インターフェロンの現況 8

各種インターフェロンの現況

石原 和之*¹ 長谷川文雄*²
池川 修一*¹ 早坂 健一*¹

Summary

インターフェロン (IFN) は種特異性がありヒト INF は α , β , γ の3種がある。この3種を天然型とすれば遺伝子組換えにより製作した INF が α で3種 (α_{2a} , $2b$, $2c$), β , γ で各1種がある。このうち, α と β の大部分が治験を終了し, γ はなお治験中である。本論文は α と β 型の皮膚悪性腫瘍に対する有効性と病理学的所見ならびに作用機序に関して検討を加えた。

はじめに

インターフェロンが臨床に登場したのは1979年である。しかし、その存在が確認され報告されたのはそれより25年をさかのぼる1954年になる。すなわち、長野・小島¹⁾らがウイルス同士の実験的干渉現象 (interference) としてウイルス抑制因子 (inhibitory factor) なる物質を報告したのが最初である。

しかし、インターフェロン (interferon) という名称は3年後に報告された Isaacs と Lindenmann²⁾ の論文によるものである。その後、国際的には Isaacs らの “interferon (IFN と略)” が通称となった。この IFN を桧舞台に登場せしめたのは1979年、Strander³⁾ の骨肉腫への治験である。それより全世界に “夢の癌

の薬剤” としてあっという間に席卷した。そして、またその後につづく BRM (biological response modifier) のはしりでもあった。日本でも IFN の治験が始まって6年余、ようやくその評価が定まらんとしている。IFN の BRM としての基礎的評価は多方面にわたって眼を見はるべきものがある。抗ウイルス作用は当然のこととして腫瘍細胞増殖抑制作用あるいは直接作用、マクロファージの活性化、貧食能の亢進、リンパ球のキラー活性や NK 細胞の作用の増強、細胞表面抗原の作用、抗体依存性細胞媒介性細胞障害 (ADCC) の増強、抗体産生や細胞の分化に対する作用などきわめて多面的である。

しかし、これらの作用は一部の腫瘍に発現したものの大部分の腫瘍には遂に霧のなかに埋まれたまま目の眼をみることはなかった。そして今、最後の期待をになって登場したガンマー・インターフェロン (IFN- γ) もアルファ (IFN- α)、ベータ (IFN- β) の両 IFN を抜くほどの効果をあげ得ず曖昧模糊の域をさまよっている。そして今年中 (1986年) にはすべての IFN

*1 Kazuyuki ISHIHARA, Shuichi Ikegawa, Kenichi HAYASAKA: 国立がんセンター皮膚科

*2 Fumio HASEGAWA: 国立がんセンター電顕室

表 1. ヒト IFN の分類

新 名 称	IFN- α	IFN- β	IFN- γ
旧 名 称	Type I IFN 白血球 IFN (Le-IFN) リンパ芽球 IFN (Ly-IFN)	Type I IFN 線維芽細胞 IFN (F-IFN)	Type II IFN 免疫 IFN (Immune-IFN)
代表的な産生細胞	白血球, リンパ芽球	2 倍体線維芽細胞	T 細胞
代表的なインデューサー	センダイウイルス, NDV	Poly I : Poly C	マイトジェン
分 子 量	15,000~21,000	19,000~25,000	15,000~19,000
等 電 点	5.0~7.0	6.5~8.0	8.6
遺 伝 子 の 種 類	11種以上	1 種	1 種
ア ミ ノ 酸 数	166	166	146 (?)
糖 鎖	なし (一部の亜種にあり)	あ り	あ り
pH 2 での安定性	安 定	安 定	不安定
熱安定性 (56°C)	安 定	不安定	不安定

表 2. ヒト α 型 IFN のファミリー

スイスグループ	アメリカグループ
α_1	D
α_2	A
α_{4B}	
α_5	G
α_6	K
α_7	J ₂
α_8	B
α_{10}	L
	C
	F
	H
	I

