

第26回公開「シンポジウム」

丸山ワクチンの作用機序について

高橋 秀実

日本医科大学微生物学・免疫学

Mechanisms for action of Special Substance of Maruyama (SSM)

Hidemi Takahashi

Department of Microbiology and Immunology, and Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 140-144)

Key words: tolerogenic DCs (dendritic cells), immunogenic DCs, CTL (cytotoxic T lymphocytes), CD1, cross-presentation

はじめに：丸山ワクチンとその本体

本論文の主題である「丸山ワクチン」はどのようなものなのであろう。このワクチン開発に心血を注がれた日本医科大学皮膚科学主任教授であった故丸山千里博士は、戦中・戦後を通じて皮膚結核の大家として多くの患者の診察に忙殺されていた中で、皮膚結核に罹患した患者において癌の進行が遅いこと、あるいは癌が消滅してしまうことに着目され、結核菌成分の中に癌の進行を抑える物質が存在する可能性を想定することによって、結核菌のどのような成分が腫瘍の発育抑制に関わるのかを精力的に研究された。当時結核菌を用いた研究は、その激しい伝染性および致死性のため、医療界において忌み嫌われていたが、丸山博士は結核菌に水を加え加熱する方法、すなわち漢方薬のように結核菌を「煎ずる」あるいは「熱水抽出」することで無毒化されることに着目し、「熱水抽出法」により結核菌の有効成分を抽出された。そして、その抽出成分をまずは、先生がご専門とされる皮膚結核の患者さんに皮内接種し皮膚結核が著明に改善することを確認された。その後、同様の成分が結核菌に酷似する癩

菌の感染による「ハンセン氏病」にも有効であることを確認された後、最終的に様々な癌に罹患した患者さんへの投与を開始された。それが「丸山ワクチン」の始まりである。「丸山ワクチン」の存在が世に出たのが戦時中の1944年、爾来80年以上の歳月がながれたがその作用機序がはっきりしないためか厚生労働省はいまだこの薬剤の使用を認可していない。それにも関わらず、有償治験薬としての「丸山ワクチン」はこれまでに40万人以上に使用されてきた。

「丸山ワクチン」に含まれている主たる成分は、結核菌由来の脂質（糖脂質）としての「ミコール酸」および「リポアラビノマンナン」であり、タンパク質は含まれていない。これまで免疫を動かす物質は、リンパ球が認識応答する「タンパク質」が主体であったため、脂質（糖脂質）によって免疫応答は起こらないとする意見によって、「丸山ワクチン」は単なる「水」であり効くはずがないと「誹謗中傷」されてきたこともあるが、脂質抗原提示分子CD1の発見も相まって、ようやく「丸山ワクチン」の実体が解明される時代を迎えた。以下に、最近筆者らが発表した免疫学の国際誌への知見¹をもとに丸山ワクチンの真の作用機序について考えてみたい。

1. 抗腫瘍免疫の実体：主役は抗腫瘍作用を有する
 実行部隊としての細胞傷害性 T 細胞 (CTL) と
 それを制御する樹状細胞 (DC)

抗腫瘍免疫として最も有効なものは、強力かつ特異的な腫瘍殺傷能を有する CD8 分子を発現した細胞傷害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) である。そしてこの CTL を誘導する能力が最も高く、免疫応答の中心的な役割を担う細胞が樹状細胞 (dendritic cell : DC) (図 1) であるが、その中でも DEC-205 (CD205) 分子を発現した DC は腫瘍塊より

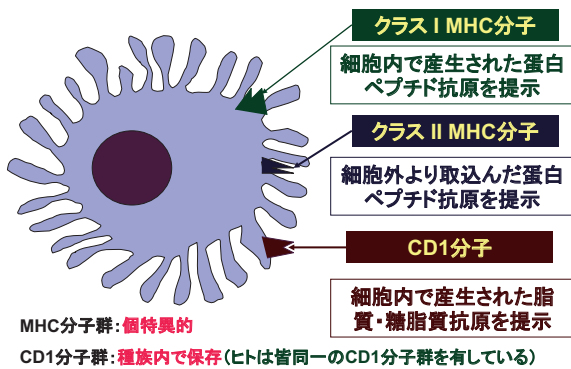


図 1 樹状細胞上の抗原提示分子群

捕捉した腫瘍抗原を断片化した後、class I MHC 分子を介して CTL に提示する能力、すなわち「cross-presentation」(図 2) 能²を有し、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL を誘導・活性化できることが明らかとなってきた。

