

# 腫瘍性疾患犬猫に対する免疫療法

櫻井 秀樹

## 要旨

近年、ヒトの癌治療において、外科療法、化学療法、放射線療法に次ぐ新たな治療法として免疫療法が注目されている。日本で免疫療法が行われるようになったのは1970年代からであり、以降、免疫学の基礎的研究成果が積み重ねられるにつれて、免疫療法も第1世代から最新の第5世代へ変遷している。犬猫における癌の免疫療法はほとんどの癌に有効であるといわれる。特に乳腺管癌、悪性黒色腫（メラノーマ）、肥満細胞種の再発や転移抑制の効果については多くの症例が報告されている。

今回は1970年代から1980年代前半までの初期免疫療法研究の変遷を簡潔にまとめた。薬剤や生理活性物質による第1、第2世代の免疫療法からLAK療法の開発に始まる第3世代のオーダーメイド免疫細胞療法まではいずれも生体の免疫全般を向上させる癌治療法である。これらは癌細胞を特異的に攻撃する最新世代の免疫療法（免疫細胞療法、ワクチン療法等）と組合せて治療効果を高めている。

キーワード：癌，免疫療法，獣医臨床

## はじめに

腫瘍は、遺伝子の老化や発癌性物質、活性酸素、紫外線、ホルモンなどにより傷ついた細胞が異常化することで体表、臓器、骨や血液など体のあらゆる部分で生ずるものであるが、この異常化した細胞は、生体の免疫反応により排除されている。老化や不適切な食餌、ある種のウイルス感染などにより免疫反応が弱まるか、異常な細胞の増殖が免疫反応を上回るときに腫瘍が発生する。

腫瘍には良性腫瘍と悪性腫瘍があるが、異常な細胞の分裂スピードが速く、無限に異常細胞が増殖し、転移するものが悪性腫瘍（癌）と呼ばれる。良性腫瘍は、腫瘍の発生場所により致命的になることや、良性から悪性の腫瘍になることもあるが、通常はそのまま治療をしなくても生命にかかわるようなことが無く、転移や切除後の再発もほとんど無い。

家庭で飼育される犬猫は、ペット（愛玩動物）からコンパニオン・アニマル（伴侶動物）といわれるようになり、家族の一員として生活する犬猫の寿命は飛躍的に延伸した。ヒトの場合と同じく、高齢化に伴い犬猫においても腫瘍性疾患が増加しており、現在、犬の死因のおよそ半数、猫の死因の約3割が悪性腫瘍によるという報告がある<sup>1)</sup>。

犬の腫瘍性疾患は、乳腺腫瘍、皮膚腫瘍、悪性リンパ腫が多く見られる。乳腺腫瘍はその半数が悪性腫瘍であるといわれる。皮膚腫瘍は肥満細胞腫、扁平上皮癌、悪性黒色腫、腺癌、肛

門周囲腺腫などの悪性腫瘍があり、最も多いのは肥満細胞腫である。これら悪性腫瘍の主な治療法は手術により癌を除去する外科療法、抗癌剤を使用する化学療法と放射線で癌増殖を抑制する放射線療法である。

しかし、全身麻酔を必要とする外科療法は、進行した癌や全身状態が悪い場合には実施できないという欠点があり、免疫力の低い犬では手術後まもなく死亡することがあり、再発や転移などのリスクを伴う。抗癌剤は副作用があり、QOL を著しく低下させることがある。放射線療法については、治療できる施設が限られ、また、短期間に全身麻酔を繰り返さなければならず、高率で副作用を生じるといった欠点がある。

近年、ヒトの癌治療において、外科療法、化学療法、放射線療法に次ぐ新たな治療法として免疫療法が注目されている。獣医臨床においても、この最先端医療技術を導入し、腫瘍性疾患の治療を実施する動物病院が増えている。2015年9月1日現在、癌の免疫療法や骨髄幹細胞治療などの細胞治療が受けられる動物病院は、日本獣医再生医療学会HP上で、全国で154施設が確認できた<sup>2)</sup>。

犬猫における癌の免疫療法はほとんどの癌に有効であるといわれる。特に乳腺管癌、悪性黒色腫（メラノーマ）、肥満細胞種の再発や転移抑制の効果が高く、他にも免疫療法適応の犬猫の癌には腎癌、悪性繊維肉腫、悪性中皮腫、血管肉腫、乳腺腫瘍、粘液肉腫、肝臓腫瘍、皮膚腫瘍、アポクリン腺癌、骨肉腫、甲状腺癌、組織球肉腫、扁平上皮癌や、また、悪性リンパ腫（B細胞型）にも効果があったという報告もある<sup>3)</sup>。