註: α_2 にもいくつかの Type, 例えば $\alpha_{2a,2b,2c}$ などがあるといわれる。

の結着がつきそうである。

ふり返ってその臨床効果を再現すると全身投与(静注あるいは筋注)では脳腫瘍, 腎腫瘍, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 慢性白血病などに有効症例が観察されている。一方, 局所投与では全身投与に比較して有効性が高く, 皮膚悪性腫瘍の腫瘍内投与, 脳腫瘍における髄腔内投与, 癌性胸膜炎における胸腔内投与その他に有効症例の報告が多い。1980年代より治験を進めた IFN- β (natural, 天然型)は悪性黒色腫と脳腫瘍(glioblastoma)を対象として1985年に正式に公認薬剤として登録された。

以上のように IFN はなんらかの足跡をのこして現在に至っていることは事実であるが, ここではもう一度これらの IFN についてその種類と現況, 作用, 皮膚領域への適用と有用性, 副作用などについてふりかえって記載する。

IFN の種類と現況

1) IFN の種類

すでに述べたとおり IFN は α , β , γ の 3 種類がある。これらは表 1 に示すとおり産生細胞(白血球やリンパ球など)と誘導物質(inducer, すなわち, virus や RNA, poly I : Poly C など)により産生され, それぞれ命名されるわけである。以上の操作により生産されたものがいわゆる天然型(natural)であり, その種類は α 型で12種(表 2)以上 β 型や γ 型は現在ではそれぞれ1種(β 型は 2 種ともいわれる)と考えられている。天然型に対し遺伝子組換え操作により産生されたものを recombinant- α , β , γ 型という。これらを区別するために天然型を IFN- α , - β , - γ と記し, 遺伝子組換え型を rIFN- α , - β , - γ と記載する。

なお, 現在用いられている rIFN- α は表 2 に示す αA または α_2 (2a と 2b) のことであるが, 最近 α_{2c} が治験に登場している。

2) 現 況

前評判の高かったゆえか, 各企業による IFN の開発は国際的にも米国と並ぶものか, あるい

図 1. IFN の抗ウイルス作用 (免疫応答)

はそれ以上の規模を有している。その開発状況を各企業の記号で列記すると Le- α (白血球由来 IFN- α , 現在は開発中止), NK-43 (同上), EPI-31 (白血球, IFN- α), Ly- α (リンパ芽球, IFN- α , 治験終了), MOR-22 (同上), HL-BI (同上), RO 22-8181 (rIFN- αA , 治験終了), Sch-30500 (rIFN- α_2 , 終了)。

以上が α 型で開発中止は2, 治験中1, 終了5となっている。これに対し β 型は BM 532 (IFN- β , 終了), MR-21 (同上), GKT- β (rIFN- β , 治験中)の3である。 γ 型は IFN- γ (天然型, 治験休止), 他はすべて recombinant で S-6810, TRP-2, KW-2202, G 1-3, ME 2602, SUN 4800 であり, S 6810 を除いていずれも治験中である。以上をまとめると IFN は7種類でなんらかの開発が行われたもの18で現在なお治験中は8となっている。IFN の開発研究がいかにすさまじかったか, また, “癌のくすり”としていかに期待されていたかがわかると思われる。

インターフェロンの作用

IFN- α , β , γ について若干作用が異なるが、主要な部分では強い相異はないと思われるので一括して図 1, 2 に示してみた。主なる作用は抗ウイルス作用と抗腫瘍作用でありその他の多くの作用についてはここでは省略する。抗ウイルス作用（図 1）としての IFN の役割は直接感染防止やプライミング作用（あらかじめ細胞に少量の IFN で処理しておくとうイルスの感

図 2. IFN の抗腫瘍作用 (免疫応答)

現時大量の IFN を産生する), ああいは NK cell(NK), helper T cell, マクロファージ(Mφ) の活性化, B cell から plasma cell の誘導促進, ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) の増強などがあげられる (なお, γ -IFN には ADCC があまりないという報告もある)。抗腫瘍作用 (図 2) としては腫瘍細胞に対する直接増殖抑制の他に細胞性免疫を介しての種々な作用が発揮されている。図 3 は Hu IFN- β をメラノーマ皮膚転移に対し腫瘍内投与48時間後に認められた光顕写真で多数のリンパ球 (L) が腫瘍細胞 (T) 巢の周辺に出現している。HuIFN- α にも同様の所見が認められている。また, これらのリンパ球が腫瘍細胞を取り囲んで密着しあつかも腫瘍細胞を攻撃しているかのごとき所見もある (図 4 矢印)。これらに対してリンパ球のモノクローナル抗体で検索すると Leu 2a (suppressor/cytotoxic cell) や Leu 3a (holper/inducer cell) が陽性所見を呈している。Leu 7 および Leu 11 (NK cell) はわずかに散見するのみである。図 5 は Leu 2a 陽性を示すもので腫瘍細胞に密着するリンパ球を認めることができる。

