

第11回 腫瘍免疫・免疫系の制御

<腫瘍免疫>

- ・**悪性腫瘍(malignant tumor)**…細胞の異常増殖を来す疾患で、**癌(cancer)**と同義。栄養のある限り増殖し続け、周辺組織を破壊し、他臓器に**転移(metastasis)**することもあり、処置が不十分だと死に至る。癌は遺伝的要因のほかに、化学物質(発癌物質)、ウイルス感染、放射線や紫外線等の環境要因も原因となり、これらの要因が複合して発生・進展すると考えられている。
- ・**白血病(leukemia)**…骨髄中の造血系細胞に由来する悪性腫瘍。骨髄で白血病細胞が増殖するため、造血が障害され貧血、正常白血球の減少による易感染性、血小板減少による出血傾向のほか、白血病細胞が他臓器に浸潤すればその臓器に関連する症状も生じる(例:肝臓→黄疸)。白血病は、白血球の系列により**骨髄性白血病(myelocytic leukemia)**と**リンパ性白血病(lymphatic leukemia)**に大別され、それぞれ急性型(未熟な芽球が増加)と慢性型(成熟細胞ないし各種分化段階の腫瘍細胞が増加)に分類される。さらに、細胞表面抗原(CD分類)により白血病細胞がどの系列・分化段階にあるかを調べ、病型分類がなされる。
- ・**悪性リンパ腫(malignant lymphoma)**…末梢リンパ組織に由来する悪性腫瘍。形態学的には**ホジキンリンパ腫**(遺伝子再編成に障害を来したB細胞由来の巨細胞が認められる)と、それ以外の**非ホジキンリンパ腫**に大別され、さらに、細胞表面抗原によりT細胞性リンパ腫とB細胞性リンパ腫に区別される。
- ・**骨髄腫(myeloma)**…抗体を産生する形質細胞に由来し、形質細胞腫ともよばれる。IgGやIgA産生細胞が腫瘍化するため、モノクローナル抗体(M蛋白)が出現する。骨髄で発生し、隣接する骨を溶解するため骨折・疼痛で見つかることが多い。
- ・**癌遺伝子(oncogene)**…癌遺伝子の多くは、細胞の増殖や機能を調節する蛋白をコードする遺伝子であり、その発現が異常に上昇したり、あるいは癌抑制遺伝子の変異(異常)が蓄積することによって細胞は癌化する。癌を誘発する遺伝子は**癌原遺伝子**とよばれ、膀胱癌などを引き起こすras、バーキットリンパ腫と関係が深いc-mycなどが有名である。一方、**癌抑制遺伝子**は、その発現が低下すると発癌を誘発するもので、紫外線による遺伝子変異を修復するp53などが有名である。
- ・**腫瘍関連抗原・癌関連抗原(tumor-associated antigen:TAA)**…細胞の癌化に伴って発現が増強される抗原の総称。TAAは、従来はウサギなどの異種動物に腫瘍細胞を免疫して得られる血清(抗血清)や患者血清中の抗体(ポリクローナル抗体)を用いて抗原解析がなされてきた。現在では、より抗原特異性の高いモノクローナル抗体が作製され、抗原解析のみならず、抗体に放射性同位体(radioisotope)を標識して患者に静脈注入して腫瘍の局在を画像診断したり、抗癌剤や毒素との結合物を体内に注入して腫瘍を縮小させる治療(ミサイル療法)に応用されている。腫瘍関連抗原に特異的に反応する細胞傷害性T細胞を採取するには、腫瘍組織を採取してIL-2とともに培養し、腫瘍内浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte:TIL)の中から特異的に細胞傷害活性を示すクローンを選択する。
- ・**腫瘍関連抗原としてのウイルス**…バーキットリンパ腫を起こすEBウイルス(Epstein-Barr virus:EBV)、子宮頸癌を起こすヒト乳頭腫ウイルス(Human papilloma virus:HPV)、成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia:ATL)を起こすウイルス(human T-cell leukemia virus 1:HTLV-1)などの感染は、発癌に密接に関与する。
- ・**腫瘍マーカー(tumor marker)**…癌細胞に高発現し、血中に放出される物質の濃度を測定することにより、癌の診断および治療の経過観察に使用される検査指標。消化器癌などでのCEA、肝臓癌での α フェトプロテインが代表的。
- ・**癌胎児性抗原(carcinoembryonic antigen:CEA)**…胎児期に産生されるが成人ではほとんど産生されず、癌発生に伴い再び産生され始める物質。消化器癌、肺癌、乳癌等の腫瘍マーカーとして重要。
- ・ **α フェトプロテイン(α -fetoprotein:AFP)**…血清電気泳動で α グロブリン領域に移動度を示す胎児性蛋白という意味で命名された糖蛋白。現在では正常個体でも少量産生されていることが明らかになっている。肝細胞癌、肝芽腫で陽性となり、その診断、経過観察、予後判定などに有用。
- ・**腫瘍免疫のエフェクター(effector)**…内因性の癌抗原はMHCクラスIに結合して細胞表面に発現されるが、これをCD8陽性の細胞傷害性T細胞(Tc細胞・CTL)が認識し、癌細胞を傷害する。Tc細胞が分化・増殖し機能する上で、CD4陽性のヘルパーT細胞によるサイトカイン産生も不可欠であり、これは癌細胞や

