

水野先生

① TIL 療法について

腫瘍内のリンパ球（腫瘍によって多い少ないがあるとのことですが）を集めた場合、そのリンパ球が腫瘍に対抗するリンパ球か、ただ単にそこにいたリンパ球かを、どのように区別するのでしょうか？

【回答】もちろん腫瘍からそこに浸潤するリンパ球を回収しただけでは腫瘍特異的リンパ球ということにはなりません。その雑多な集団から、腫瘍に特異的に反応するものを区別するためには *in vitro* で培養して増幅する過程が必要です。その際に腫瘍抗原を用いる事が必要になってきます。腫瘍抗原に増殖してきた細胞だけが腫瘍細胞を攻撃することができる細胞と考えることができます。

② 癌に対する特異的免疫療法をする場合、癌に対する特異的免疫療法はどうやって見つけるのですか？

【回答】癌に対する特異的免疫療法には、樹状細胞療法、ペプチドや DNA を用いたワクチン療法、腫瘍浸潤 T 細胞療法など様々なものがあります。これらのすべての方法で不可欠なことは、治療しようとする癌に特異的な腫瘍抗原が存在することを確認しなければなりません。腫瘍抗原の探索の仕方にはプロテインチップやジーンチップなどいろいろありますので詳細は省略しますが（犬や猫で有効的に活用できるかの課題はありますが）、治療したい腫瘍に特異的であると考えられる抗原をみつけるとともに、患者の体内にも癌特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL, CD8 陽性 T 細胞) が存在する事を明らかにします。この二つを明らかにすることによって、個々の腫瘍に対して腫瘍免疫が体内で働いているということになりますので、その腫瘍抗原を用いた特異的免疫療法が可能となります。

③ 自然免疫しか有しない下等動物は腫瘍は多いですか？

【回答】申し訳ございませんが、不明です。腫瘍発生において、免疫システムの低下は一つのファクターですが、それ以外にも個々の細胞の癌化のメカニズムや老化なども関与すると思われますので、一概にそのように考える事はできないと思います。

④ ランゲルハンス細胞腫瘍では APC を用いた樹状細胞療法は他の腫瘍と同様に治療できるのでしょうか？

【回答】ランゲルハンス細胞由来の腫瘍は、犬では明確に定義されておらず、人においてもランゲルハンス細胞腫瘍（組織球症や肉腫）に対しての免疫療法は報告されておられません。ランゲルハンス細胞は皮膚の表皮樹状細胞ですが、通常免疫療法に用いる樹状細胞は末梢血由来の単球から分化させて用いることが多いため、理論上はランゲルハンス細胞腫瘍の患者でも免疫療法に用いる樹状細胞を作成する事も十分可能ですし、それらを投与した場合、投与した細胞自身がリンパ節で抗原提示細胞として機能することも想定はできます。しかしそれ以上に、治療効果が認められるかということについては、理論的には可能なように思われますが、何らかの実験的エビデンスが出てこない限り、

断定することはできません。

- ⑤ リンパ腫やリンパ球白血病はいかがでしょうか？制御性 T 細胞他の役割が阻害されているので治療反応に影響するのでしょうか？

【回答】少なくとも犬においてリンパ腫や白血病の際の制御性 T 細胞数や活性について調べた文献はないため、治療反応との関連も不明です。もちろん制御性 T 細胞の数や活性の増加または低下によって治療反応に影響する可能性は否定できません。一方で、人の ATL（成人性 T 細胞性白血病）の腫瘍細胞のように、腫瘍細胞自体が制御性 T 細胞の表現型をもつような場合も存在します。

- ⑥ DNA ワクチンですが、正しい三次元構造まで再現できるのでしょうか？

【回答】 DNA ワクチンは、筋肉注射などによって体内に入ったあと、筋肉細胞や組織樹状細胞の中で蛋白発現、ペプチドに分解されます。そのため、通常の哺乳類の細胞において発現するものと同様に立体構造を再現できると考えられます。

増田先生

- ① I 型アレルギー、IV 型アレルギーが同時に起こる事はよく経験する事ですが、II 型、III 型と他の反応はどうでしょうか？同時に起こり得ますが、起こらないですか、免疫学的な各型の関連を教えてください。

【回答】理論上は同時に起こってもおかしくはありません。それは、ひとつの過敏症の型が他の過敏症の型を抑制するものではないためです。各過敏症の型の間に関連性はあまりありませんが、ひとつの可能性として、IV 型過敏症の中で Th2 細胞が主体の反応は IgE も産生し易い状況になることが考えられ、I 型過敏症も起こすことがあるでしょう。

- ② 以前、増田先生がアレルギーの連鎖を打ちきるにはステロイドが必要というお話をされていたと思いますが、食物アレルギー（川野先生の症例）でかゆいという状態は、食事を変えただけで痒みスコアが全例改善されていましたが、なぜでしょうか？食べ物だけでなく環境アレルゲンでも同様な事は可能などでしょうか？