また、電顕で腫瘍細胞を取り囲むリンパ球（図6）とさらに経過が進んだと思われる腫瘍細胞の崩壊とそれに接するリンパ球（NK cell か）が認められる（図7）。

以上のように IFN の腫瘍内投与におけるリンパ球の著明な出現は直接効果の他に細胞性免疫を介しての作用、すなわち、Killer T cell の

図 3.
HuIFN- β 投与後48時間 (メラ
ノーマ)。多数のリンパ球 (L)
が認められる。Tは腫瘍細胞

図 4.
矢印は腫瘍細胞を取り囲むリン
パ球を示す。

図 5.
Leu 2a 陽性。腫瘍細胞に附
着するリンパ球 (矢印) を
みる。

活性増強が示唆される。NK cell は認めるべき陽性所見を示さないが、電顕標本ではときに観察されることよりその活動を否定することはできない。

インターフェロンの腫瘍内濃度

IFN の点滴、筋注、腫瘍内の各投与後の濃度を検討すると α 、 β により若干の相異はあるが、一般に血中濃度は点滴では終了後急速に低

下し、12時間後ではわずかに100単位以下 (100万単位投与に対し) が検出されるのみである。筋注では天然型 β を除いてピークは静注より低い持続時間は長い (100万単位投与で24時間で100単位あるいはそれ以下)。天然型 β はどういふわけか筋注では血中に検出不能である (ただし、大量投与を除く)。一方、腫瘍内に投与した場合の α 、 β の腫瘍内持続投与は図 8 に示

図 6.
腫瘍細胞 (T) を取り囲むリンパ球 (L) (11,000)。一部のリンパ球は細胞突起により腫瘍細胞に密着している (矢印)。

図 7.
崩壊する腫瘍細胞 (T)。これに密着するリンパ球 (L 細胞の構造より NK cell と思われる)。

すとおりかなり高い濃度を示し、投与後 1～2 時間では 1 万単位以上を示し 24 時間後でも 1,000 単位前後を示している。かかることが腫瘍内投与の有効性につながると考えられる。 γ 型については現在検討中であるが α , β よりやや低下するようである。いずれにせよ、腫瘍内濃度の持続時間は長くこれらが有効性につながる、いいかえれば IFN の作用が十分に発揮しているのではないと思われる。

皮膚科領域における臨床効果

1) 全身投与

すでに述べたとおり、 α , β 型における全身投与 (点滴静注, 筋注) はメラノーマ, 有棘細胞癌, 悪性リンパ腫などに投与し, わずかに悪性リンパ腫 (CTL および ATL) に minor

response (MR), まれに partial response (PR) が得られるにすぎない。

2) 腫瘍内投与

α , β 両型とも初回 100 万から 300 万単位 (一般に生食 1 ml に溶解) を投与し, 以後は腫瘍の大きさや数により最高 900 万単位ぐらいまで投与する。原則として連日または隔与するが疾患によっては週 1 回投与でも有効であったという報告もある。

α , β はほぼ終了したので各企業のものを集計して表 3 に一括掲示した^{4)~7)}。これによると α , β ともに良好な成績を示しているのはメラノーマ, 表皮内癌 (主にボーエン病), 皮膚悪性リンパ腫, 次いでページェット病である。このうち, 予後や発生頻度を考慮するとメラノー

* 症例数が少く再検討中。

図 8. IFN 局所投与後の組織内濃度

マと皮膚悪性リンパ腫が対象となろう。効果判定は5回以上の投与で行ったが、メラノーマの場合は一般に6ないし10回の投与で有効が認められている。これに対し悪性リンパ腫は浸潤型までのものによく反応し、4ないし6回の投与で効果が発現している。腫瘍内投与が有用性であるための条件は次のような場合と考えられる。

