

2013年1月13日開催
第7回シンポジウム 質問用紙記載の質問

増田先生あて

・重症アトピー性皮膚炎や食餌性アレルギーを併発した症例では、実際の治療としてはどの様にされているのでしょうか？メカニズムは詳しくお話し下さりありがたいのですが、実際の治療を紹介されていないので、そこが知りたいと思います。

【回答】

治療については今後の技能講習会で解説する予定になっております。治療戦略の概略としましては、犬アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの合併例では、まずは除去食療法で食物アレルギーを治め、残った環境アレルゲンによるアレルギーには薬物療法や環境改善によるアレルゲン回避で対処することになります。

(回答者、増田先生)

・Ⅳ型アレルギー患者が高齢化した時にリンパ球数が低下し獲得免疫機能が低下した場合、食物アレルギー症状は改善しないでしょうか？

【回答】

おっしゃるとおり理論的には改善することも考えられます。犬においては老齢犬ほど慢性化するため、細菌感染やマラセチア感染、さらに犬アトピー性皮膚炎の合併があることが多く、単純な食物アレルギーだけの症例を高齢化するまで追跡した事例が実際にはございませんので、その改善具合などについては今後の研究成果を待つ必要がございます。

(回答者、増田先生)

・Ⅲ型アレルギーの血液を輸血したら、レシピエントはⅢ型アレルギーを発症しないですか？

【回答】

Ⅲ型アレルギーの血液中に十分量の抗原抗体複合体が含まれていれば、その血液を輸血されたレシピエントにもⅢ型アレルギーを再現させることは可能と考えます。しかし、レシピエントの個体差によってⅢ型アレルギーの発症の閾値(発症し易さ)が異なるため、実験的に再現するためにはその条件をかなり検討しなければならないと考えます。

(回答者、増田先生)

垣見先生あて

・がん免疫療法を実施した症例(NHK のニュースと同時に話されたケース)について副作用が下垂体、甲状腺、皮フ腸間膜等に発生したケースを話されましたが、何故特定の場所に好発(副作用)するのですか？

か？つまりリンパ球はそれぞれアドレッシングを保有していて副反応としては全身くまなく起きるのではないかと思うのですが、理由があるのでしょうか？

【回答】

抗 CTLA-4 抗体治療を紹介させて頂きました。CTLA-4 は、T 細胞表面の分子で、活性化 T 細胞あるいは抑制性 T 細胞 Treg に多く発現します。T 細胞上の CD28 分子が樹状細胞上の免疫を刺激する分子である CD80 や CD86 と結合すると、T 細胞が活性化しますが、CTLA-4 も CD28 と競合して CD80 や CD86 に結合します。CD28 は T 細胞の増殖や活性化に必要な副刺激シグナルを発生しますが、CTLA-4 はこれを抑制します。CTLA-4 シグナルは、T 細胞活性化の負のフィードバック制御因子、免疫応答のブレーキ役を担う分子です、。そのような CTLA-4 の働きを阻害する抗体が、今回治療薬として用いられました。

生体内には、自己免疫疾患の原因となるリンパ球が存在します。また、がんに対するリンパ球も存在します。そのような細胞に、CTLA-4 によってブレーキがかかっていたため、自己免疫反応が起こらず、がん細胞が攻撃されずに大きくなっていました。そこに CTLA-4 抗体を投与して、これらの細胞にかかっていた抑制が取り除かれいると、攻撃を始めます。癌を攻撃するリンパ球が活躍して、抗腫瘍効果が得られました。しかしながら、癌を攻撃する細胞だけを自由にしてやることはできず(そんな虫の良い話はない)、自己臓器を攻撃するリンパ球の抑制も外れてしまうため、自己免疫反応が起こります。実際に両方の反応が起こっていました。副作用に対してはステロイドを用いてがんの治療を続けたようです。

