、基礎的にも臨床的にも明らかにされています。放射線感受性は、酸素分圧が高いほど良いということは周知のとおりですが、温熱感受性は、酸素分圧の低いほうが良いのです。酸素分圧の低い組織は酸性になりますが、温熱感受性は酸性条件で高まります。そのため、酸素分圧が低いと温熱感受性が高まるのです。従って、放射線と温熱療法を併用すると、血流が豊富で酸素分圧の高いと

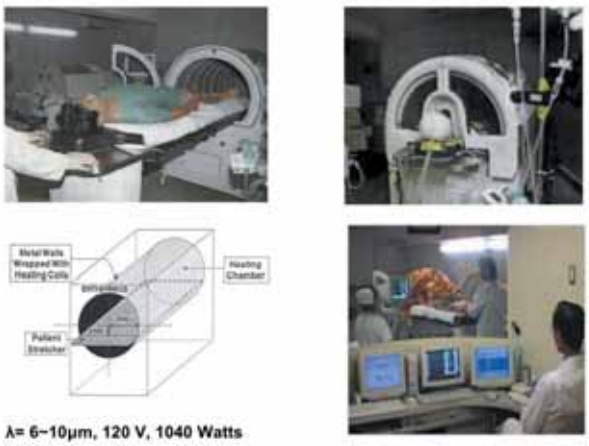


図2b　全身温熱療法の加温装置（RHD 2002 & HS 7500）
全身麻酔下に遠赤外線により全身を加温し、直腸温度41.5°Cを1時間維持する。
（ルカ病院の竹内先生より供与）

ころは放射線が有効で、放射線で取り残した低酸素癌細胞は温熱で処理できるのです。また、温熱はDNA修復能を抑制することがわかっておりますので、放射線のDNA傷害を増強するといわれています。抗癌剤との併用については、温熱療法により腫瘍の血流が増えるので、同時に静脈内投与した抗癌剤の腫瘍内濃度が高まることがまず挙げられます。また、もうひとつの併用効果発現の機序は、温熱によって誘導されるHsp70が関与しています。抗癌剤の中には、たとえば、CPT-11やゲムシタビンのように癌細胞内の転写因子NF-kBを活性化させてしまうものがあります。このNF-kBの活性化は、抗アポトーシス蛋白の発現の誘導や、細胞増殖の促進を介して、抗癌剤の殺細胞効果発現にはマイナスに働くことが知られています。ところが、温熱により誘導されたHsp70は、このNF-kBの活性化を阻害することができるのです。以上のように、温熱療法と放射線あるいは抗癌剤との併用は、理論的にも基礎的検討や臨床的検討からも有用であることが示されています。従って、放射線治療や抗癌剤治療を行なう場合のすべての症例で温熱療法を併用することが理想的なのです。

温熱療法との併用が期待される癌免疫療法

近年、温熱療法の抗癌メカニズムに新たな可能性が提唱されています。すなわち、温熱療法により癌患者さんの免疫能が活性化されるという報告が散見され、この分野では注目されています。温熱療法が癌免疫を高めるメカニズムの詳細を明らかとすれば、現在普及しつつある、癌ワクチン療法や細胞免疫療法との併用で、相乗効果が期待できます。私たちは、この点について現在急いで動物モデルを用いて、確認作業を行っているところです。

ここでは、最近注目されている知見について解説します。

1）局所加温により誘導された癌細胞中のHsp70による癌特異的抗原の発現増強

癌細胞内に存在する癌特異的蛋白は、細胞質でプロテアソームによってペプチドに分解されます。このペプチド抗原は、Hsp70やHsp90と複合体を形成し、小胞体に運ばれます。小胞体内に運ばれたHsp-ペプチド複合体は、MHC class Ⅰと結合して安定な複合分子となり、癌細胞表面に誘導され癌抗原提示を行います。いわゆる、Rely line thepryといわれている現象です（図3）。したがって、温熱療法により癌細胞内にHsp70などの発現が増

