

〈学位論文の紹介〉

Polyethylene glycol-modified lectins as effective
stimulants of anti-tumor immune response
(化学修飾によるレクチンの抗腫瘍性の増強)

上野 智雄

西村 裕之 (監修)

桐蔭横浜大学工学部材料工学科

(2000年3月15日 受理)

上野智雄君は、本学大学院工学研究科材料工学専攻博士後期課程を修了、標記題目の研究により本年3月工学博士の学位を得た。以下はその博士論文の内容を紹介するものである。

現在癌治療においては外科的処置、放射線療法、化学療法などが主流であって、担癌患者の身体にそなわった治癒力を高めて治療しようとする免疫療法は補足的な手段にとどまっている。癌治療において免疫系の細胞の能力を積極的に利用しようという試みは、癌患者血液由来のリンパ球を分離し、これをインターロイキン2で刺激してその能力を高めたのち患者体内に戻す adoptive immunotherapy (養子免疫療法) と呼ばれる治療法がおよそ20年前に試みられたのが最初である。しかし現在このような免疫療法は広く普及されるには至っていない。本研究は癌細胞を殺傷する能力を持つリンパ球を活性化させる化学修飾レクチンの開発を目指したものである。

本研究の独創的な点は、強い抗原性や生体に対して激しい作用をもつ植物レクチンを利用しようという発想である。本論文の第一章および第二章で述べられている研究は大阪大学医学部との共同研究によるものであり、ヒトリンパ球の増殖を刺激する能力をもつアメリカヤマゴボレクチン (PWM) を用いて、患者から取り出したリンパ球を体外で培養し、リンパ球を増殖させ、かつ標的癌細胞の殺傷能力を高めようとする研究である。その際 PWM の抗原性を消失させる必要があった。PWM は植物由来のタンパク質であるのでヒトの体内においては異物として強い免疫応答を誘導する。体外でリンパ球を活性化させる際 PWM を刺激剤として用いることには問題はないが、患者体内にリンパ球に戻す際、極微量であっても体内に持ち込まれば、危険なアレルギー反応を惹起する可能性があった。そこで PWM を非免疫原性合成高分子であるポリエチレングリコールで化学修飾した。化学修飾 PWM はリンパ球を活性化する能力を維持し、リンパ球の癌細胞にたいする細胞傷害能力を高めることが証明された。この研究成果によって、化学修飾レクチンは体外に取り出したリンパ球に対して刺激剤として用いることができるだけでなく、体内投与によっても担癌患者の免疫能を活性化させる薬剤として用いられる可能性が示された。この可能性を開拓するためにはマウスを用いた動物実験の系で評価されなければならない。第三章、第四章ではマウスリンパ球に対して強い作用をおよぼすタチナタマメレクチン (Concanavaline A, Con A) の PEG による化学修飾についての研究であり、本学桐蔭人間科学工学センターでなされたものである。この研究によって PEG-ConA がマウス体内でアレルギー反応や毒性を発現することなく、同系腫瘍に対する免疫能を高めることが示された。さらに PEG-ConA を予めマウスに投与しておくマウス黒色腫 (メラノーマ) 細胞を移植しても肺への転移が起らないことが示された。

本研究の特徴はポリクローナルなT細胞を刺激するレクチンを用いて癌治療への応用可能性を検討した点にあると考えられる。今回の成功は自己と非自己の認識に関わっているT細胞の免疫応答性を全体として持続的に高めることが癌の免疫療法に有効であることを示したものであるとして意義の深いものである。