今後の調査研究と教育の資料とするため、今回のノートでは、免疫療法の機序となる免疫学の知見と1970年代から1990年代前半までの免疫療法開発の遷移についてまとめる。

## 1. 癌と免疫

麻疹のように一度かかると、二度とかからないか、かかりにくくなる、あるいは、かかっても軽症で済むようになるという感染症に対する特異的な生体防御機構を狭義に免疫というが、現在は、自己免疫疾患やアレルギー、癌の監視についても同機構によるものであることから、免疫とは自己と非自己を識別し、非自己を排除する仕組みであると定義される。

免疫を担う細胞はリンパ球、マクロファージ、好中球などの白血球細胞である。リンパ球はB細胞とT細胞に大別される。B細胞は抗原に対する抗体（免疫グロブリン、 $\gamma$ グロブリン）を産生する。T細胞は、ウイルス感染細胞や癌細胞を直接、殺滅する能力を持つキラーT細胞（細胞傷害性T細胞）と種々のサイトカインを産生し、B細胞の抗体産生能を活性化し、他のT細胞を活性化するヘルパーT細胞の2種類に大別される。他にもナチュラルキラー細胞（natural killer cell：NK細胞）はキラーT細胞同様、ウイルス感染細胞や癌細胞を殺滅する作用があり、マクロファージや好中球は細菌やウイルスを貪食し、細胞内消化をする能力を持つ。

T細胞は樹状細胞などの抗原提示細胞によって抗原を認識する。抗原提示細胞上には主要組

織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC) 分子が存在する。MHC には二つの種類があり、ヒトの場合ではヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) と呼び、HLAは、クラスⅠ (HLA-A、B、C) とクラスⅡ (HLA-DR、DP、DQ) がある。ヒトでは大きな多形性を持った遺伝子群として知られ、他人同士が同じ組み合わせの MHC 分子を持つ確率は極めて低く、臓器移植の際には、MHC 分子が抗原と認識され、移植臓器の生着率に影響する。

HLAに抗原がペプチドの形で結合し、T細胞に抗原提示されると、T細胞表面の受容体 (T細胞レセプター) により、抗原が認識される。T細胞が活性化するには、さらに抗原提示細胞上の複数の補助分子の作用を必要とする。そして、全ての条件がそろったときHLAクラスⅠに結合した抗原ペプチドはCD8<sup>+</sup>T細胞に提示され、これを認識したT細胞は活性化しキラーT細胞になる。また、HLAクラスⅡに結合した抗原ペプチドはCD4<sup>+</sup>T細胞に提示され、ヘルパーT細胞を活性化させる。

免疫治療には、癌細胞を直接攻撃するCD8<sup>+</sup>キラーT細胞と、これを助けるCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞の重要性が明らかにされている。抗原提示細胞には、マクロファージ、B細胞、樹状細胞があるが、中でも抗原提示細胞として樹状細胞が最も重要といわれ、両T細胞が抗原特異的に活性化するにあたって樹状細胞の果たす役割の大きさも明らかにされた<sup>4)</sup>。体の広範囲に分布している樹状細胞が抗原をとらえ、細胞内で処理し、抗原提示を行うことで免疫反応が開始される。

## 2. 免疫療法の変遷 (図1)

日本で免疫療法が行われるようになったのは1970年代からであり、以降、免疫学の基礎的研究成果が積み重ねられるにつれて、免疫療法も第1世代から最新の第5世代へ変遷している。

### 2.1. 第1世代 (1970年代～) BMR療法

1970年、結核の予防注射であるBCGを接種して引き起こされる免疫反応が癌を縮小させ、悪性黒色腫の治療に有効であることが報告された。このような腫瘍細胞の分化・増殖に直接作用し、動物の生物学的応答を修飾する物質を用いる治療法はBRM(Biological Response Modifire)療法といわれ、1980年代に至るまで癌の免疫療法研究初期に主体となった。代表的なBRMは、きのこ製剤であるクレスチン、レンチナン、シゾフィラン、バスタチン、アガリクス等、また、微生物製剤としては、丸山ワクチン、OK-432 (商品名:ピシバニール) がある。その他、サメ軟骨、海藻類、穀物抽出製剤や漢方薬もBRMに含まれる。いずれも単独での治療効果は乏しく、主に抗がん剤との併用等で用いられ、一部の癌では有効性が確認されている<sup>5)</sup>。