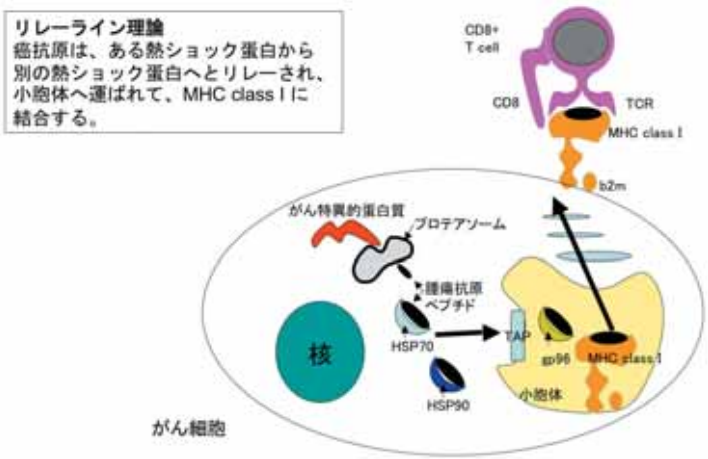


図3　MHCクラスⅠ拘束性癌抗原提示機構におけるHSPの役割

強すれば、より多くのHsp-ペプチド複合体が形成され、結果的に細胞表面での癌抗原提示が強まる可能性が考えられます。一般に、細胞が癌化するとMHC class Ⅰの細胞表面での発現は低下し、また、細胞内での癌抗原ペプチドのMHC class Ⅰへの結合も抑制されます。このことが、癌の免疫逃避のメカニズムのひとつになっていますが、温熱療法は、この過程での免疫逃避機構を打破する可能性が指摘されています。温熱療法後に癌抗原発現が増強される時期等、基礎的な検討がまだまだ必要ですが、この時期にあわせて活性化リンパ球療法などの細胞免疫療法を行えば、より効果的と考えられます。この併用療法は、温熱療法により「壊死に陥るほどの細胞傷害を受けなかったが、Hspの誘導が起こる加温条件の癌細胞、すなわち、マイルドな39℃から41℃くらいの加温を受けた癌細胞」がターゲットです。

2）Hsp70-癌抗原ペプチド複合体による樹状細胞の活性化

一方、温熱療法により壊死に陥った癌細胞は、温熱療法により誘導されたHsp70と癌細胞内の癌抗原ペプチドが複合体を形成した後、温熱効果により壊死に陥ることになるので、癌細胞周辺の間質、あるいは血液中にHsp70-癌抗原ペプチド複合体が流出することになります。このHsp70-癌抗原ペプチド複合体が、樹状細胞を二つの異なる機序により活性化することが報告されています。先ず第一は、Hsp70-癌抗原ペプチド複合体は効率よく樹状細胞でのクロスプレゼンテーションを誘導することです。すなわち、樹状細胞上のMHC class Ⅰ上に癌抗原ペプチドを効率よく提示することがわかっているのです。第二に、Hsp70は、樹状細胞の成熟化を促進することです。このように、温熱療法によって誘導されたHsp70は、二つのルートから樹状細胞を免疫修飾しています（図4）。局所温熱療法が、必ずしも単なる局所療法ではない理由はここにあります。

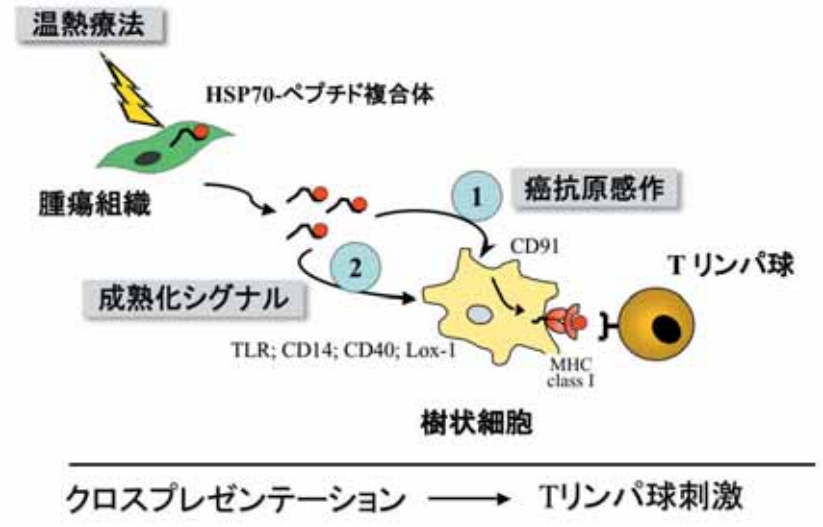


図4　HSP70-ペプチド複合体による樹状細胞の免疫修飾

以上のとおり、温熱療法は癌に対して直接熱による傷害を与えるだけでなく、免疫系を介する抗腫瘍効果が期待できることが明らかとなっています。その免疫系への作用も、明らかとなっているものだけでも、癌組織にHSPを誘導することによる作用と免疫担当細胞に対する直接の作用が報告されているのです（図5）。