では、なぜ「副作用が下垂体、甲状腺、皮膚、腸管等に発生し」、全身にくまなく反応しなかったかという、これらの臓器は、まず自己免疫疾患の標的となる臓器です。今回頂いた質問は、なぜような場所が自己免疫疾患の標的になるのか？という質問と同じです。残念ながら、「なぜ」と言われたら、わかりません。「どのように」なら、何とかなります。体の中には、これらの臓器にある抗原に反応する T 細胞が存在していますが、免疫を御するメカニズムで自己免疫反応を抑制していました。今回、CTLA-4 という抑制をひとつ外されてしまったため、それに抑えられていた T 細胞が、標的臓器を攻撃したと考えられます。もともと甲状腺に対する T 細胞が存在した患者さんでは CTLA-4 抗体の投与で、甲状腺への反応の抑制が喪失して甲状腺炎が起こり、腸管に対するリンパ球が存在した患者では、それを引き止めていた CTLA-4 を阻害されると、腸管を攻撃して腸炎を起こしたと考えられています。

自己免疫反応を抑制するメカニズムは、Central tolerance と Peripheral tolerance が存在し、CTLA-4 以外にも様々な抑制のメカニズムが存在します。CTLA-4 以外のメカニズムで制御されている T 細胞は暴走しません。いくらでも免疫の話が続けられるのですが、これくらいでご容赦ください。

(回答者、垣見先生)

・全てのがん細胞に共通するような根本的な遺伝子や受容体は存在しないのでしょうか。

【回答】

ある程度共通のものは存在しますが、全ては無理ではないでしょうか。むしろ、共通のものより個々の患者で原因となっている個別の遺伝子の異常を標的として治療を考える事が必要ではないかと考えられ、可能になって来ました。次世代シーケンサーを用いて、癌の遺伝子や遺伝子発現をすべて解析して、個々の遺伝子異常に基づいた治療を一人ひとりの患者に提供する時代に突入しています。

(回答者、垣見先生)

CIC あて

・現段階で私たちが貢献できることを提示できる所まで話がすすむ方が良いと思います。内容はとても興味深く、自らもっと勉強しないといけないと思いました。

【回答】

ご意見誠に有難うございます。今回の CIC で少し触れましたように、獣医学の状況は人医学と比べますとかなり遅れております。そのため、我々獣医学の人間が貢献できらうと期待している部分は、実は人医では過去にすでに経験済みのものであることが多く、現状としてはなかなか貢献しにくい状況がございます。これがこれまでに獣医学と人医学との共同研究がうまく進んでこなかった要因でもあると考えております。そこで、このような状況を打開するために獣医学全般のレベルアップがまず必要と考えておりますので、生命科学における最新常識を我々全員が身に着けることが将来的には獣医学が人医学へ貢献することにつながると考えております。

(回答者、増田先生)

宛名なし

・CAT や樹状細胞+CAT するのに、First Line を行って効果ないものに使う場合 すでに余命が短すぎてそこから培養を行って投与する場合 そこから QOL の維持を目指して行うのは困難だと思う。ここまで治療しないと行かないとすべきでないと思えるのはしない方が良いと思う。データ収集は困難。

【回答】

ご指摘のとおり、個々の症例の状況と公の基準とは、残念ながら必ずしも一致しない場合がございます。症例の状況によっては、たとえ公の基準、今回の場合は治療のガイドラインですが、それに合致しない治療を行ったとしても、獣医師と飼い主様の間での同意が得られた治療であるならば、何ら問題はないと考えます。

しかし一方で、獣医業界全体に目を向けた場合には、細胞移入療法について我々の業界内で統一した治療ガイドライン(見解と言ったものかもしれません)が無いことが問題となっており、それによって様々な混乱が生じ、獣医学全体の評判が悪くなっているのも事実でございます。そこで、獣医学の面子を回復するために、学会としましてはまずはこの部分は整理すべきと考えております。

業界内で統一されたガイドラインがまず存在し、さらに個々の症例の状況や各獣医師の裁量によってはそのガイドラインの工程をスキップする診療が実際に行われる場合はあって良いと考えます。

(回答者、増田先生)