### 2.2. 第2世代 (1980年代～) サイトカイン療法<sup>6)</sup>

サイトカインは細胞が分泌し、強い生体反応をもたらす物質の総称で、多種類が知られる。サイトカインには免疫応答の調節に働くものや、免疫担当細胞の活性化や増殖作用のあるもの、直接、癌細胞を殺傷する作用を持つものがあることが分かってくるとともに、サイトカイン療

法が開発されてきた。

### 2.2.1. インターフェロン (IFN) によるサイトカイン療法

インターフェロン (IFN) はウイルス感染細胞が産生する、ウイルス増殖抑制因子として発見され、C型肝炎の治療薬として使用されるが、抗癌剤の一種としても国の承認を受けている。IFN は  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の 3 種類があり、IFN- $\alpha$  は特に慢性骨髄性白血病に対して有効だという結果が得られ、その治療薬として注目されている。これまでに腎癌や悪性黒色腫を対象に多くの治験が行われているが、慢性骨髄性白血病に対するほどの効果がなく、化学療法との併用が検討されている。サイトカイン療法は一般に強い副作用が出ることがあるが、IFN 療法では発熱、感冒様症状等の副作用があり、他に無気力、抑鬱などの精神障害等が認められる場合がある。IFN- $\alpha$  の慢性骨髄性白血病に対する効果は高いが、その作用機序が明らかになっていないことも含め今後の検討課題となっている。

### 2.2.2. インターロイキン 2 (IL-2) によるサイトカイン療法

インターロイキン (interleukin, IL) は、白血球が作り出すサイトカインで、現在 25 種以上あることが知られているが、特にリンパ球からは IL-2、IL-4、IL-10 等が多く分泌される。IL-2 は、T 細胞を増殖させる物質として最初に発見され、その後、癌細胞を直接破壊する細胞傷害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) やナチュラルキラー (natural killer; NK) 細胞の増殖、生存に必須の因子であることが』明らかとなり、IL-2 による癌治療が試みられてきた。IL-2 によるサイトカイン療法は、IL-2 の直接投与により、生体内で癌細胞を殺傷する作用を高めようとする試みと、リンパ球を生体外で IL-2 とともに培養して、癌細胞殺傷能力のあるリンフォカイン活性化キラー (lymphokine activated killer cells; LAK) 細胞を誘導し、体内に戻す方法がある。また、LAC 細胞と IL-2 の併用も試みられている。

IL-2 によるサイトカイン療法は悪性黒色腫や腎癌を対象として行われ、若干の効果が認められたとの報告がある。大量の IL-2 の持続的投与で、癌性胸膜炎等への局所投与や悪性血管内皮腫等で有用性を示唆する成績が得られているが、IL-2 の投与量によって血管透過性亢進による体液貯留と臓器不全、体重増加、低血圧、肺浮腫、呼吸困難等の副作用があり、死亡例の報告もある。

### 2.2.3. 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) によるサイトカイン療法

腫瘍壊死因子 (TNF) はマクロファージが産生し、腫瘍に出血性壊死を起こさせ、また、癌細胞を直接殺傷する作用を持つ。動物実験で抗腫瘍効果が確認されたが、全身投与では重篤な副作用が生じるため有効量を投与できず、臨床応用が進んでいない状況である。悪性黒色腫においては腫瘍局所への注入が試みられ、高い効果が見られたなどの報告がある。

### 2.2.4. インターロイキン 12 (interleukin-12; IL-12) によるサイトカイン療法

IL-12 は活性化した単球や樹状細胞が産生する。IL-12 は癌細胞を殺傷する免疫反応の誘導に働き、NK 細胞やキラー T 細胞増殖を促し、癌細胞殺傷能力を高める。マウスでは腫瘍の転移抑制や移植腫瘍の縮小などで有効性が確認されているが、臨床でも有効かどうかはまだ結論が

出ていない。

### 2.3. 第3世代（1980年代～）免疫細胞療法

#### 2.3.1. リンフォカイン活性化キラー細胞（lymphokine activated killer cells：LAK）療法

1985年、Rosemberg は試験管内で増殖活性化させたリンパ球を、ヒトの癌治療に用いて良好な結果が得られたと報告した<sup>7)</sup>。この免疫療法は免疫細胞療法と呼ばれ、画期的な癌治療方法として医学において注目され、世界中で研究が進められた。LAK法は、採血した血液から白血球を分離し、回収した白血球のリンパ球画分を IL-2 で刺激しながら培養する。インターロイキン2（IL-2）はTリンパ球を活性化させる作用のあるリンフォカイン）である。活性化した自己リンパ球が増殖したところで再び体内に戻すことにより、免疫全体の活性化を図るものである。この方法ではNK細胞が活性化し増殖するが、NK細胞の増殖には限界があることや、多量のIL-2が同時に投与されることにより重い副作用が生じる等問題があった。