【回答】食物アレルギーにおいては除去食によって原因食物が体内に入らなければ、アレルギー反応が起こらなくなりますので、それによって生じていた痒みは自然と治まってくる。しかし、この除去食の効果が出るまでには時間がかかります。そこで最初にステロイド剤を使用してすでに起こったアレルギー反応を抑えてしまうと、除去食の効果をも早く見ることが可能です。このことは環境アレルゲンにおいても同様です。アレルゲンが体内に入らないようにするという点において、転地療法は除去食療法と同じ意味になります。

岡山先生

- ① I型アレルギーにおける肥満細胞の役割において即時型反応だけでなく、遅延型反応があるということですが、臨床的にどのようにそれをわかる事ができるのでしょうか？即時型反応は因果関係を考える事はできますが、遅延型反応であった場合、臨床の場でそれを認識することは難しいと思います。抗原暴露前後で、IgEを測定することは実際、前値を予測して採取するのは難しいです。方法があれば教えてください。

【回答】ご指摘のとおり、対象物への曝露と発症との因果関係が明確に把握できる症例というのは、実際の臨床では比較的限られたケースではないかと思います。特に犬アトピー性皮膚炎の場合には症状が慢性化している（遅発相の病態が出ている）ケースがほとんどであり、症状の発現するタイミングから原因アレルゲンと現在の病態との関連性を特定することは困難な場合がほとんどだと思います。

病態をおおよそ推測する方法としましては、例えばある患者の病態（即時相であれ、遅発相であれ）にIgEが関与しているかどうかを知りたい場合、基本的にIgE検査は、症状が強く発現しているタイミングで1回行えば十分だと思います。特定のアレルゲンについて高いIgE値が検出されれば、[a]その患者はアトピー体質であること(=IgEを作りやすい体質であること)と、[b]そのアレルゲンに実際に曝露がある・または過去にあったこと(曝露が無ければ感作されません)の二つのことが少なくとも明らかになります。

そして、IgEの検査結果と併せて、それまでのヒストリーやその他の一般検査の結果からアレルギー性疾患以外の疾患を除外し、総合的に診断する・・・というのが一般的な流れになるわけですが、このように「症状だけ」、もしくは「IgE検査だけ」でアレルギー性疾患の病態を完全に把握することが困難だというのがアレルギー診療において最も苦慮する点ではないでしょうか。

日常の診療においては上述の手順で十分な場合がほとんどだと思いますが、もしも先生の探求心からさらに踏み込んでIgEの関与を明らかにしたい場合には、アレルゲンへの曝露を回避した状態で症状の消退とIgE値の低下を確認することで、さらなる確証を得る方法もあると考えます。ただし当然ながら、全ての種類のアレルゲンで曝露を完全に回避することができるわけではありませぬので、どうしても「理想的には・・・」というまえおきが付いてしまう方法かと思います。

- ② IV型アレルギーに関して炎症部位に好酸球、好塩基球の活性化から食物アレルギー発症のスライドを見せていただきましたが、活性化はこれら細胞の増数もあるのでしょうか？それとも数的変化はないのか？

【回答】まず講演スライドの過敏症分類の部分に関しては、教科書的な一般論について紹介したもので、犬の食物アレルギーについて具体的に説明したわけではございませんので、その点ご了承いただけたらと思います。

犬の食物アレルギーの病態は、実際のところは研究が進んでおらず、大部分はまだ良くわかっていません。犬の食物アレルギーの症例のうち、末梢血中に食物抗原に反応するリンパ球が検出されるような場合に、症状を呈している組織(皮膚または腸管)においてどの細胞がエフェクターになっているかについては研究報告がなされていないため、残念ながら良くわかっていません。従って、教科書が示すような一般的な IV 型の病型に沿って好酸球・好塩基球を主体とした炎症反応が起こっているのか、あるいは別の細胞がエフェクターとなっているのか、非常に興味深い課題だと思います。皮膚症状の場合は皮膚生検であったり、また消化器症状の場合には内視鏡下での生検など、侵襲性の高い検査が必要となる研究だけに、なかなか解析が進まない分野ではあると思います。今後の研究の進展が待たれます。

- ③ **IgE** 定量検査において **IgG** 濃度による影響を回避するために希釈が必要とのことですが、各症例ごとに **IgE** 濃度にバラつきがあると思います。これが **IgE** 濃度測定に何らかの悪影響を及ぼすことはないのでしょうか？

【回答】 厳密には個体ごと、さらには抗原ごとに希釈濃度を検討することが理想的と考えられ、基礎研究分野ではこのような方法で厳密なデータを出すことも可能かと思えます。ただし経済的な観点から、商業的な検査でそれを個々の検体で実施することは残念ながら現実的ではありません。

ご参考までに動物アレルギー検査株式会社では、実験犬において強い感作状態を作成し、この犬の血清を用いて希釈率の検討を行いました。この犬の血清では、通常起こりえないような高い **IgG** および **IgE** 濃度を示すと考えられました。この血清を段階的に希釈してそれぞれの濃度における **IgE** の結合を評価しました。この結果から血清の希釈が十分であり、**IgG** による干渉が十分に回避されると考えられる希釈率を決定して、検査に用いています。通常の臨床サンプルでは、上記のような実験的な感作状態を上回るような高い抗体価を示す状況はまず考えられませんので、実際の検査においても **IgG** による影響は十分に回避できているものと考えています。