

## 腫瘍免疫におけるIL-4

野川, 斉一  
野川外科医院

<https://doi.org/10.15017/18410>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 87 (1), pp.8-13, 1996-01-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

## 腫瘍免疫における IL-4

野川外科医院  
野川 斉 一

### はじめに

サイトカインは最初免疫機構に対する制御物質として発見された。しかしその作用は免疫だけでなく種々の細胞に及んでおり、生体内の多くの事象を制御している。腫瘍に対してもその増殖分化、転移あるいはその消滅など幅広く関与している。B細胞増殖因子として発見された IL-4 はその多岐にわたる機能とともに、腫瘍免疫にも大きくかかわっていることが解ってきた。種々の腫瘍における IL-4R の存在、in vitro において一部の腫瘍系に対する直接の成長阻害作用、CTL、マクロファージ、好酸球などのエフェクター細胞の活性化などである。ここでは IL-4 の抗腫瘍免疫における役割について簡単に現在の知見をまとめてみたい。

### IL-4R について

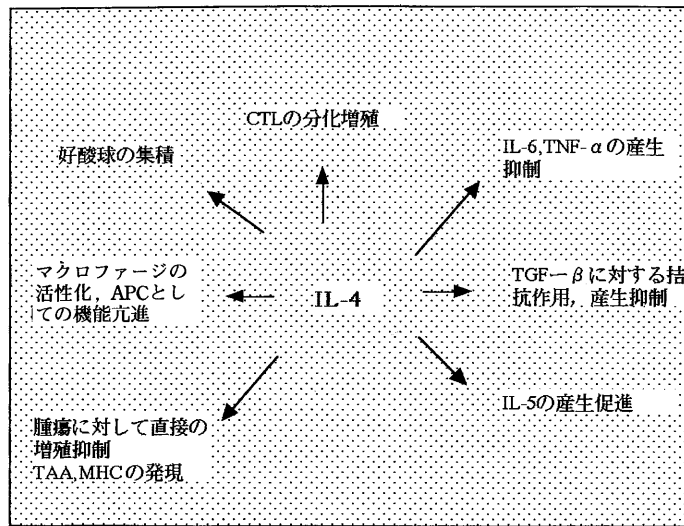
種々の腫瘍においてその細胞膜に IL-4R の発現が報告されており、IL-4 の腫瘍に対する直接の増殖抑制効果、また IL-4R による診断的な分野における応用、また“magic bullet”をつかっただけの癌治療の応用などが期待されている。モノクローナル抗体 MR-6 を使用した検索によると、IL-4R は大腸癌、肺癌、乳癌などの中の比較的分化した癌に存在している。また IL-4R は、EGFR と併存していることが多くその役割を考察することにおいて興味深い。また胃癌、卵巣癌、甲状腺癌など幅広い腫瘍に IL-4R の存在が示されている<sup>1)16)22)25)43)</sup>。IL-4R は、正常細胞よりむしろ癌細胞に多く発現されていることから、一種の oncogene product ではないかと言われており、発癌の過程で何らかの役割をはたしているかもしれない。

### IL-4 の抗腫瘍効果について

IL-4 を全身的に投与することは、さまざまな施設で現在 phase 1-2 の臨床試験が行われているが、しかしその副作用のみ前面に出て、効果は一部の血液原性の腫瘍にしか見られない<sup>4)8)20)34)</sup>。実際サイトカイン自身は、生体内において局所の微小環境にてその役割を果たしていることから、局所に高濃度の IL-4 を賦与することが、その副作用対策に関しても、より効果的であると考えられる。現在臨床応用の準備段階として、いろいろな in vivo の実験システムが試みられている。

ウイルスベクターをつかって IL-4 遺伝子をマウスの腫瘍細胞系に組み込み、IL-4 産生腫瘍系を形成し、その腫瘍をマウスに植え込むと、腫瘍の増殖が抑制されるという実験観察が多く報告されている。その際、植え込み腫瘍の周囲に侵潤してくるエフェクター細胞は主に好酸球とマクロファージである。これは IL-2 遺伝子導入腫瘍においては T リンパ球、好中球が侵潤しているのとは対象的である。T 細胞欠損マウスに対して IL-4 遺伝子導入腫瘍を植え込んでも、同様の腫瘍増殖抑制効果が見られている。T 細胞を介さないでの腫瘍免疫が発動していると考えられる<sup>9)32)36)37)45)</sup>。また遺伝子導入をしていない腫瘍をマウスに植え込み、周辺の支配リンパ節に、少量の副作用に関して心配のない程度の量の IL-4 を注入すると、リンパ節の腫大、好酸球、活性化マクロファージの侵潤が見られ、腫瘍の拒絶が見られる。しかし T 細胞欠損マウスに対する同じ実験では腫瘍の増殖抑制効果はない<sup>3)</sup>。