#### 2.3.2. 活性化自己リンパ球療法(CAT：CD3 Activity T Lymphocyte)

日本では、国立がんセンター研究所の関根らが、LAK療法を改良し免疫細胞療法の元祖となる活性化自己リンパ球療法を開発した。活性化自己リンパ球療法は、体外でT細胞を固相化抗CD3抗体と大量のIL-2で処理することで活性化させながら約1000倍と大量に増殖させることができ、また、投与時には副作用を軽減させるために固相化抗CD3抗体やIL-2を除去する等の技術改良が重ねられた。活性化自己リンパ球療法は肝癌術後の再発防止効果について有効であることが報告されており<sup>8) 9) 10)</sup>、1990年代後半にはヒトの癌治療に実用化され、今では多くの大学病院等で高度先進医療として免疫療法がおこなわれている。

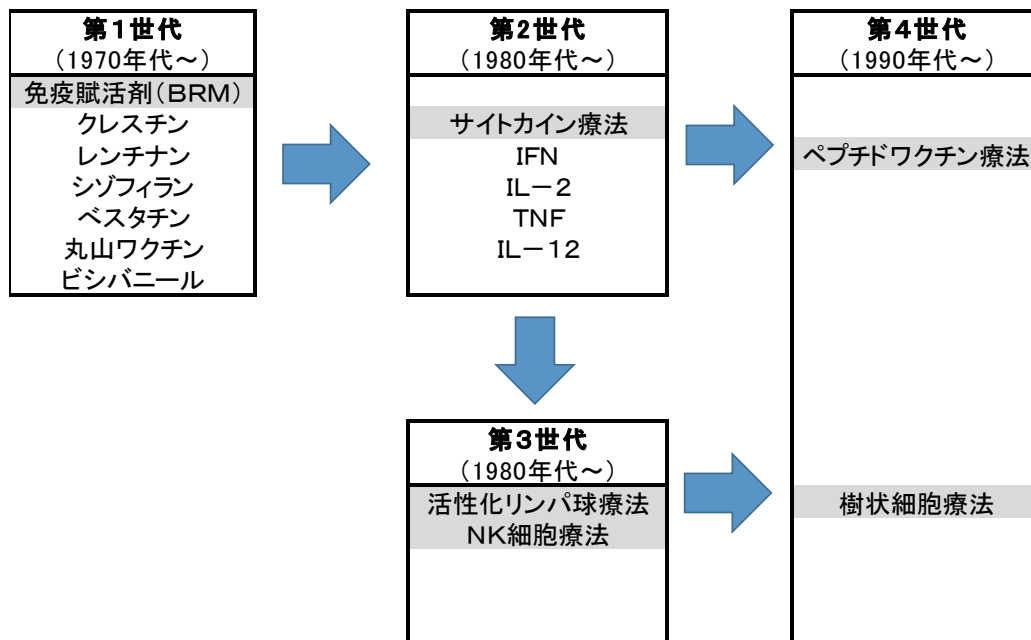
また、活性化自己リンパ球療法を獣医臨床に応用するための研究も進められ、株式会社J-ARMの研究所では犬猫における活性化自己リンパ球療法を確立させており、癌罹患犬猫の60症例、500回以上の臨床研究が行われている<sup>6)</sup>。

### 3. 免疫細胞療法における特異的免疫療法と非特異的免疫療法

現在、動物病院で臨床応用される免疫細胞療法は、特異的免疫療法と非特異的免疫療法に大別される。特異的免疫療法は、癌細胞の特異抗原を見つけ、これを攻撃する免疫機能を活性化する方法で、多くの動物病院は樹状細胞療法を行っている。特異的免疫療法は、癌細胞を事前に採取しなければならないが、特定の癌細胞を認識させることで効率的に癌細胞だけを攻撃することが期待できる。非特異的免疫療法は、特定の癌細胞を攻撃するのではなく、活性化リンパ球を体内に多くすることにより免疫力を全体的に高める方法である。非特異的免疫療法に活性化リンパ球療法がある。特定の癌細胞を狙って攻撃する特異的方法よりも癌に対する直接攻撃力は高くないが、治療は、一定量の採血と点滴だけで実施できるため、体への負担が少なく済む。

特異的免疫療法も非特異的免疫療法もその基本的な方法は、自己の免疫細胞を体外で活性化、培養させ、体内に戻すということであるため、副作用の心配が少なく済み、第1世代の免疫

療法（BRM）や他の癌療法との組み合わせで相乗効果が期待できる。化学療法や放射線療法の副作用が軽減し、治療は通院で行えるため、患畜（犬猫）のQOLを改善できることが大きなメリットである。