一方、われわれはこれまで体内に活性化された DEC-205 陽性 DC が存在した場合、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL が効率良く誘導され、それが腫瘍増殖抑制能を有することを報告するとともに³、腫大化する腫瘍塊の中では、CD80, CD86 などの共刺激分子の発現が低下した免疫抑制能を有する腫瘍細胞の存在によって誘導された寛容型樹状細胞 (tolerogenic DC) が存在すること、そしてそのために腫瘍細胞を破壊排除する特異的 CTL の誘導が妨げられることを見だし報告してきた⁴ (図 3)。さらに申請者などは、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL を誘導し、図 4 に指示したような担癌マウスに養子免疫 (adoptive immunotherapy) した場合、従来の予想に反し全く腫瘍増殖抑制効果が観察されないことを確認した。こうした事実は、個体外で誘導した腫瘍細胞破壊能を in vitro において検出可能な特異的 CTL は、tolerogenic DC が存在する担癌マウス内で抗腫瘍作用を発揮することはないことを示している。

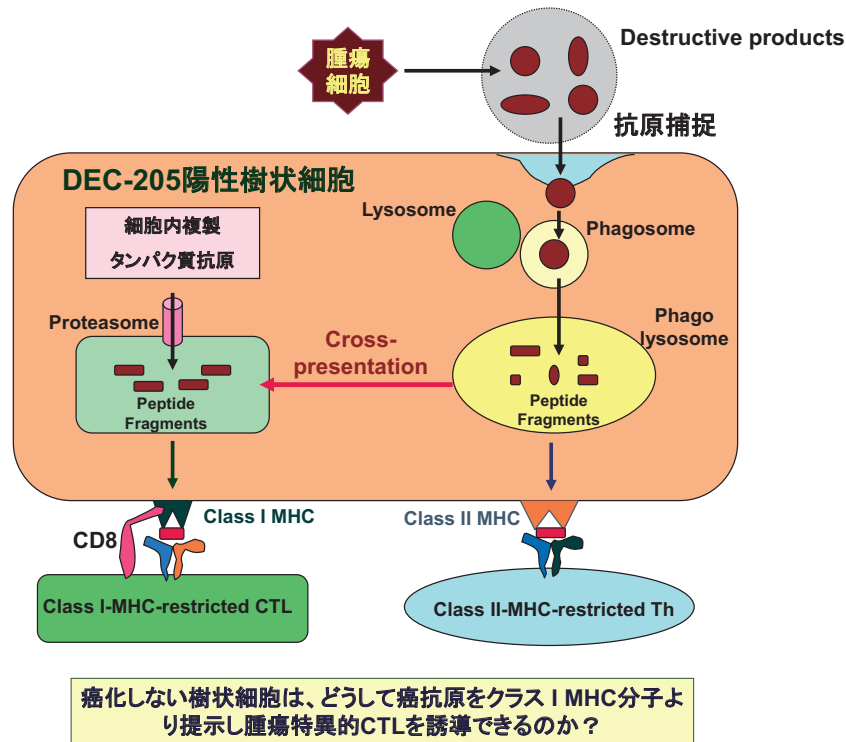


図 2 Cross-presentation とは？

2. 糖脂質抗原頻回接種による DC の変換 (tolerogenic DC から immunogenic DC への変換) を介した免疫治療の可能性

このような中、腫瘍免疫誘導抑制能を有する tolerogenic DC を個体内で活性化させ、CTL の誘導

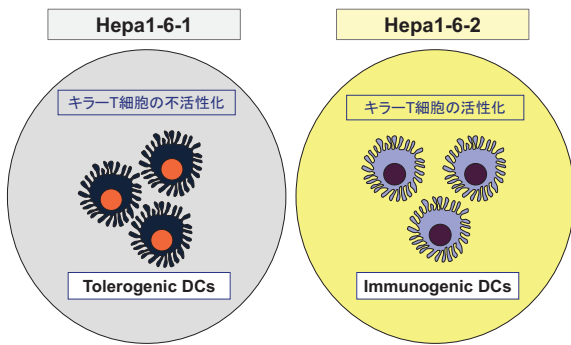


図3 腫瘍内 Tolerogenic DC の Immunogenic DC への変換

を惹起することのできる immunogenic DC に変換することで、有効な腫瘍抑制効果をもたらすのではないかと仮説をたて本研究を展開した。本総説では、樹状細胞活性化する物質として、invariant natural killer T cell (iNKT 細胞) の活性化物質として知られている α -galactosylceramide (α -GalCer) をマウス個体に投与した場合、DEC-205 陽性 DC が個体内において選択的に活性化される⁵⁶という最新の知見に着目し、 α -GalCer をマウス個体に腹腔内投与した場合、マウス脾臓内で DEC-205 陽性 DC 亜群が選択的に活性化され、ヒト型結核菌抽出物である丸山ワクチン同様 48 時間ごとに投与することでその効果が最大となり、抗腫瘍作用を引き出す血中 IL-12 の値も上昇することを見いだした。

