

免疫チエックポイント阻害剤「オプジーボ」の有効性が限定的である事実は衝撃的だ。それとは対照的に、再びスポットライトを浴びているのが丸山ワクチンだ。がん免疫療法の光と影を追う連載第5回では、その最新の研究成果を紹介し、驚きのメカニズムに迫る。



ジャーナリスト 森 省歩

# 丸山ワクチン がん抑制 メカニズム

## 丸山 驚異の 奇馬

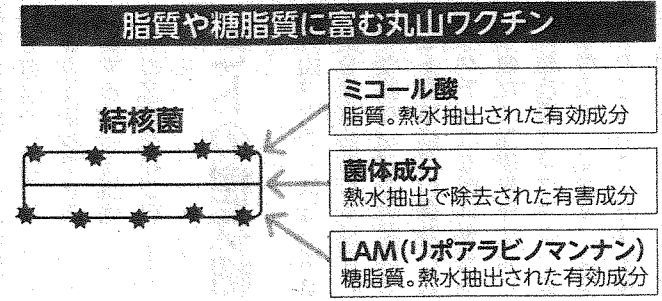


丸山千里博士が開発した「丸山ワクチン」(右)

Scoop スコープ Scope スコープ

ノーベル賞で注目度アップ! タブーに挑戦!!  
がん免疫療法 不都合な真実 5

創薬70年余!



免疫を含めた免疫システムは自然免疫を担う樹状細胞によって統御されていることを明らかにしたのです。中でも、それまでの免疫学の常識を根底から覆したのは、自然免疫は未知のウ



高橋秀実教授

丸山ワクチン(注1)こそ免疫学研究の最先端を行く古くて新しい薬。

本連載の第1回でこう指摘した最大の理由は、ヒトの免疫システムにはキラーT細胞に代表される免疫細胞に攻撃命令を発する司令塔としての樹状細胞が存在し、かつ、丸山ワクチンにはがん細胞によって無能化された樹状細胞の持つ本来機能を再び正常化する本源的な働きがあるからだ。

一方、前3回で取り上げたニボルマブ(商品名・オプジーボ)をはじめとする免疫チエックポイント阻害剤(注2)は、このような本源的な働きを持つ薬ではない。樹状細胞療法や免疫細胞療法もまた然りで、免疫システムへの作用メカニズムはそれぞれ違うが、いずれも司令塔は無能化された

(注1) 丸山千里博士が創製した厚生労働省認可の有償治療薬。現在、日本を含むアジア各国で最後の大規模臨床試験が行われている

ままなのである(以上、第1回の「がん免疫療法のイメージ図」を参照)。

では、古くて新しい免疫薬である丸山ワクチンは、どのようにして司令塔たる「樹状細胞」を正常化し、体内で発生、増殖する「がん」を抑制するのか。

今回からは、丸山ワクチン研究の第一人者としても知られる日本医科大学微生物学・免疫学教室主任教授の高橋秀実医師(65)による詳細な解説を中心に、最新の免疫学研究から得られた知見を3回にわたって紹介していきたい。ちなみに、高橋教授は丸山ワクチンの有償治験を基幹施設として実施している日本医科大学付属病院ワクチン療法研究施設の顧問も務めている。

実は、丸山ワクチンの持つ本源的な作用機序が明らかになってきたのはつい最近のことだ。1944年の創業から実に三四半世紀、

(注2) オプジーボは2018年のノーベル賞を受賞した本庶佑医師が創製した免疫細胞を無能化する働きを阻

イルスなどを含めたあらゆる外敵を最初に迎え撃つ本源的なバリアーであり、その自然免疫システムを司令塔としてコントロールしているのが樹状細胞であるという事実だった。そして、この世紀の発見を機に、丸山ワクチン研究も劇的に進展していったのである。

「皮膚を例に取ると、ヒトの皮膚は最も体表に近い表皮層、次に体表に近い真皮層から成っており、樹状細胞は表皮層から一段下の真皮層に存在しています。そして、表皮層にいるランゲルハンス細胞が外敵の侵入をキャッチすると、この外敵情報を真皮層にいる司令塔の樹状細胞に伝え、樹状細胞から命令を受けた免疫細胞が外敵への攻撃を開始します。この仕組みは臓器などの表面でも基本的に同じで、表皮層で発生した大半の固形がん(肺がん、腎臓がんなど)は塊を形成するがん)もまた、真皮層に存在する樹状細胞によって認識され、司令を受けたキラーT細胞によって攻撃されることが判明してきたのです」(高橋教授)