T 細胞に関しては、IL-4 遺伝子導入腫瘍において、エフェクターとして必要であるのと、そうでないと報告があるが、これは使用した腫瘍細胞系などの実験モデルの違いによるものと考えられる。



IL-4の抗腫瘍免疫における作用

IL-4 遺伝子導入腫瘍が拒絶された後、時をおいて、マウスの植え込み部分の反対側に遺伝子導入されていないその親株を植え付けた場合にも増殖抑制効果が見られる。これは主に CD 8 + T 細胞に依存しており、IL-4 局所賦与によって腫瘍特異的な全身的免疫記憶が生じたと考えられる。少なくとも免疫記憶に関しては、T 細胞が間違いなくその分担をはたしている。その腫瘍特異的のメモリーエフェクター T 細胞が登場しているのである<sup>32)</sup>。また繊維芽細胞に IL-4 遺伝子を組み込み、腫瘍細胞とともにマウスに投与すると腫瘍の成長は阻止される。繊維芽細胞を使う方法は、現在臨床治験が行われている<sup>20)</sup>。in vivo においては、局所に高濃度の IL-4 を賦与することで実際の局所のサイトカイン環境に強い影響を与え、種々のサイトカインが刺激産生され、抗腫瘍効果に対して働いていると推定されるが、その辺の詳しい解析はまだ行われていない。

一方、in vitro においては、IL-4 による種々の腫瘍細胞系に対するエフェクター細胞を介さない直接の抗腫瘍効果が、腎細胞癌、黒色癌などにおいて示されている。IL-4 は癌関連抗原、MHC の発現を上昇させることによって、癌細胞の免疫原性を高める作用を持つ。これは個々の腫瘍細胞系にて反応に違いがある<sup>12)13)</sup>。また大腸癌、乳癌、胃癌、多発性骨髄腫、ALL、NHML などに対して、直接の増殖抑制効果が示されている<sup>6)21)30)35)41)42)</sup>。

これは IL-4 が腫瘍細胞が G 1 から S 期にはいるのを阻害している。すなわち腫瘍細胞の増殖のシグナル伝達に干渉していると考えられる<sup>26)</sup>。

IL-4 は本来は T 細胞や B 細胞に対して、増殖や分化に働くが、ALL などにおいては悪性化したリンパ球に対しては増殖を抑制する、このことは IL-4 が異常増殖せるリンパ球を正常な状態に戻す制御作用を持つサイトカインとして、働いていることを示す。

#### 抗腫瘍エフェクター細胞に対する IL-4 の作用

IL-4 は本来、T 細胞の増殖、分化に寄与している。

マウスにおいては IL-4 は IL-2 が示す LAK の誘導に対して相乗効果を持つ。ところがヒトにおいては IL-2 に誘導された LAK の作用を抑制する<sup>7)27)28)</sup>。

しかし腫瘍特異的の CTL に対しては、IL-4 はマウス、ヒトの両方の場合にて、IL-2 と相乗効果を示し

て、分化、増殖を促す。このことを利用して IL-4、IL-2 をつかっての TIL の養子免疫療法の試みが考えられている<sup>17)33)</sup>。

腫瘍植え込みとともに局所に高濃度の IL-4 を賦与すると、主に好酸球とマクロファージの浸潤を見る。IL-4 はこの2つのエフェクター細胞に対していかなる作用を持つのであろうか。

好酸球は腫瘍免疫に関して重要な役割を持つことが以前より予想されてきた<sup>15)</sup>。

その活性化や分化には IL-5 が主に関与しているといわれている。IL-4 は同じ Th 2 細胞から産生される IL-5 の産生をとおして好酸球を集積させていることが十分考えられる。しかし、ここにおいて IL-5 の産生が行われたという確証はされてない。

好酸球の集積における IL-4 の役割については、まだはっきりと解っていないが、次のことが考えられている。好酸球に対する IL-4 の作用は主に接着分子の発現によって行われる。

IL-4 の局所濃度が高まると内皮細胞が“活性化”され、VCAM-1 が発現し、リンパ球、単球、好酸球にそのリガンドである VLA-4 が発現されるようになる。このことを介して、好酸球の局所集積が起こる<sup>38)39)</sup>。

一方マクロファージに関しては、IL-4 はもともと IFN- $\gamma$  と拮抗し、その細胞障害作用を抑制し、TNF- $\alpha$ 、IL-1 などのモノカインの産生を抑制すると言われている<sup>10)29)40)</sup>。