**図1. 癌免疫療法の変遷**

おわりに

癌の免疫療法は 1970 年代に始まったといわれる。第4の癌治療法として期待され進化してきた免疫療法は獣医臨床にも積極的に導入され、犬猫の癌治療に用いられている。

今回、免疫療法研究初期の変遷について簡単に整理した。薬剤や生理活性物質による第1、第2世代の免疫療法から LAK 療法の開発に始まる第3世代のオーダーメイド免疫細胞療法まではいずれも生体の免疫全般を向上させる癌治療法である。新世代の免疫療法として現在臨床応用されているペプチドワクチン療法、樹状細胞療法、ワクチン療法といった第4世代の免疫療法は癌細胞を特定し攻撃させ、癌治療の効果を高めようとする治療法である。しかしながら、この最先端の治療法には有効性、副作用、コスト面などで多くの問題が残っている。

#### 引用文献・参考文献

- 1) 武蔵小金井ハル犬猫病院 (2015) : 犬猫の癌治療,  
<http://www.harunim.com/cancer> (最終アクセス 2015 年 9 月 1 日)
- 2) 獣医再生医療研究会 (2015) : 細胞医療が受けられる病院  
<http://jvrm.jp/owner1.html> (最終アクセス 2015 年 9 月 1 日)

- 3) ペットビレッジ動物病院 (2015) : 犬の腫瘍 (癌・ガン) の免疫療法  
<http://www.pet-village.net/immunity/neneki.html> (最終アクセス 2015 年 9 月 1 日)
- 4) 珠玖洋 (2013) : 身体に優しい癌治療－免疫療法開発研究の最前線－, 『日健医誌』, 22 (2), 88-91
- 5) セルメディシン株式会社 (2015) : 自家がんワクチン がん免疫療法の歴史-BRM 療法  
[http://cell-medicine.com/about/immunotherapy\\_1.html](http://cell-medicine.com/about/immunotherapy_1.html) (最終アクセス 2015 年 9 月 16 日)
- 6) 岡田邦彦 (2007) : 獣医療におけるがん免疫療法の可能性－がん治療の選択肢のひとつとして－, 『CAP』, October 2007, 6-14
- 7) ピュアベッツ (2015) : 活性化リンパ球療法について (1)  
<http://www.purevets.com/Lymph.html> (最終アクセス 2015 年 9 月 1 日)
- 8) 関根輝彬ら (1994) : 活性化自己リンパ球投与によるがんの再発防止の可能性, 『HUMAN CELL』, 7, 121-123
- 9) 関根輝彬, 高山忠利 (1999) : 慢性 C 型肝炎および肝癌の活性化自己リンパ球投与治療, 『化学療法の領域』, 15, 65-69
- 10) 高山忠利, 関根輝彬 (2002) : エビデンスに基づいたバイオセラピィの有用性・活性化リンパ球, 『Biotherapy』, 16, 61-64
- 11) Norman Staines, Jonasan Brostoff, Keith James (1993) : INTRODUCING IMMUNOLOGY, Mosby-yearbook Europe Limited. (橋本香保子, 山野上昭光, 中山俊憲 (訳), 多田富雄 監訳 (1999) : 『免疫学への招待 (原書第 2 版)』, 南江堂)

#### 執筆者の所属と連絡先

所属 : 鈴鹿大学短期大学部      Email: sakuraih@suzuka-jc.ac.jp

# Immunotherapy for Dogs and Cats Suffering Neoplastic Diseases

Hideki Sakurai

## Summary

In recent years, immunotherapies have been brought to attention as a new form of human cancer treatment following the surgical therapies, chemotherapies and radiotherapies. It was the 1970s when immunotherapies were introduced in Japan and subsequently basic research outcomes have been accumulated while the immunotherapies have evolved from its first generation to the latest fifth generation. Canine and feline cancer immunotherapies are said to be effective against most cancers. Especially their effects on recurrence prevention and metastasis control of ductal breast cancer, malignant melanoma and mastocytoma have been reported in many cases.

The present article summarizes changes in early immunotherapy studies from the 1970s through the early 1980s. The first and second generation immunotherapies that use drugs and bioactive substances and the third generation immunotherapy, i.e. made-to-order immune cell therapies following the LAK therapy development, were all cancer therapies that improve immunity of living organisms. Therapeutic effects of these therapies have been improved by combining with the latest generation immunotherapies that specifically attack cancer cells (immune cell therapies and vaccination therapies, etc.)

Key Words: cancer, immunotherapy, clinical veterinary