おわりに

すべての進行癌や再発癌は全身病として治療する必要があります。そうでなければ、癌患者さんの生存期間の延長やQOLの改善は期待できません。現在実施されている抗癌剤治療や放射線治療については可能な限り温熱療法を併用し、その意義を臨床腫瘍医が十分理解し、そして何より、温熱加温装置の普及が進み、治療予約の待ち時間なく温熱療法が受けられれば、進行癌患者さんの予後やQOLの改善が大いに期待できます。幸い、本年中にルイ・パストゥール医学研究センターに局所加温装置が導入される予定でありますので、京都府立医大免疫内科との協力体制のもと、多くの患者さんに対して温熱化学療法を施行し、患者さんの同意があれば、温熱免疫療法についても症例を重ね、今後の発展に繋げたいと考えております。ルイ・パストゥール医学研究センターでの温熱化学療法、温熱免疫療法の今後の発展には、患者さんのこれらの治療に対するご理解と同センターの医療従事者および研究者の皆様のご協力がぜひ必要ですので、よろしくお願い申し上げます。

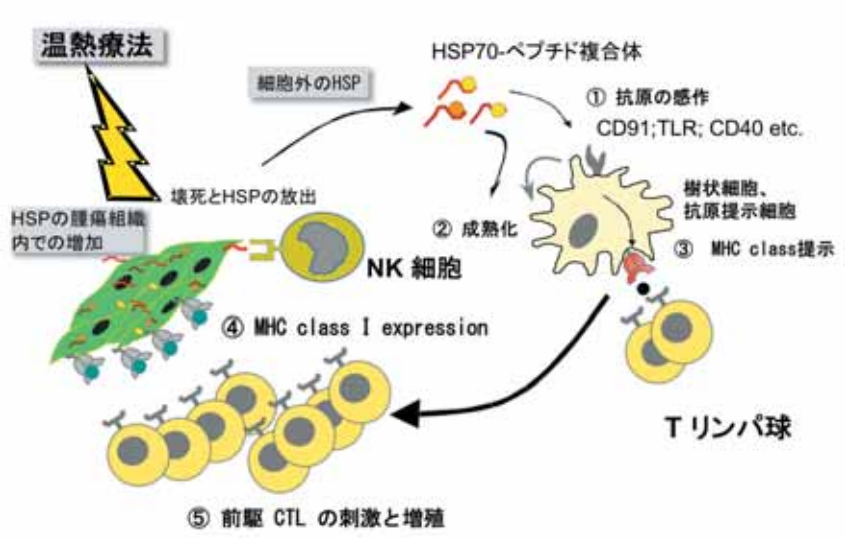


図5 温熱療法によって誘導されるHSPのがん免疫増強のメカニズム

免疫機能検査とは

ルイ・パストゥール医学研究センター
基礎研究部
宇野　賀津子

免疫機能検査の活用の勧め

ルイ・パストゥール医学研究センターでは創立以来20年にわたって、免疫機能検査を行ってヒトの免疫力を定量的に知る努力をしてきました。その結果、免疫機能検査の結果から、オーダーメード治療が可能となったり、癌や疾患の早期発見につながることがわかってきました。