しかし IL-4 はマクロファージに対してその分化、活性化を誘導する作用も持つ。

これは IL-4 が単独で投与された場合で、まだ未分化のマクロファージの場合に限るようである。

IL-4 はその単独投与で、マクロファージの MHC 発現や、抗原提示能を増強するが、その作用は IFN- $\gamma$  とは異なったシグナル伝達システムで行われる。そして IFN- $\gamma$  よりその効果は弱い<sup>25)14)</sup>。

マクロファージは周知のようにいろんな形態、分化段階を持っており、それぞれ IL-4 に対する反応は異なっているのである。IL-4 は IFN- $\gamma$  と違ってすべての形態のマクロファージに対して分化、活性化に働くのではない。

IFN- $\gamma$  の持つその強い炎症作用が、時折生体に負の影響を与えることを考慮すると、IL-4 はそれを制御する作用も併せ持ち、充分使えるサイトカインと考えられる。

#### 腫瘍増殖に働くサイトカインに対する効果

担癌生体は、腫瘍およびその周辺の免疫担当細胞より産生される物質によって免疫抑制状態にあるといわれている。その物質の1つとして免疫抑制性サイトカインであるところの TGF- $\beta$  が考えられている<sup>18)</sup>。

IL-4 は強力な免疫反応抑制サイトカインである TGF- $\beta$  の産生を抑制し、そのマクロファージに対する抑制作用に拮抗しその活性を復活する。すなわち IL-4 は TGF- $\beta$  を通しての担癌生体の免疫抑制状態を解除する可能性を持つ<sup>19)23)</sup>。

IL-6、TNF- $\alpha$  はともに腫瘍免疫に対して重要な働きをしているが、一部の腫瘍に関してはオートクリンな増殖作用を示すことはよく知られている。

IL-6 は腎細胞癌、多発性骨髄腫、AML、CLL においてオートクリンな成長因子として知られている。IL-4 は IL-6 遺伝子発現の転写の段階をブロックすることによって、IL-6 の産生を抑制している<sup>11)24)</sup>。

TNF- $\alpha$  もまた CLL において成長因子であり、IL-4 は TNF- $\alpha$  の産生を抑えることによって CLL 細胞の増殖を抑制する<sup>44)</sup>。

かくのごとく IL-6、TNF- $\alpha$  などが腫瘍を増殖に導くサイトカインとして機能している場面においては、IL-4 はそれらを抑制する作用を持つことから、腫瘍の増殖を抑える可能性が考えられる。むしろここでは局所微小環境にてそれぞれのサイトカインの役割と産生動態を検索する必要がある。そこにおいて IL-4 の腫瘍免疫に対する干渉が効果的に行われるということ、確認しなければならない。

#### ま と め

腫瘍が生体内で増殖、転移していく過程においては生体の免疫機構に対して、さまざまな抑制作用を及

ばす。これには転移リンパ節におけるサプレッサー細胞が腫瘍特異的 CTL の増殖を妨げていること、また腫瘍自身からや、腫瘍によって刺激された免疫細胞から分泌される免疫抑制物質の存在などが挙げられる。腫瘍由来の IL-10, TGF- $\beta$ , IL-6, M-CSF, IL-4 などは、マクロファージに対して、TNF- $\alpha$ , NO 産生を損なうことによってその抗腫瘍効果を抑制する。

これらのほとんどが腫瘍や転移巣周辺のサイトカイン環境によって制御されていることは容易に考えられる。そこで局所に特定なサイトカインを高濃度に賦与することでネットワークに干渉し、免疫抑制状態から解除することも可能である。

IL-4 は多機能なサイトカインであり、免疫細胞をあるときは活性化し、また抑制もし、免疫反応全般を制御するサイトカインとして位置付けられる。また腫瘍増殖因子としての作用も持つとされる IL-6, TNF- $\alpha$  などの産生抑制作用を持つ。免疫抑制性サイトカインとされる TGF- $\beta$  に対しても拮抗作用を持つ。

そこにおいて IL-4 は腫瘍による免疫抑制に対してそれを解除する可能性を持つサイトカインとして挙げられる。

Pekarek によると個々の癌腫によってたとえそれが同じ種類であってもその腫瘍のサイトカイン産生動態は、違ってくる。したがってその癌腫のその時点の、その部位の、サイトカイン環境を生検にて同定し、いかなるサイトカインを干渉させればより有効な腫瘍免疫を誘導できるかを決定するのが肝要となる<sup>31)</sup>。