上記の結果に基づき、マウス肝臓癌細胞 (Hepa1-6-1) を移入した担癌マウスに α -GalCer を 48 時間ごとに腹腔内投与を行ったところ、著明な腫瘍増殖抑制効果が認められ、その腫瘍内と脾臓内の CD8 陽性 T 細胞、樹状細胞、iNKT 細胞の動態を比較検討したところ、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL および共刺激分子が

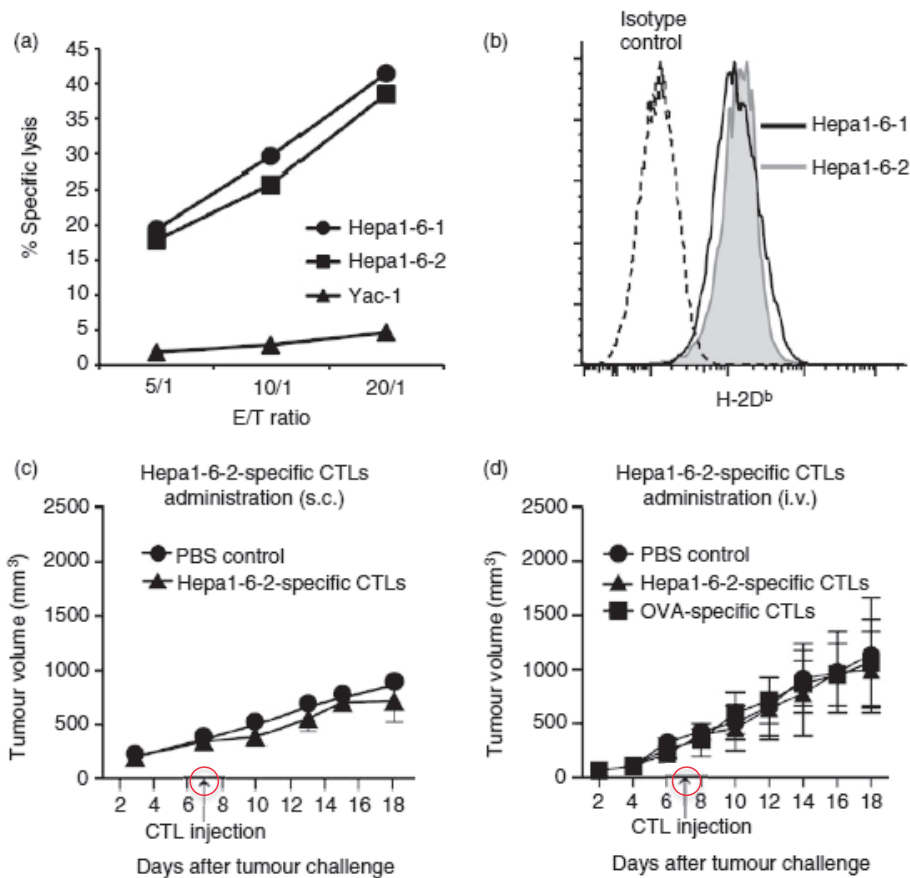


図4 Tolerogenic DC 存在下では養子免疫は無効

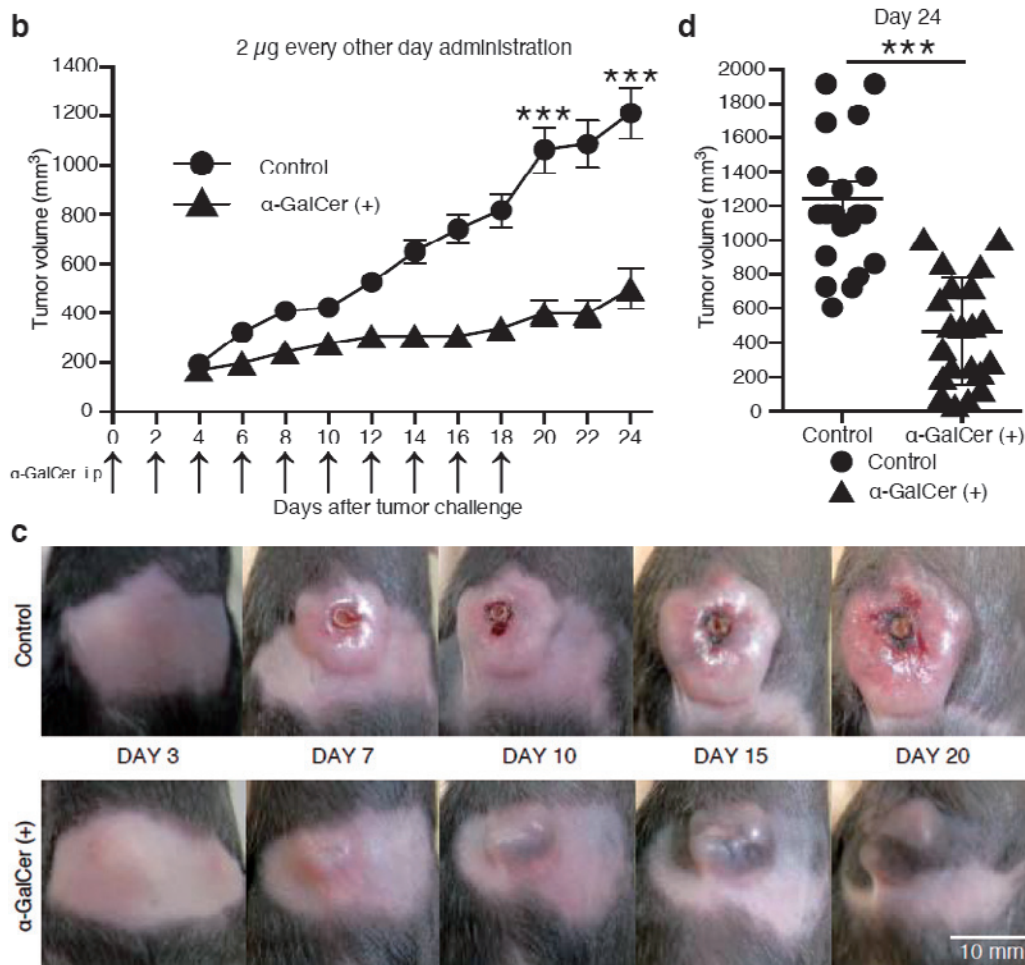


図5 α-GalCerの頻回連続投与による腫瘍抑制効果

高発現したDEC-205陽性DCは増加していたものの、全くiNKT細胞の増加は認められなかったことが確認された(図5)。こうした事実は、α-GalCerの頻回連続投与によって腫瘍内のtolerogenic DCが共刺激分子の高発現したimmunogenic DCに変換され、腫瘍特異的CD8陽性CTLが個体内で誘導・活性化されることによって、腫瘍が制御される事実を示している。また、α-GalCerの連続投与によってもiNKT細胞は活性化されず、iNKT細胞が本実験の腫瘍抑制には直接的には関与しないことも明らかとなった。