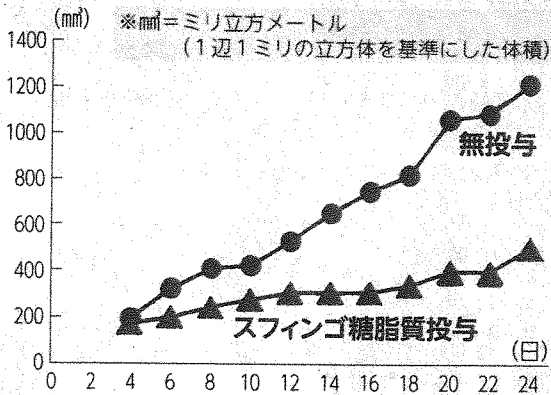
### 「脂質と糖脂質がトリガーに」

このような自然免疫システムがあるため、ヒトの体内でがん細胞が誕生したとしても、通常は攻撃部隊の免疫細胞によって駆逐され

ていく。ところが、このバリアーが何らかの理由で突破され、いったんがんを発生してしまうと、がん細胞を駆逐していくこの仕組みが、全面的な機能不全に陥ってしまうのである。

近年の研究でわかってき

## 糖脂質による「がん」の抑制



出典：高橋秀実教授提供

ばいいのか。そこで、さらに研究を重ねた結果、ある種の脂質や糖脂質で樹状細胞を刺激すると、がん細胞によって無能力化されていた樹状細胞が本来の能力を取り戻し、免疫細胞を次々と体内誘導して再びがん細胞を攻撃していくことが明らかになってきたのです」(同)

たことは、がんを発症してしまうと、がん細胞は攻撃部隊である免疫細胞を無能力化するだけでなく、司令塔である樹状細胞まで無能力化してしまう、という科学的事実です。つまり、免疫細胞を正常化できたとしても、樹状細胞が無能力化されたままで、本来の免疫機能は回復されないのです。ならば、いかにして司令塔たる樹状細胞を正常化す

再びがん細胞を攻撃していくことが明らかになってきたのです」(同)  
 実は、前出のランゲルハンス細胞と樹状細胞には、脂質に反応して外敵を攻撃するという本来の性質がある。実際、ヒトの皮膚は脂で覆われており、例えば切り傷や擦り傷を負うと、体表面の脂が表皮層や真皮層に染み込んでいく。そして、傷口から細菌が侵入す

ると、警戒状態にあったランゲルハンス細胞が細菌情報を樹状細胞に伝え、樹状細胞が免疫細胞を体内誘導して細菌を駆逐していく、という仕組みである。要するに、自然免疫システムの応答を呼び起こすと

## 「ヒト」の樹状細胞を刺激活性化

丸山ワクチンはヒト型結核菌を熱水抽出して得られる免疫薬だが、この図はそのヒト型結核菌の構造と丸山ワクチンの主成分を表したものだ。高橋教授は「ヒトの結核菌はロウソクのような構造をしており、ロウソクの芯にあたる部分が有害な菌体成分、そして芯を取り巻くロウにあたる部分が脂質や糖脂質、つまり丸山ワクチンの有効成分となるミコール酸でありLAM(リポアラビノマンナン)なのです」とした上で、次のように解説する。

リガー(引き金)となるのが脂質の類であり、中でも「がん」の場合、ある種の脂質や糖脂質による刺激が樹状細胞を正常化するということなのだが、そこでご覧いただきたいのが159ページに掲げた図である。

「丸山千里先生はヒトの結核菌を熱水抽出、平たくいえば煎じることによって、人体に有害な菌体成分をすべて取り除き、有効成分だけを取り出すことに成功しました。これは当時のいずれの研究者も見いだせなかった画期的な方法でした。そして、私たちが行った最新の研究によって、丸山ワクチンの有効成分であるミコール酸がヒトの樹状細胞を刺激活性化し、がん細胞によって無能力化された樹状細胞を正常化していくこと、さらにはもう一つの有