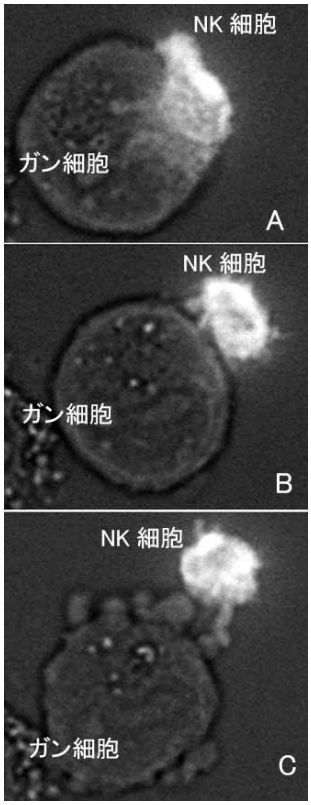
免疫機能検査にはどのようなものがあり、それを測定することで何がわかるのでしょうか。そしてその結果はどのように活用されるのでしょうか。私たちの研究成果も含めて、ご紹介しましょう。

1. インターフェロン産生能

この検査は各個人のインターフェロンシステムについて知る事のできる検査です。皆様から採血した血液を試験管に入れ、疑似的にウイルス感染を起こし、そのときに産生されるインターフェロン量を測定してインターフェロン産生能としています。インターフェロンシステムは人間の自然免疫機構の根幹をなす重要な免疫機能であることが明らかにされ、その能力を測定するユニークな検査としてインターフェロン産生能検査の意義は高く評価されるようになってきました。インターフェロン産生能は糖尿病、癌、肝炎など種々の疾患で低下します。また、低下すると感染症にもかかりやすくなり、癌の発症リスクも高くなります。更に癌の予後とも関連します。ルイ・パストゥール医学研究センターでは皆様の結果を解析し、各疾患でどのようにインターフェロン産生能が変動するのか、データを20年にわたり蓄積してきました。これらの結果をもとに、この検査を受けられた方に健康アドバイスを行っています。実際インターフェロン産生能の異常変動から癌の早期発見に繋がったケースもあります。この検査は1回かぎりの検査結果からだけでなく、定期的に測定することにより、病気の早期発見や、予後予測、健康管理にとても有用です。

2. ナチュラルキラー（NK）活性

ナチュラルキラー細胞は、発癌や癌の進行の抑制に重要な役割を果たしている細胞群です。実際ナチュラルキラー活性測定後、長期間（11年間）にわたりその後を追跡した研究では、ナチュラルキラー活性低値群は発癌率が高く、高値群では低かった事が明らかにされています。また担癌患者であっても、この活性の強い方の方が、予後もよく、再発リスクも少ないことが報告されています。インターフェロンシステムと併せて、ナチュラルキラー活性検査はヒトの自然免疫機能の根幹を知るに有用な検査です。



A:ガン細胞を攻撃するNK細胞
B:5分後、ガン細胞を殺して去ろうとするNK細胞
C:9分後、泡を吹いて死んでいくガン細胞
NK細胞は次のガン細胞を攻撃するべく離れていく

3. サイトカイン産生能

サイトカインの誘導剤で刺激した時に産生される幾つかのサイトカインの量と比から、その方の免疫バランスを知る事の出来る検査です。IFN-γ、IL-12p40、TNF-α、IL-4、IL-10等多数のサイトカインの測定が可能となってきました。この検査を通じて各個人の免疫機能の体質を知ることが出来ます。癌やウイルスを直接やっつける細胞の誘導に関与する細胞性免疫能、抗体を作る能力と関係のある液性免疫能どちらが強い体質かを、この検査で見極める事ができます。産生されたサイトカインバランスを見極め、体質にあった免疫療法の種類を決めるための基礎データが得られます。また、幾つかの免疫療法を組み合わせるときにも、その順番を決定するのに、有用な情報が得られます。これらの情報をもとに、体質を見極めた上で免疫療法を行った方が、より効果も上げられると期待されます。

ルイ・パストゥール医学研究センターでは、ごく最近開発された多項目サイトカイン同時測定システムを導入し、わずかな血液量でより短期間で結果を返せる体制の確立に努めています。

4. Th1/Th2細胞比

サイトカイン産生能と同様、免疫バランスを特定する検査です。この検査では特にヘルパーT細胞のなかの細胞性免疫能（Th1）と液性免疫能（Th2）に関する細胞の比を知ることが可能となります。その結果、サイトカイン産生能と併せて、より詳細な免疫機能体質を知ることができます。

