

【第79回生涯教育講座】

免疫学に関する新たなパラダイム

はら だ まもる
原 田 守

キーワード : TLR, Treg, Th17, 癌ワクチン

はじめに

免疫システムは、生体にとって脅威となる多くの病原体から私たちを守ってくれている。さらに、防御機構としてだけでなく様々な生体反応に関与することにより個体の恒常性維持に深く関わっている。免疫学は、近年の分子生物学の進歩とともに発展し、免疫応答に関わる新たな細胞や制御機序が明らかとなった。そして、免疫学に関する定説は常に改訂され続けている。そこで、最近の研究により解明された免疫学に関する新たなパラダイムを概説する。

1. Toll-like receptor (TLR)

病原微生物が生体内に侵入すると、時間的に連続した感染防御機構が作動する。感染後数時間以内に、補体やレクチンなどの液性因子や好中球やマクロファージなどの細胞による自然免疫による防御が開始し、感染数日後からは、クローン増殖後に働くTリンパ球およびBリンパ球(IgG抗体)による適応免疫が作動し始める。両者の時間的ギャップを埋めるのは、感染数時間後から誘導されるnatural killer (NK) 細胞, NKT細胞, $\gamma\delta$

型T細胞などによる早期誘導反応であり、自然免疫と適応免疫との橋渡しの役割を担っている。そして、生体内で適応免疫の誘導に必須な役割を担っているのが専門的抗原提示細胞の一つである樹状細胞であり、病原微生物由来抗原をT細胞に提示することにより適応免疫を作動させる。

適応免疫が無いショウジョウバエにおける生体防御に重要な分子としてToll receptorが発見された。その後、1997年に哺乳類でのホモログであるToll-like receptor (TLR)が発見され、ファミリーとして10種類報告されている¹⁾。TLRは、基本的にはマクロファージや樹状細胞が発現しており、病原体特有の構成成分をパターンとして認識し(図1a)、自然免疫系の活性化とそれに続く適応免疫応答の活性化につなげている。T細胞や抗体は抗原の一部を厳密な特異性をもって認識するが、マクロファージや樹状細胞による認識は非特異的なものと考えられてきた。しかし、TLRの発見により、マクロファージや樹状細胞も病原体特有の分子構造や遺伝子をパターンとしてレセプターにより認識することが判明した。代表的なTLRによる微生物構成成分の認識の概略を図1bに示す。TLR3は、ウイルス感染時に生じる2本鎖RNAを認識する。TLR4は、大腸菌などのグラム陰性菌の細菌構成成分であるリポ多糖体(LPS)を認識する。また、微生物のゲノム

Mamoru HARADA

島根大学医学部微生物・免疫学講座(免疫学)