おわりに：CD1分子を介した糖脂質抗原による樹状細胞と腫瘍免疫の誘導

以上の事実に基づき、われわれはDC亜群、特にcross-presentation能力を有するDEC-205陽性DC群のα-GalCerの頻回連続投与による選択的活性化により、腫瘍免疫抑制性のtolerogenic DCが腫瘍免疫誘

導型のimmunogenic DCに変換されることにより腫瘍を攻撃・排除する能力を有した真の実行部隊であるCD8陽性CTLが活性化され、腫瘍縮小効果を伴う抗腫瘍抑制作用が発揮されることを示した¹。この現象は図6に示すように、α-GalCerでDC表面に発現した脂質抗原提示分子CD1dを刺激した場合、DCを選択的に活性化した場合腫瘍特異的CTLが誘導されたことによって惹起されたと想定される。「丸山ワクチン」の主たる成分である糖脂質抗原によりDCが活性化された場合にも、同様の作用機序によって腫瘍抗原特異的CTLが誘発できると考えられる。こうしたCTLが存在した場合は、現在注目されているPD-1/PD-L1などを標的とした「免疫チェックポイント阻害剤」が有効性を発揮すると想定されるが、特異的CTLが活性化されていない場合、「免疫チェックポイント阻害剤」の単独投与で無理に抗腫瘍効果を誘発しようとした場合、その過剰使用により「免疫の過剰(異常)な活性化」が誘発された場合、生体には致死的な

