

一話 題一

悪性グリオーマに対するサイトカイン療法

第二病院脳神経外科 高橋 弘

サイトカインは生体防御だけでなく神経系や内分泌系の生体の重要な機能も調節している生理活性因子で、近年になりその構造決定や遺伝子工学による大量生産が可能になり臨床の現場に不可欠のものとなった。

グリオーマにおいても、1982年にFontanaらがグリオーマ細胞がInterleukin (IL)-1様因子を産生していることを報告して以来、IL-6, IL-10, IL-13がお互いの発現や作用調節に関わっていることが明らかにされている。また、白血球走化性サイトカインであるケモカインの一種Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-1)や好中球遊走因子であるIL-8もグリオーマ細胞に発現され、グリオーマの悪性度や炎症細胞の浸潤と相関している。さらに、Tumor Necrosis Factor (TNF)- α はグリオーマ細胞には恒常的には発現していないが、IL-1 β などのサイトカイン刺激によりグリオーマ細胞に誘導され免疫反応に関与していると考えられているのに対し、造血因子であるGranulocyte-Colony Stimulating Factor(G-CSF)はグリオーマに発現しており、悪性化に伴い低下することが判明している。

このようにグリオーマとサイトカインの関係が明らかになるにつれ、以下のような悪性グリオーマに対する治療への応用が試みられるようになった。

1. サイトカインの全身および局所療法

動物実験など基礎的データを基にして、直接的抗腫瘍効果と非特異的免疫賦活作用を期待してInterferon (IFN)やTNFを用いたり、血球系細胞の増殖・分化促進作用に期待してG-CSFやIL-2を用いている。

臨床で、すでに本邦ではIFN- β が単独あるいは放射線や化学療法に併用して悪性グリオーマの治療に用いられている。また、G-CSFとTNFは全身投与あるいは局所投与が試みられたが、副作用の問題もあり、まだ十分な有効性を確認するには至っていない。

実験モデルにおいては、ラットの皮下に設置したミニポンプからIL-12を選択的に少量ずつ局所投与し、さらに増殖能を消失させたグリオーマ細胞を同時に注入することによりグリオーマに対する強力な免疫反応を誘導できることが報告されている。

2. サイトカイン遺伝子療法

現在、サイトカインを局所投与することに対し、各種のサイトカイン遺伝子を細胞に導入し、腫瘍局所でサイトカインを産生させ、直接的な抗腫瘍効果あるいは腫瘍への免

疫反応を増強させることにより腫瘍を排除させるサイトカイン遺伝子療法が注目されている。たとえば、グリオーマ細胞にIFNやTNFなどの抗腫瘍性サイトカイン遺伝子を直接導入し直接的抗腫瘍効果を期待したり、培養した線維芽細胞や血管内皮細胞、グリオーマ細胞などにサイトカイン遺伝子を発現させて免疫反応を増強させたりする(ワクチン療法)。また、腫瘍に直接的に遺伝子を導入して腫瘍細胞への免疫反応を高める方法もある。

実験モデルにおいては、腫瘍細胞に対する細胞障害性T細胞、NK細胞の活性を増強させるサイトカインとしてIL-2, IL-4, IL-7などのサイトカイン遺伝子が用いられており、それぞれの遺伝子を導入した細胞により腫瘍の増大が抑制されたり、実験動物の生存期間が延長したり、免疫反応により腫瘍が拒絶されたりしている。また、MHC class Iの発現を増強し、腫瘍細胞の抗原性を高める作用をもつIFN- γ 遺伝子をIL-2遺伝子と共に導入することにより、そのワクチン療法の効果を高めることができる。Granulocyte-macrophage (GM)-CSF遺伝子をラットグリオーマ細胞に導入して腫瘍増殖が抑制され、生存期間を延長したという報告もある。さらに、増殖性ウィルスによる直接的殺細胞効果を目的としたウィルス療法にIL-4遺伝子を導入することにより免疫反応を増強したり、特異的な細胞障害性T細胞を誘導するためにB7分子を腫瘍細胞表面に発現させる際にIL-12遺伝子を組み合わせることにより、さらに強力な細胞障害性T細胞を誘導することが可能である。ケモカイン遺伝子(MCP-1)もグリオーマ細胞に導入することにより腫瘍の増殖を抑制することができる。

臨床的には、遺伝子療法は倫理的な問題もあり、まだ十分な成果を挙げているとは言えないが、1995年にSobolらは再発悪性グリオーマ患者にIL-2遺伝子を導入したワクチン療法を行い、腫瘍縮小効果を示した1例を報告している。

このように、サイトカインを利用したグリオーマに対する治療法の確立が望まれるが、多くのサイトカインが脳腫瘍の病態に関わっており、単一あるいはいくつかのサイトカインの操作のみでグリオーマを制御することは困難と思われる。さらに遺伝子療法においては、より安全で効率的な遺伝子導入法の確立や、移植したサイトカイン産生細胞が長期間にわたり脳内でサイトカインを産生することによる副作用の問題など多くの解決せねばならない課題がある。しかし、悪性グリオーマに対する治療に限界感が漂う現在において、サイトカイン遺伝子療法が悪性グリオーマ治療に画期的な進歩をもたらすことが大いに期待されている。

(受付: 1999年1月5日)

(受理: 1999年1月14日)