5. 細胞構成比

末梢血のリンパ球、顆粒球、単球の数は一般血液検査でもおなじみですね。例えばその結果から時には好塩基球が増えていてアレルギーと言われたりしますね。免疫検査では、更にリンパ球の中の細胞構成比を詳細に調べます。これは顕微鏡では判定できません。それぞれの細胞に特異的な抗体で蛍光標識し、フローサイトメトリー（FACS）という機械を使って同定します。特にCD4T（ヘルパーT）細胞、CD8T（キラーT）細胞、NK（ナチュラルキラー）細胞、NKT（ナチュラルキラーT）細胞、γδT（ガンマデルタT）細胞等の比を調べます。これらの細胞の割合は個人個人の特性があります。また抗ガン剤や放射線療法など治療経過によっても変化します。これらの細胞の構成比を明らかにすることにより、その方の免疫細胞の特性を知り、どういった免疫療法が適切かを判断することが可能となります。また治療後の免疫細胞の回復の度合いを見極めることにより、一番治療効果の期待される時期に、適切な治療を行うことが可能となります。

6. 全血2−5A 合成酵素活性

2−5A　合成酵素というのはインターフェロンで誘導される代表的な酵素です。この酵素が多く誘導されると言うことは、インターフェロンへの反応性がよいと言えます。私たちの研究ではIFNANK療法の効果とこの反応性との間に相関があることが明らかになっています。従って、IFNANK療法の前後でこの反応性を測定するということは、効果の予測に有用です。

ルイ・パストゥール医学研究センターでは、免疫機能検査で皆様の健康管理に寄与することを目的として、これまでに研究を進めてきました。そしてこれからも研究を進めていきます。結果から皆様に還元できる内容は日々進化しています。皆様のこれまでのご協力に感謝するとともに、これからもご協力よろしくお願いします。

免疫ドックコースと検査内容

		免疫ドック				
内容	検査項目	IFN産生能コース	お手軽コース	お薦めコース	アドバンスコース	2-5AS合成酵素活性検査
Eコースドック	体重、身長、腹囲、血圧、一般血液検査、尿検査、CEA、HbA1c等、初回は血液型、HB,HCV,MHCA,RA,抗核抗体検査含む	☆	☆	☆	☆	
IFN-α産生能検査	IFN-α	☆	☆	☆	☆	
IFN-γ産生能検査	IFN-γ	☆	☆			
NK活性	NK細胞障害活性		☆	☆	☆	
サイトカイン産生能	TNF-α、IL-4、IL-12(p70)、IFN-γ、IL-10			☆	☆	
細胞表面マーカー	T,NK,NKT,GDT,CD4/CD8			☆	☆	
Th1/Th2比	Th1/Th2 IFN-γ/IL-4				☆	
2-5AS	全血2-5AS					IFNANK療法 前後
セット検査価格		20,000円	30,000円	50,000円	70,000円	10,000円
備考		会員は年2回受診可能				

ガン闘病者モンブラン登山 20周年記念日本縦断シンポジウム

生き甲斐をもって生き抜くために ～ガン医療への提言～ 報告

生きがい療法担当秘書　ルイ・パストゥール医学研究センター　インターフェロン・生体防御研究室長
宇野賀津子

2007年10月20日、京都府立大学基礎第二講義室にて、ガン闘病者モンブラン登山20周年記念日本縦断シンポジウム「生き甲斐をもって生き抜くために　～ガン医療への提言～」が京都府後援のもとに開かれました。このシンポジウムは9月22日札幌に始まり、その後9月24日仙台、10月7日長野、10月20日京都、11月18日東京、11月24日広島、11月25日福岡、12月8日沖縄と日本を縦断して開催が企画され、その4番目の開催地が京都でした。

京都講演会の朝、10時に京都府立医大の講義室に関係者が集合しました。生きがい療法実践会会員の方々の多くは癌と共存している人達であるが、会場設営にそれぞれ走り回りました。セミナー室から机、椅子を運び出す人、ルイ・パストゥール医学研究センターから届いた荷物を運ぶ人、箱を開け机の上に資料、本を出し並べる人、会場への案内ポスターを貼りに回る人、それぞれの持ち分をこなして、会場準備は11時過ぎには終わっていました。（事前の打ち合わせの際には、体調がわからないので、とか言われていた方々も皆さん来られて、準備はスムーズに進みました。）