IL-4 はその投与対象、投与方法、そのタイミングなどを考慮すれば有効な腫瘍免疫を誘導する可能性を持っている。しかし、そのエフェクター細胞への効果、抑制性サイトカインとしての側面も考えれば、使用方法次第では、むしろその harmful effect のみが前面に出てくる恐れもある。

全身的に IL-4 を投与する trial はあまり勇気づけられる結果をもたらしていない。

そこで局所に高濃度の IL-4 を賦与する試みが考えられ、さまざまな実験システムが報告され、IL-4 の直接的、間接的の抗腫瘍効果が示されている。その投与方法を考慮工夫すれば IL-4 は充分臨床応用可能なサイトカインであろう。

免疫反応を語るときにおいて“両刃の剣”ということはさまざまな場面で行われてきている。IL-4 においてもその臨床応用においては十分な検索が必要と思われる。

## 文 献

- 1) Al Jabaari B: Elevated expression of the IL-4 receptor in carcinoma: a target for immunogenicity, *Br. J. Cancer.*, 59: 910-914, 1989
- 2) Appelberg R: In vitro effects of interleukin-4 on interferon- $\gamma$  induced macrophage activation, *Immunology*, 76: 553-559, 1992
- 3) Bosco M: Low doses of IL-4 injected perilymphatically in tumor bearing mice inhibit the growth of poorly and apparently non immunogenic tumors and induce a tumor specific immune memory, *J. Immunol.*, 145: 3136-3143, 1990
- 4) Cascinelli N: Active immunization of metastatic melanoma patients with IL-4 transduced allogenic melanoma cells. A phase I, II study, *Hum. Gene. Therapy*, 5: 1059-1064, 1994
- 5) D'Andrea A: Stimulatory and inhibitory effects of IL-4 and IL-13 on the production of cytokines by human peripheral blood mononuclear cells: priming for IL-12 and TNF- $\alpha$  production., *J. Exp. Med.*, 181: 537-546, 1995
- 6) Defrance T: Antiproliferative effects of IL-4 on freshly isolated non-Hodgkin malignant B-lymphoma cells *Blood*, 79 (4): 990-996, 1992
- 7) Gallagher G: IL3 and IL4 each strongly inhibit the induction and function of human LAK cells, *Clin. Exp. Immunol.* 74: 166-170, 1988
- 8) Gilleece M H: Recombinant human interleukin-4 given as daily subcutaneous injection. -- a phase -1 dose toxicity trial- -, *Br. J. Cancer*, 66: 204-210, 1992
- 9) Golumbek P T: Treatment of established renal cancer by tumor cells engineered to secrete IL-4, *Science*, 254: 713-716, 1991
- 10) Hart PH: Potential antiinflammatory effects of IL4 suppression of human monocyte tumor necrosis factor  $\alpha$ , IL1, and PGE2., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86: 3803-3807, 1989

