

シアトルで感じた W' Waves



横浜市立市民病院 消化器外科 高橋 正純

日本におけるトランスレーショナルリサーチの重要性がいわれるようになって久しい。しかし、近年の iPS 細胞研究などを除くとなかなか癌治療の分野で成果が得られるのは厳しい印象である。本研究会誌のタイトルが W' Waves (基礎と臨床の波) と知り、自分なりにこの意味を考える機会となったので、その思いをまとめてみた。それは臨床医である自分が基礎研究に携わった米国シアトルで感じた W' Waves を生み出す研究環境や人材の交流・配置が今の日本にはまだまだ足りないのではないかということである。

アメリカ経済がやや持ち直し始め、片や日本ではバブル崩壊になりつつあった1992年に私は米国留学の機会を得た。まだ E-mail やプロバイダーによるインターネットも一般化していない時代である。当時私は博士論文としてインターロイキン 2 やリンホカイン活性化キラー (LAK) 細胞の基礎研究をまとめたばかりで、その研究の本場を見たい思いで新しく赴任された所属科の外科教授にお願いし、職を辞して渡米した。まだまだ自分自身は実験でも臨床でも手技は未熟で、知識のない分すべてが新鮮であり、今思うとアイデアというよりは妄想に過ぎないものであった。しかし、消化器癌が免疫治療によって制御できる可能性を強く信じていたので、頭の中では腫瘍抗原に特異的な細胞障害性 T 細胞 (CTL) や抗原提示細胞 (APC)、種々のサイトカインの作用機序を考えながら生体内で癌が免疫機構によって排除されることを期待していた。すなわち、腫瘍局所ではまさに抗原となる癌が存在するわけだから、ひょっとしたらこれを認識し、攻撃する免疫担当細胞を誘導、賦活するために biological response modifier (BRM) やサイトカインを用いて免疫寛容に傾いた癌患者の免疫機構の局所環境を変え、

特異的癌免疫を活性化できるのではないか (in vivo sensitization を想定して、BRM やサイトカインの局所投与を試みていた) と考えていたのである。

米国の留学先を探す上では LAK 細胞移入による臨床試験を開始していた外科医である NIH の Steven Rosenberg 教授へまずは apply した。おそらくその頃は慶応大学の河上裕教授が Miami 大学から NIH へ移られ、悪性黒色腫の gp100 蛋白抗原などの研究を始めたころではないかと思うが、丁重にお断りされた。米国での研究留学の機会を得たのは、上司の西山潔先生の留学先のボスであった Hellström 教授夫妻 (写真①) の紹介でシアトルへ赴き、Washington 州立大学の腫瘍学教室の Martin A Cheever 教授 (通称 MAC) にお会いし、自分のこれまでの研究をプレゼンテーションしたことであった。MAC 教授は遺伝子関連蛋白に対する免疫応答を研究しており、いわゆる癌ワクチン研究を開始し始めたばかりであった。MAC 教授は *Her-2-neu* 遺伝子関連蛋白、PSA 関連蛋白、リンパ性白血病の Bcr-Abl 蛋白などととも到大腸癌の *ras* 遺伝子蛋白に対する免疫応答での研究グラントを獲得していたため、消化器外科医の私に興味をもってくれたのか visiting scientist として留学する機会を与えてくれたのである。

当時は Terry Boon 教授が癌の遺伝子にかかわる特殊な蛋白抗原ペプチドに特異的な CTL が癌の増殖を抑制することを分子生物学的に初めて証明したことで癌免疫の基礎の波が大きくうねり始めた時代である。ほかの分野でも癌関連遺伝子蛋白に対するキメラ型抗体、ヒト型抗体などの開発が行われ、その抗体に細胞障害性化合物を付けたいわゆるトラスツマブ - DM1 など今日の臨床応用されている分子標的薬の基礎研究が始まったころであった。



① : Sweden の Karolinska Institute 出身のご夫妻で、ともに腫瘍免疫学のパイオニアである Washington 大学病理学教授。左/Karl Hellström教授 (<http://www.pathology.washington.edu/faculty/hellstromk>)、右/Ingegerd Hellström教授 (<http://www.pathology.washington.edu/faculty/hellstrom>)



② : 研究室のミーティングルームにて
左から Martin A Chever 教授、筆者、Philip Greenberg 教授 (<https://labs.fhrc.org/pgreenberg/philbio.html>)

その腫瘍学教室には癌免疫や骨髄移植のパイオニアの Prof. Alex Fefer とその弟子である Prof. MAC、Prof. Philip Greenberg の 3 人の教授がおり、白血病のみならず固形癌に対する免疫療法の基礎および臨床研究を行っていた。Greenberg 教授の下には留学前から癌免疫外科研究会でお世話になっていた近畿大学の奥野清隆教授も在籍していたことがあり、いろいろと相談に乗っていただいたので非常に心強かった。教室では大学施設と近接する Fred Hutchinson Cancer Research Center におのおの共通の技師、動物実験スタッフや秘書が雇われ、各教授が数人から十数人の研究員を抱え、動物実験から臨床検体を用いた基礎研究とともにこれを応用した細胞移入による癌治療研究を進めていた。各教授が集めた研究資金から人件費、施設費用、研究資材費を共用部分と個別案件に分けて支出されていたようで、互いにかんりの信頼関係の下で相互の研究を進めていたものと思われた (②、③)。