講演会の第１部はルイ･パストゥール医学研究センター　藤田哲也所長による「悪性がん細胞が育つまで　ーその意外な弱点ー」で、藤田所長からガンが大きくなっていくには時間がかかること、それ故、免疫機能しだいではその大きくなるスピードは異なってくる事など、豊富なスライドでもってわかりやすくお話いただきました。

藤田所長講演

第2部:伊丹仁朗医師による医療現場からの提言「ガン難民問題を考える」は、伊丹先生のところへこられた患者さんの体験談から、現在の癌医療における問題点を指摘、生きがいをもって生きる事の大切さ、

伊丹先生による闘病者の紹介

たとえ根治の見通しがなくとも、医療の役割として手を尽くす必要性を訴えられました。

第3部:モンブラン登山に挑んだガン闘病者とそのご家族7名による体験談では、高安正明氏（胃ガン）、正木智水氏（上顎ガン･前立腺ガン）、番匠和美氏（卵巣ガン）、蔵本恵美子氏（乳ガン）ビデオ出演、中野喜美氏（乳ガン）ビデオ出演、野村カツエ氏（家族）、椚計子氏（家族）と、モンブラン登山を支えたジャンティージュさんによるモンブラン登山当時とその後の生き方の報告がありました。皆さんガンと闘いながら生きてこられた闘いの跡を、そしてその実際はすさまじい闘いであったであろう事を、どちらかというとたんたんと余裕を持ってお話いただきました。その後の打ち上げの席で個人的にシンポジストの方とお話しましたが、皆さんの行動力に改めて感服した次第です。

モンブラン登山者による体験談

第4部:参加者とシンポジストによるディスカッションは、質問紙に答える形で行われました。特に藤田、伊丹先生の講演に関連して、免疫機能強化や測定に関する質問が多数寄せられました。また、医療機関に関する質問、治療に関する質問、患者会に対する質問など多様な質問が多数よせられ、藤田先生、伊丹先生は医学的な質問に、シ

ンポジストの皆様は生きがいに対する質問にお答えくださいました。参加者等は、前向きに目標を持って生きることの大切さ、免疫機能を大切にし、ガンと対峙していく大切さを、改めて学ばれたと思います。

聴講者参加型討論会
（伊丹先生の手元には多数の質問:黄色の用紙）

会場風景

講演会の運営も闘病者の手で（まさに生きがい治療の実践です）

ルイ・パストゥール医学研究センターでは、1992年以来生きがい療法実践会の伊丹仁朗先生とともに、生きがい療法京都学習会を共催しています。この学習会は2007年12月末で190回を迎えます。ルイ・パストゥール医学研究センターでは診療や学習会の健康講話のパートを受け持ち、学習会を支えてきました。2006年12月以来の講話の内容は、「インフルエンザの予防」（成瀬昭二）、「人癌の成長は案外おそい」（藤田哲也）、「癌と闘う免疫細胞:善玉と悪玉マクロファージ」（宇野賀津子）、「映画の楽しみ方」（津久井淑子）、「放射線治療あれこれ」（古谷誠一）、「いつも唇に歌を」（谷川真理）、「お茶の話」（安田ゐう子）、「今注目のトモセラピーについて」（三石瑤子）、「全国制覇50年を迎えて、甲子園への道」（中井一）、「ルイ・パストゥール医学研究センターにおけるこれからの免疫療法について」（谷川真理）、「マイケル・ムーア監督の話題作“シッコ”の紹介」（津久井淑子）と多様です。2007年は外部からの演者は、中井一氏（S32年平安高校“夏の甲子園”全国制覇メンバー、現京都大丸シューフィッター）のみでしたが、来年度はさらに魅力的な講師をおよびして、学習会を充実させていきたいと考えています。

なお、学習会にはパストゥール会会員の方は無料で参加いただけます。会員証をお持ちください。

■ 活動報告　[2007年4月～2007年12月]