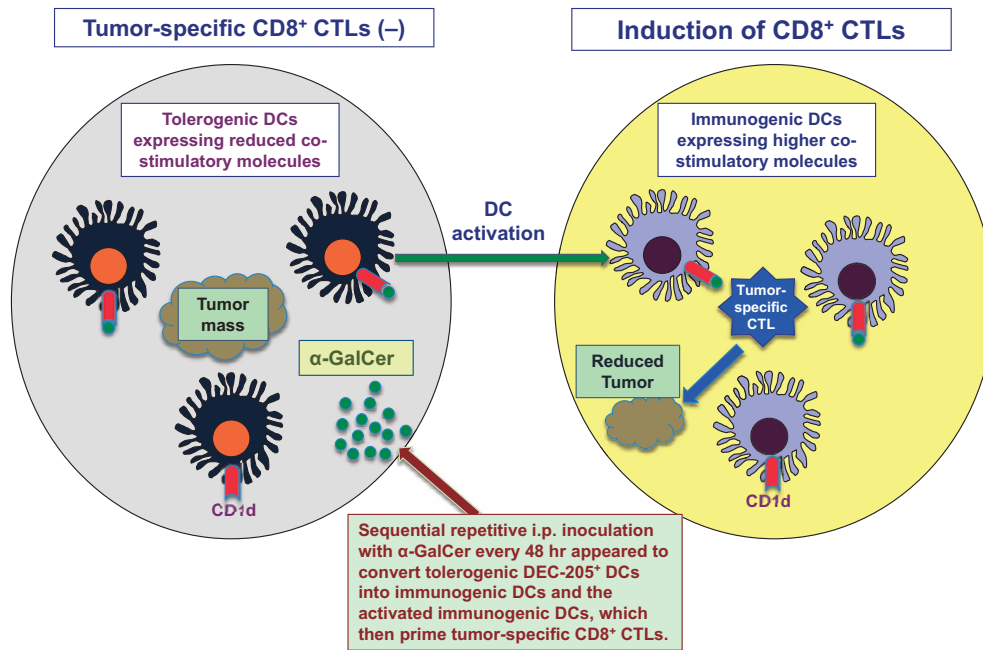


図6 丸山ワクチンの作用機序 (高橋仮説)

変化が誘発されるであろう。1918年「スペイン風邪」の流行の際人類が経験したように、初めて出会ったウイルスに対する過剰な免疫応答が人々を死の淵に追いやった事実を忘れてはならない。

そうしたことを回避するため、筆者らは現在、結核菌由来糖脂質抗原の頻回連続投与の効果、すなわち「丸山ワクチン」のCTL誘発を主体とした抗腫瘍効果をヒト免疫システムでも実証し、「免疫チェックポイント阻害剤」の併用も含め新たな腫瘍制御への道を模索する必要がある。

文 献

1. Kogo H, Shimizu M, Negishi Y, Uchida E, Takahashi H: Suppression of murine tumour growth through CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes via activated DEC-205⁺ dendritic cells by sequential administration of alpha-galactosylceramide in vivo. *Immunology* 2017 (in press).
2. Takahashi H, Takeshita T, Morein B, Putney S, Germain RN, Berzofsky JA: Induction of CD8⁺ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. *Nature* 1990; 344: 873-875.
3. Moriya K, Wakabayashi A, Shimizu M, Tamura H, Dan K, Takahashi H: Induction of tumor-specific acquired immunity against already established tumors by selective stimulation of innate DEC-205⁺ dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 1083-1095.
4. Harimoto H, Shimizu M, Nakagawa Y, et al: Inactivation of tumor-specific CD8⁺ CTLs by tumor-infiltrating tolerogenic dendritic cells. *Immunol Cell Biol* 2013; 91: 545-555.
5. Ichikawa T, Negishi Y, Shimizu M, Takeshita T, Takahashi H: alpha-Galactosylceramide-activated murine NK1.1⁺ invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice. *Eur J Immunol* 2016; 46: 1867-1877.
6. Murakami R, Nakagawa Y, Shimizu M, et al: Effects of Dendritic Cell Subset Manipulation on Airway Allergy in a Mouse Model. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168: 219-232.

(受付：2017年6月5日)

(受理：2017年6月10日)