各教授は年に 2 カ月ほど Fred Hutchinson Cancer Research Center で臨床中心に仕事をされ、そのほかは各研究室に戻って基礎研究中心に臨床を週に 1、2 回の間隔で仕事をされており、常に基礎研究を行いながら臨床を継続されていた。また、MAC 教授は癌ワクチン製造のベンチャー企業を立ち上げており、研究成果がすぐそのまま市場に届けられる

実利的環境も整備されていた。

Washington 大学では免疫学の分野だけでもいくつかの研究室があり、毎月のように世界各国から一流の免疫学者が最先端の研究内容を講演しに訪れていた。Terry Boon 教授も MAC 教授の招聘で来られ、講演後にわれわれのラボに寄られたので、数人のスタッフの中で直接話す機会がもてたことは私にとって非常に刺激になったことを記憶している。また、各研究室は互いに研究機器とその専門技師の共用化を行っていた。例えばフローサイトメトリーなどは抗体処理した細胞を用意すれば専門の技師が直ちに測定してくれ、オーダーメードでペプチドを生成してくれる部門などもあった。そこでは私の思いつき (妄想?) で各種ペプチドをビオチン化してもらい、これを用いて細胞膜上の MHC-class I & II 抗原と各ペプチドの親和性などをフローサイトメトリーで測定できるのではないかと提案したところ、同僚の新たな研究がスタートできたりした。このような研究の発展の仕方は、今の IT 社会の Facebook で「イイネ!」となれば、どんどん周りのサポートが得られるようなスピード感のある環境であったと思う。

一方、米国での科学研究が進む上で重要なのが Keystone meeting ではなかったかと思う。コロラドの山腹にある観光地の Keystone では各研究分野



③：技師や同僚のフェローたちと研究室のパーティーで談笑する Alex Fefer 教授 (<https://www.fredhutch.org/en/news/center-news/2010/10/Alex-Fefer.html>)



④：コロラドの Keysrtone での乗馬体験
左から筆者、中央は元研究室にいて現在は Mayo clinic の colon & rectum 部門の腹腔鏡（補助）下大腸切除で有名な Heidi Nelson 教授 (<http://www.mayoclinic.org/biographies/nelson-heidi-m-d/bio-20053829>)

の科学者が観光地でスキーや乗馬を楽しみながらも最先端の研究をプレゼンテーションしてフランクに討議できるミーティングが開かれている。私も自分の発表はないものの連れて行っていただき、スキーや乗馬を楽しみながら、興味あるプレゼンテーションの演者と直接フランクに話し合える機会がもてた(④)。その中には河上裕教授や岡山大学の鵜殿平一郎教授がおり、今ではそのお二人ともが日本の腫瘍免疫をリードされていることを考えると本当に貴重な機会であったと思う。

私は帰国後消化器外科の一般臨床医に戻ったわけであるが、シアトルで行った仕事は大腸癌患者の60%程度に明らかに *ras* 蛋白に特異的な血清抗体、しかも IgG ではなく IgA 抗体が存在すること、そして *ras* 変異蛋白に特異的な CTL が大腸癌や膵癌患者から誘導できるということを証明したことである。このことはほとんど知られていないさみしい事実である。しかし、抗 EGFR 抗体の効果と *ras* 遺伝子変異がかかわっているということが事実となった今、治療効果に癌患者自身の免疫応答がかかわっている可能性がないのかは私自身にとっては極めて興味があるところである。すなわち、*ras* 遺伝子変異が自己免疫応答により制御された結果として *ras* 遺伝子野生型を維持できている患者が抗 EGFR 抗体の投与により、その癌免疫応答のバランスが崩れ、

かえって予後を悪くするかもしれない？ などと妄想してしまうのである。これは仮定の上の仮定で科学にはならない。しかし、臨床医が感じる妄想でも、いくつかの仮定がいったん基礎で証明されれば科学に結びつくわけで、これには基礎と臨床が身近に肌で感じ合える距離で接し合える環境はもちろんのこと基礎にも臨床にも精通する（興味を示す）人材が大切だと思うのである。

これからの日本で癌病態治療における基礎と臨床の大きな W'Waves が起こることを大いに期待したい。特に免疫チェックポイントの制御として抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体が市場に出たことで大きな臨床の波がうねるのではないと思われる。私にとってはこれまで実際に癌免疫治療を臨床で行うべくじっと待ちわびていたのである。いくつかの臨床試験グループに参加して、ぜひ消化器癌の癌免疫治療を成就させる一助に加わりたいと願っている。トランスレーショナルリサーチの成就には偉大な基礎研究者、偉大な臨床家の存在が重要であることに間違いはない。シアトルで感じたのは、ただそれだけではなく、たとえ小さな波であっても、その波が大きくなるとなれるように、互いの顔を知って信頼し、その波を正当に評価できるいわゆる medical & surgical oncologist の存在やそれをサポートする組織が必要であろうと思うのである。