● 講演会

2007	4.7	宇野賀津子研究室長『癌との闘い』 （京都大学再生医科学研究所田畑研究室招聘セミナー）
	5.19	八木克巳主任研究員『数学、統計学を学んで』（女性と研究者のリーダーシップ研究会）
	7.4	藤田哲也研究所長『マトリックス細胞と神経発生』（小児神経学会特別講演）
	6.26	岸惇子研究室長『岸田先生の贈り物　植物性乳酸菌“ラブレ”のちから』 （カゴメ総合研究所）
	8.25	宇野賀津子研究室長『ヒトの性分化』（女性と研究者のリーダーシップ研究会）
	10.12	宇野賀津子研究室長『理系のあなたの素敵な生き方』（神戸大学）
	10.22	藤田哲也研究所長『脳と道徳』（京都大学）
	11.17	宇野賀津子研究室長『一瞬ではない性の決定～21世紀の女と男の関係学～』 （名高教女性部　合宿学習会）
	12.5	宇野賀津子研究室長『医療通訳翻訳のための基礎』（大阪大学院特別講義）
	12.14	藤田哲也研究所長『ヒトの心の進化からみた道徳教育の重要性』 （城陽市小学校養護教諭研修会）

● 国内学会・研究会

2007	4.4-5	第62回日本放射線技術学会総会（横浜）／堀真人副技師長、桑田知邦技師
	6.11	人工ガンマグロブリン基礎班会議（東京）／宇野賀津子研究室長
	6.13.	北野病院セミナー（大阪）／宇野賀津子研究室長
	7.5-6	第72回日本インターフェロン・サイトカイン学会（京都） ／宇野賀津子研究室長、安田ゐう子研究室長、岸惇子研究室長
	7.11-12	第11回基盤的癌免疫研究会総会（東京）／三石瑤子研究部長
	7.13-14	人工ガンマグロブリンH19年度第一回班会議（千葉）／宇野賀津子研究室長
	7.20-21	第7回日本抗加齢医学会総会（京都） ／藤田哲也研究所長、宇野賀津子研究室長、谷川真理内科部長
	8.20-21	人工ガンマグロブリン基礎班会議（静岡）／宇野賀津子研究室長
	8.24-25	第6回日本テレパソロジー・バーチャルマイクロスコピー研究会総会（米子） ／土橋康成研究部長
	8.27-28	Bio-Plexユーザーミーティング（横浜）／宇野賀津子研究室長、安田ゐう子研究室長
	9.10-12	第30回日本神経科学会（横浜）／安田ゐう子研究室長
	9.21	厚生労働省研究費補助金　がん臨床研究事業H19年度第一回班会議（東京） ／土橋康成研究部長
	9.27-29	第35回日本磁気共鳴医学会大会（神戸）／木村敏郎技師長
	10.3-5	第66回日本癌学会学術総会（横浜）／宇野賀津子研究室長
	10.26-27	第13回MPO研究会（広島）／宇野賀津子研究室長
	11.10	第27回CT画像研究会（大阪）／桑田知邦技師
	11.20-22	第37回日本免疫学会総会（東京）／宇野賀津子研究室長、岸惇子研究室長

11.23	京都府政円卓会議～がん対策を考える～／水口浩事務局長、宇野賀津子研究室長
12.10	人工ガンマグロブリン基礎班会議（東京）／宇野賀津子研究室長

● 国際学会・シンポジウム

2007	4.24-5.1	13th International Vasculitis & ANCA Workshop（メキシコ） ／宇野賀津子研究室長
	9.16-19	国際インターフェロン・サイトカイン学会（イギリス）／宇野賀津子研究室長
	11.7	京都大学女性研究者支援センター国際シンポジウム（京都）／宇野賀津子研究室長

● バイオ・ソサエティ

医学入門講座11回

7.3	腫瘍学　滋賀医科大学　病理学第一教室　教授　服部 隆則
7.10	薬物動態学　大阪薬科大学薬剤学教室　教授　掛見 正郎
7.11	統計学入門（1）京都府立医科大学名誉教授 当研究センター主任研究員　八木　克巳
7.18	統計学入門（2）京都府立医科大学名誉教授 当研究センター主任研究員　八木　克巳
7.24	感染症学　京都府立医科大学臨床分子病態・検査医学教室　助教授　藤田　直久
7.26	再生医学 関西医科大学　先端医療学専攻修復医療応用系　幹細胞生物学教室 教授　薗田　精昭
7.27	薬理学総論　川崎医科大学薬理学教室　教授　大熊 誠太郎
7.31	免疫・アレルギー学 京都大学大学院医学研究科・生命科学研究科　教授　湊 長博
8.3	薬理学各論　川崎医科大学薬理学教室　教授　大熊 誠太郎
8.7	臨床薬理学　京都薬科大学臨床薬理学教室　教授　中田　徹男
8.9	ゲノム医科学 京都府立医科大学　分子医科学教室ゲノム医科学　教授　田代　啓