① メラノーマに対する有用性

a) 皮膚転移が内臓転移より先行し、治療により皮膚転移のすべてが消失、または消失への過程を示した場合（メラノーマの場合、皮膚転移に対しては化学療法の有効性が低く、また放射線も必ずしも消失せしめるのが困難である）。

b) 生存期間の延長が認められる場合

c) 他の併用治療の有効性を増強するような場合

② 皮膚悪性リンパ腫に対する有用性

a) 他の治療により再発した場合

b) 一般に菌状息肉症は経過が長く、より多くの治療が必要のため

c) 生存期間の延長が認められる場合

表 3. IFN 別治療効果（皮膚悪性腫瘍）

腫 瘍	IFN- α	rIFN- α	IFN- β	IFN- γ	rIFN- γ
メラノーマ	20/41 (48.8)	13/27 (48.1)	13/38 (47.4)	1/3 (33.3)	3/13 (23.1)
有棘細胞癌	5/19 (26.3)	1/9 (11.1)	1/10 (10.0)	0	0/1 (0)
基底細胞癌	5/14 (35.7)	0	0/4 (0)	0	0
表皮内がん（主にボーエン病）	21/32 (65.6)	7/8 (87.5)	0	2/2 (100)	9/9 (100)
ページェット病	4/12 (33.3)	5/5 (100)	5/13 (38.5)	0	0
皮膚悪性リンパ腫	21/32 (65.6)	21/26 (80.8)	18/32 (56.3)	0	2/3 (66.7)
転移性皮膚がん	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)	3/7 (42.9)	0	0/2 (0)
その他	5/10 (50)	3/7 (42.9)	0/2 (0)	0	0
計	83/166 (50)	52/88 (59.1)	45/109 (41.3)	3/5 (60)	14/28 (50)

以上のような場合に有用性が考えられる。

筆者らはメラノーマに皮膚転移が多発し、計96回の投与により転移数100以上のすべてを消失せしめ、その後5年転移再発を認めなかった症例をみている。かかる場合明らかに有用といえよう。IFN- γ については現在検討中である。

3) 副作用

全身投与では発熱、悪心、食欲不振、倦怠感、頭痛などが認められるがいずれも一過性であり、また発熱には馴れの現象がある。肝機能低下は大量持続投与でしばしば出現するが治療中止により回復する。白血球減少など造血機能の低下は多くの場合、治療を中止するほどのものではなく、また一過性である。

腫瘍内投与は全身投与に比較し、発現頻度も少なく、また grade も低い。治療の中止にいたることはほとんどないといえよう。

今後の展望

α , β 型の2種の IFN について主に記載した。IFN の効果は皮膚科領域における腫瘍内投与でもっとも優れた成績を残した。 γ 型については未だ検討中である。しかし、元来がんの治療には全身投与が主体であり、今後これらに対し再検討が必要である。すなわち、化学療法や放射線療法との併用により効果の増強がある

かどうかを検討しなければならない。一部の報告によれば相乗効果があるといわれる。今後の展開が望まれる。

(本論文の研究にあたり中曽根がん10年戦略研究班の援助により行った)

文 献

- 1) Nagano, Y., Kojima, Y. & Sawai, Y.: Immunity et interférence dans la vaccine: Inhibition de l'infection dermique par le virus inactivé, C.R. Soc. Biol., 148: 750-752, 1954.
- 2) Isaacs, A. & Lindenmann, J.: Virus interference I, The interferon, Proc. Royal. Soc. B., 147: 258-267, 1957.
- 3) Strander, H., et al.: Adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma, Recent Results Cancer Res., 68: 40, 1979.
- 4) Ishihara, K., Hasegawa, F., et al.: Clinical Response of Patients with Malignant Neoplasia to Intralesional Treatment with Three Types of Interferons (α and β). Proceeding of the International Symposium on Interferons, Edited by T. Kishida, Japan Convention Services, October, Kyoto, Japan, 1983.
- 5) 石原和之: Human Fibroblast Interferon の皮膚悪性腫瘍に対する臨床的研究, 日本癌治療学会誌, 18: 41-53, 1983.
- 6) 久木田淳, 他: Sch 30500 の皮膚悪性腫瘍に対する臨床的研究. 西日本皮膚科, 47: 302-307, 1985.
- 7) 各種インターフェロン研究会より抜粋.