- 11) Herrmann F: IL4 inhibits growth of multiple myelomas by suppressing IL6 expression, *Blood*, 78 (8) : 2070-2074, 1991
- 12) Hoon DSB: Modulation of human melanoma cells by IL-4 and in combination with IFN- $\gamma$  or TNF, *Cancer Res.* 51 : 2002-2008, 1991
- 13) Hoon DSB: IL-4 alone and with IFN- $\gamma$  or TNF- $\alpha$  inhibits cell growth and modulates cell surface antigen on renal cell carcinoma, *Cancer Res.* 51 : 5687-5693, 1991
- 14) Hudson MM: Effect of recombinant human IL-4 on human monocyte activity, *Cancer Res.*, 50 : 3154-3158, 1990
- 15) Iwasaki K: Malignant tumor and eosinophils I. prognostic significance in gastric cancer, *Cancer* 58 : 1321-1327, 1986
- 16) Kaklamanis M: IL-4 receptor and epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer, *Br. J. Cancer*, 66 : 712-716, 1992
- 17) Kawakami Y: IL4 promotes the growth of tumor infiltrating lymphocytes cytotoxic for human autologous melanoma, *J. Exp. Med.*, 168 : 2183-2191, 1988
- 18) Li XF: Transforming growth factor-beta mediated immunosuppression in the tumor-bearing state. *Jpn. J. Cancer. Res.*, 84 (3) : 315-325, 1993
- 19) Lin CH: Suppressive effect of transforming growth factor-beta on the cytolytic activity of murine macrophages and reversal by cytokines. *Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer. Res.*, 34 : A561, 1993 (meeting abstract)
- 20) Lotze M T: Clinical protocol gene therapy of cancer: A pilot study of IL-4 gene modified fibroblast admixed with autologous tumor to elicit an immune response, *Hum. Gene. Therapy*, 5 : 41-55, 1994
- 21) Manabe A: Interleukin-4 induces programmed cell death (apoptosis) in cases of high risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 83 (7) : 1731-1737, 1994
- 22) Mat I: Br. J. Cancer, Tumor associated upregulation of the IL-4 receptor complex, *Br. J. Cancer* 62 : 96-98, 1990
- 23) Miller-Graziano CL: Differential induction of human monocyte transforming growth factor-beta-1 production and its regulation by interleukin-4. *J. Clin. Immunol.* 14 (1) : 61-72, 1994
- 24) Mori N: Inhibitory effect of IL-4 on production of IL-6 by adult T cell leukemia cells., *Cancer. Res.*, 53 : 4643-4647, 1993
- 25) Morisaki T: IL-4 receptor expression and growth inhibition of gastric carcinoma cells by IL-4, *Cancer Res.* 52 : 6059-6065, 1992
- 26) Morisaki T: Interleukin-4 regulates G1 cell cycle progression in gastric carcinoma cells. *Cancer Res.* 54 : 1113-1118, 1994
- 27) Mule JJ: IL4 (BSF-1) can mediate the induction of lymphokine activated killer cell activity directed against fresh tumor cells. *J. Exp. Med.*, 166 : 792-797, 1987
- 28) Mule JJ: IL4 regulation of murine lymphokine activated killer activity in vitro effect on the IL2 induced expansion cytotoxicity and phenotype of lymphokine activated killer effects. *J. Immunol.*, 142 : 726-733, 1989
- 29) Nishioka Y: Down regulation by interleukin-4 of activation of human alveolar macrophage to the tumoricidal state. *Cancer. Res.*, 51 (20) : 5526-5531, 1991
- 30) Okabe M: Inhibitory effect of interleukin-4 on the in vitro growth of Ph1-positive acute lymphoblastic leukemia cells, *Blood*, 78 (6) : 1574-1580, 1991
- 31) Pekarek LA: Footprinting of individual tumors and their variants by constitutive cytokine expression patterns., *Cancer Res.* 53 : 1978-1981, 1993
- 32) Pericle F: An efficient Th2 type memory follows CD8+lymphocyte driven and eosinophil mediated rejection of a spontaneous mouse mammary adenocarcinoma engineered to release IL-4, *J. Immunol.* 153 : 5659-5673, 1994
- 33) Pfeifer JD: BSF-1 (IL4) is sufficient for the proliferation and differentiation of lectin stimulated cytolytic T lymphocyte precursors. *J. Exp. Med.*, 166 : 1464-1470, 1987
- 34) Prendiville J: Recombinant human interleukin-4 administered by the intravenous and subcutaneous routes in patients with advanced cancer. A phase I toxicity study and pharmacokinetic analysis, *Eur. J. Cancer*, 294 (12) : 1700-1707, 1993
- 35) Taylor CW: Effect of IL4 on the in vitro growth of human lymphoid and plasma cell neoplasmas. *Blood*, 75 (5) : 1114-1118, 1990
- 36) Tepper RI: Murine IL-4 displays potent anti-tumor activity in vivo, *Cell*, 57 : 503-512, 1989

- 37) Tepper RI: Experimental and clinical studies of cytokine gene modified tumor cells, Hum. Gene. Therapy, 5: 153-164, 1994
- 38) Tepper RI: An eosinophil dependent mechanism for the antitumor effect of IL-4., Science 257: 548-551, 1992
- 39) Tepper RI: The eosinophil mediated antitumor activity of interleukin-4, J. Allergy. Clin. Immunol., 94: 1225-1231, 1994
- 40) te Velde AA: IL-4 inhibits secretion of IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , and IL-6 by human monocytes., Blood, 76 (7): 1392-1397, 1990
- 41) Toi M: Inhibition of colon and breast carcinoma cell growth by IL4. Cancer Res. 52: 275-279, 1992
- 42) Topp MS: Recombinant human interleukin-4 inhibits growth of some human lung tumor cell line in vitro and in vivo. Blood, 82 (9): 2837-2844, 1993
- 43) Tungekar MF: IL-4 receptor expression on human lung tumor and normal lung, Cancer Res, 51: 261-264, 1991
- 44) van Kooten C: Interleukin-4 inhibits both paracrine and autocrine tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced proliferation of B chronic lymphocytic leukemia cells, Blood, 80 (5): 1299-1306, 1992
- 45) Yu J S: Treatment of glioma by engineered Interleukin-4 secreting cells, Cancer. Res., 53: 3125-3128, 1993