抗原提示細胞の MHC 発現を増強し、マクロファージも活性化する。一方、MHC クラス I の発現が低下した一部の癌細胞に対しては、NK 細胞、NKT 細胞が細胞傷害活性を発揮する。NK 細胞やマクロファージは非特異的に癌細胞を傷害するが、特異抗体が存在すれば Fc 受容体を仲介して抗体依存性細胞傷害 (ADCC) も起こす。

- ・**癌の免疫回避 (immunological escape)**…癌細胞は、抗原欠失変異、免疫抑制物質 (TGF- β) の産生、MHC クラス I 発現低下による細胞傷害性 T 細胞からの回避、遊離抗原による制御性 T 細胞 (免疫寛容) の誘導など、腫瘍免疫からエスケープする機構をもつ。実際に癌患者 (担癌宿主) では、B 細胞機能低下は少ないが、遅延型過敏反応、同種移植免疫、T 細胞幼弱化反応などの T 細胞機能 (細胞性免疫) の低下が顕著になる。
- ・**癌の治療**…手術による摘出、抗癌剤による化学療法、放射線療法、各種免疫療法などがあり、白血病に対しては骨髄移植が行われているが、進行癌の治療は困難であり、早期発見・早期治療が重要である。

<免疫系の制御>

- ・**受動免疫 (passive immunity)**…生まれながらにもっている自然免疫ないし他個体から免疫能をもらい受ける免疫のこと。例えば破傷風の患者に、その毒素に対する抗体を多量に含有するヒト免疫グロブリンを注射すると、その患者は受動免疫され、毒素を抗体で中和でき、治癒に向かう。また、他個体の感作リンパ球を移入する養子免疫も受動免疫に含まれる。
- ・**免疫グロブリン製剤**…多数の健常人血清を集めて IgG 分画を精製・濃縮したもの。重症感染症の患者に静脈注射すると、少量ながら含まれる病原微生物に対する特異抗体が感染防御能を発現する。ある特定の病原体に対して高い抗体価を示す血清から IgG 分画を得る場合もある。また近年では、自己免疫疾患の治療にも応用されており、Ig の大量投与により自己抗体の産生が抑制され、症状が軽減する治療 (免疫グロブリン大量療法 intravenous immunoglobulin therapy: IVIG therapy) がある。
- ・**免疫賦活薬 (immunopotentiator) / 生体応答修飾薬 (biological response modifier: BRM)**…正常または低下している免疫能に対して非特異的に免疫を維持あるいは活性化する物質。抗腫瘍免疫、感染防御免疫の賦活を目的として使用され、キラー T 細胞、NK 細胞などの抗腫瘍作用を持つリンパ球を活性化したり、マクロファージを活性化する。BCG や溶レン菌などの菌体や成分が利用されるほか、植物多糖、サイトカイン、モノクローナル抗体などを用いて、感染や免疫、造血障害などに対する効果が検討されている。
- ・**能動免疫 (active immunity)**…抗原を接種し、特異的免疫応答 (抗体産生・細胞性免疫) を誘導すること。抗血清や感作リンパ球の移入による「受動免疫」に対比して用いられる用語。ワクチンによる予防接種は、能動免疫による感染防御を目的としており、実際の感染に際して十分な二次免疫応答が得られるように予防接種の種類、量、回数、投与経路などが工夫されている。
- ・**ワクチン (vaccine)**…病原体が初感染すると特異的な免疫応答が生じるが、同様に特異免疫を獲得させる目的で用いる抗原物質。ワクチンの免疫原としては、弱毒化した生きたままの微生物 (**生ワクチン**)、死んだ微生物 (**不活化ワクチン**)、微生物の構成成分または毒素、遺伝子工学的に作製された産物 (DNA 組換えワクチン) などがあり、さらに合成ペプチドを用いる方法、遺伝子を直接体内に投与する方法 (DNA 免疫法) などを利用して種々のワクチンが開発されている。
- ・**ペプチド抗原を用いるワクチン**…副作用が少なく免疫原性の高いワクチンを作製するために、ウイルス、腫瘍抗原等のアミノ酸配列が既知の場合にエピトープ (抗原決定基) になりうるペプチドを合成し使用する。抗体が中心的なエフェクターの場合、抗体のエピトープとヘルパー T 細胞のエピトープを同時に投与して、Th2 細胞を活性化するようにする。細胞性免疫が主体の場合は、Tc 細胞 (CTL) のエピトープと Th 細胞のエピトープを同時に投与する。一方、自己免疫疾患では、CD4 陽性 Th1 細胞が標的臓器を傷害することが多く、この傷害性をペプチド抗原で阻害する治療法が試みられている。
- ・**粘膜ワクチン**…注射によって全身性の特異的免疫応答を誘導するワクチンは、粘膜面には免疫反応を誘導しないので、経口、経鼻経路で抗原特異的免疫応答を誘導する。経口的に抗原を投与すると、粘膜のみならず、注射で免疫したときと同様に全身性の免疫応答も誘導できる。経口ワクチンの実用化には、抗体産生を促進するアジュバントが不可欠であり、最近様々な物質で粘膜免疫を非特異的に高める作用が明らかにされた。例えば、コレラ菌の産生するコレラ毒素をワクチンに併用すると、当該ワクチンに対する IgA を主体とした粘膜特異免疫と血清 IgG を主体とした全身性の特異免疫が高まることがわかっている。