● 生きがい療法学習会

毎月1回（第3土曜日）開催／生きがい療法実践会（伊丹仁朗客員研究員）

健康講話

2007	4.21	切らないがん治療、放射線治療の基礎と最前線　古谷誠一診療部長
	5.26	いつも唇に歌を　谷川真理内科部長
	6.23	お茶の楽しみ方　安田ゐう子研究室長
	7.28	今注目のトモセラピーについて　三石瑤子研究部長
	8.18	全国制覇50年を迎えて、甲子園への道 中井一（S32年平安高校“夏の甲子園”全国制覇メンバー）

9.15	ルイ・パストゥール医学研究センターにおけるこれからの免疫療法について 谷川真理内科部長
10.20	日本縦断シンポジウム　藤田哲也研究所長 特別講演『悪性「がん」細胞が育つまで』～その意外な弱点～
11.17	マイケル・ムーア監督の話題作「シッコ」の紹介　津久井淑子事務員

● Paskenセミナー

2007	4.16	「いろいろな数」八木克巳研究員
	5.7	「テレパソロジーの新たな展開」土橋康成研究部長
	6.25	「脳の発生学～脳を作る細胞の生態学」藤田哲也研究所長
	7.9	「がん放射線治療―基礎と治療適応と社会問題」古谷誠一診療部長
	8.30	「進行癌の免疫療法」古倉聡京都府立医科大学准教授
	10.1	「グラム陽性菌とグラム陰性菌との免疫応答の比較」岸惇子研究室長
	10.29	「免疫ドックへのBioplexシステム導入の有用性について」宇野賀津子研究室長
	11.26	「パーキンソンの発症と免疫反応（マウスモデルによる解析）」安田ゐう子研究室長

● センター活動

2007	6.20	菅医院見学（6名）
	7.21	第39回評議員会（於：当研究センター）
	7.22	第55回理事会（於：ルビノ堀川）
	8.3-31	フランス留学生ジョナタンさん研修
	10.31	オルファ健診
	11.19	文部科学省「財団法人の説明会」出席（水口浩事務局長）
	12.4	第56回理事会（於：寒梅館）
	12.10	消防訓練
	12.14	城陽市小学校養護教諭見学（12名）
	12.29	仕事納め

BONJOUR!

フランスからこんにちは！

2006

この2ヶ月間 ルイ・パストゥール医学研究センターでの研修は楽しかったです。
私は日本のことを知らなかった。
でも日本はきれいな国で日本人はとても親切な人たちでした。
特にルイ・パストゥールセンターの人はいろいろ助けてくれて とても親切でした。
日本にいる間楽しかったです。
どうもありがとうございました。

ロリアン
Laurianne

パストゥール研究所とゆかりのあるルイ・パストゥール医学研究センターで研修することができてうれしかったです。みなさんはとても熱心に指導してくれました。おかげで、ここでの仕事や研究、日本の文化、伝統、そして日本の生活を知ることができました。みなさんに感謝したいと思います。
と同時に、このような研修の機会を与えてくださった藤田先生に感謝します。
そして今は、できるだけ早く日本にもどってきて、もっとこの国を知りたいです。もちろん、ここ京都で出会った人たちすべてに会いたいです！ みなさんと過ごした素晴らしい日々に感謝しつつ、ありがとうございました。

2007

ロリダン
ジョナタン
Jonathan

募金ご協力者

2007年度
イフナンク療法募金を含む

出口　紅　様　　西平　勝幸　様
岩崎　綾子　様　　小林　祥一　様

どうもありがとうございました。

パストゥール通信 2008年 新春号 発行人／片山傳生 編集人／藤田哲也・津久井淑子 〒606-8225 京都市左京区田中門前町103-5☎075-712-6009
ホームページ　http://www.louis-pasteur.or.jp