効成分であるLAMがミコール酸の働きをアシストすることなどが、次第に明らかになっていったのです」これらの研究成果の一部は、18年11月、免疫学関連の医学雑誌としてはトップクラスとされる「ジャーナル・オブ・イムノロジー」に論文発表されたが、高橋教授らによる丸山ワクチン研究の成果は一足飛びに得られたわけではない。

というのも、このような作用メカニズムを確認するにはマウスを使った実験がまず必要になるが、実験用マウスの樹状細胞にはミコール酸に反応する分子が発現していなかったからである。そこで、高橋教授らは実験用マウスの樹状細胞に発現している応答分子を刺激できる脂質類で、かつ、ミコール酸とよく似た構造や性質を持つスフィンゴ糖脂質を用いて実験を行うことにしたのである。

実験を指揮した高橋教授は「実験はマウスの体表にがんを移植することから始まりました」として、驚きの結果をこう明かす。

「そして、がんが一定の大きさに成長したところで、一方のマウスにはスフィンゴ糖脂質を投与し、もう一方のマウスには何も投与せず、両者の経過を観察したのです。ちなみに、スフィンゴ糖脂質の投与間隔は、丸山ワクチンと同じ1日おき(48時間ごと)としました。すると、無投与のマウ

スのがんが日を追うことに増大していったのに対し、スフィンゴ糖脂質を投与したマウスのがんはそれほど増大しませんでした。しかも、スフィンゴ糖脂質を投与したマウスのがんの内部では、免疫細胞(キラーT細胞)が樹状細胞によって誘導されていることも確認することができました。このように両者の差はまさに歴然で、ある種の脂質や糖脂質が樹状細胞を正常化するとの仮説が、実験によって証明されたのです」

ごとに増大していることが見て取れる。対して、スフィンゴ糖脂質を投与したマウスのがんの増殖はきわめて緩やかであり、24日後でさえ500程度にしか増大していないことが、ハッキリと見て取れるのだ。もっとも、この研究成果だけでは、丸山ワクチンが樹状細胞を正常化することの直接的な証明にはなっていない。そこで、高橋教授からは「ヒト」の樹状細胞でも同様の免疫応答が起きるのか」を確かめる研究に乗り出した。そして、前述した「ジャーナル・オブ・イムノロジー」に論文発表されたのが、その主たる研究成果だったのである。

樹状細胞を正常化し、LAMはミコール酸のこの働きをアシストすることが、最新の研究で明らかになったのです。ミコール酸+LAMは丸山ワクチンの有効成分、すなわち丸山ワクチンそのものですから、「丸山ワクチンは自然免疫システムの司令塔である樹状細胞を正常化することによって顕著にがんを抑制する」とことが、科学的に証明されたわけだ(高橋教授)

で、ヒトの免疫システムの本源に働きかける丸山ワクチンを創薬したのです」とした上で、こう続ける。「中でも、私たちが驚かされたのは、丸山ワクチンの投与間隔が1日おきとされている点です。実は、自然免疫には獲得免疫のような記憶力がなく、樹状細胞を脂質や糖脂質で刺激した場合、その記憶力はおおむね48時間しか持続しないことが、近年の免疫学研究で明らかになってきているのです。48時間といえば、ちょうど2日です。丸山先生は研究と臨床を積み重ねることによって、丸山ワクチンの投与間隔は1日おきがベストであることを、今を去ること75年前にしてすでに導き出していたのです」

## 「臨床と研究の積み重ねで創薬」

一連の研究成果は、17年3月、やはり免疫学関連の英文誌としてはトップクラスとされている「イムノロジー」に論文として発表されたが、1600に掲げたグラフは一連の研究成果のうち先ほどの実験結果の推移を示したものだ。

グラフを見ると、マウスに移植されたがんが200程度(単位は立方ミリ)まで成長した後、実験が開始されていることがわかる。そして、何も投与しなかったマウスのがんは、400→600→800→1000→1200と、日を追う

「ヒト」の樹状細胞にはミコール酸に反応する分子が発現しています。専門的にはCD1bと呼ばれる脂質抗原提示分子になりますが、前述したように、ミコール酸はこのCD1bを介して

高橋教授は「にもかかわらず、丸山先生は研究者としての直感や臨床医としての経験などを駆使すること

では、その丸山ワクチンは具体的に樹状細胞をどう正常化していくのか。次回は、その驚異のメカニズムの詳細に迫りたい。