連絡先: 〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

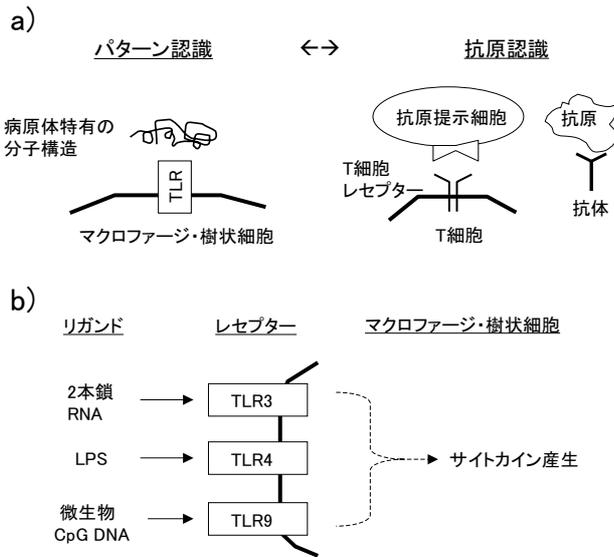


図1 Toll様レセプターについて

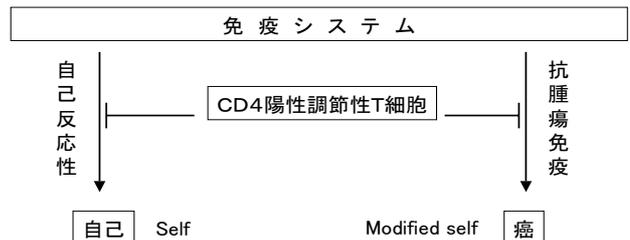
DNA には、哺乳動物には存在しないメチル化を受けていない CpG 配列と呼ばれる微生物特有の DNA 配列が存在しているが、TLR9 は、病原菌の CpG DNA を認識する。その結果、細胞内にシグナルが伝わり、サイトカインが産生される。T細胞や抗体は、抗原エпитープやペプチドを精密に‘顕微鏡’的に認識するが、TLRによる病原体由来の構造や遺伝子のパターン認識は‘望遠鏡’的と言える。そして、生体内で免疫応答が誘導される場合に重要なことは、マクロファージや樹状細胞の TLR による認識がその後の適応免疫の誘導に必須だということである。生体内に病原体が進入した場合、TLR という望遠鏡で大まかに自己か非自己かを区別し、非自己と判断した場合には、厳密で強力な適応免疫の誘導を起こすということである。

2. 調節性 CD4 陽性 T 細胞

生体内に免疫応答を抑制する T 細胞が存在することは以前から観察されていた。しかし、それらを区別できる特異的のマーカが無かったために、

この細胞の存在は長い間忘れ去られていた。しかし、1990年代、坂口らが、CD25 分子を発現した CD4 陽性 T 細胞が、自己免疫疾患を抑制する調節性 T 細胞 (Treg: regulatory T 細胞と呼ばれる) であることを明らかにし、免疫反応が関与する多くの病態にこの細胞が関わっていることが明らかになった²⁾。調節性 CD4 陽性 T 細胞は、正常マウスでもこの細胞群を除去することにより自己免疫を発症することから、自己免疫の発症抑制に深く関わっている。これとは対照的に、担癌生体内ではこの細胞群が増加することにより癌反応性 T 細胞の免疫応答を抑制していることが報告されている。CD25 分子は、T 細胞増殖因子である IL-2 が結合する IL-2 レセプター複合体の一部を構成する IL-2Ra 鎖のことであり、調節性 CD4 陽性 T 細胞は、弱い自己反応性を有していると考えられている。T 細胞の分化する場である胸腺で調節性 CD4 陽性 T 細胞が誘導され、末梢組織リンパ組織に出て行った後に、持続的に弱い自己反応性を維持しながら CD25 分子の発現を維持していると考えられる。一方、調節性 CD4 陽性 T 細胞は抗癌免疫応答を抑制している。すべての癌細胞は自己細胞 (self) から生じた modified self であることを考えると、調節性 CD4 陽性 T 細胞は、癌細胞に対する免疫応答を自己反応性と誤解して抑制しているとも考えることもできる (図2)。正常状態での自己反応性の制御は、調節性 CD

図2 自己反応性と抗腫瘍免疫の関係



4 陽性T細胞以外にも、抑制性シグナルを伝えるCTLA4 やPD-1 などの分子によっても担われている。本来、大部分の自己反応性T細胞は胸腺での分化過程で除去されると考えられているが、実は、健常人においても末梢血中の数%は自己反応性T細胞と言われている。健常状態が保たれているのは、自己免疫を起こす細胞が存在しないのではなく、それを制御する細胞が存在するからである。

3. Th17細胞

適応免疫は、細胞性免疫を担うT細胞と液性免疫（抗体産生）を担うB細胞からなっているが、適応免疫全体の指揮を執るのは、CD4 陽性ヘルパーT細胞（Th: helper T）である。CD4 陽性ヘルパーT細胞は、産生するサイトカインのパターンにより細胞性免疫を誘導するTh1タイプと抗体産生を誘導するTh2タイプに大別され、これら2つのタイプのヘルパーT細胞がお互いに制御し合っていると考えられてきた。そして、免疫反応の関与が示唆される多くの疾患がTh1とTh2のバランスにより説明されてきた。例えば、ツベルクリン反応はTh1タイプの反応の結果であり、Th2タイプの反応が優位になるとアレルギー

ギー反応が生じやすいなどである。特に、T細胞が関わる自己免疫疾患、具体的には、関節リウマチや炎症性腸管疾患、自己免疫性脳脊髄炎などでは、IFN- γ を産生するTh1タイプのT細胞が中心になると考えられていた。しかし、動物疾患モデルを用いた研究では、この考えでは説明できない現象が観察されていた。すなわち、IFN- γ の遺伝子を欠損したマウスでもT細胞による自己免疫疾患が生じるし、自己免疫疾患を生じているマウスにIFN- γ を投与すると、Th1・Th2バランスの理論では症状の悪化が予想されるにも関わらず、症状が改善するなどの結果が観察された。そのような状況下、IL-17という炎症性サイトカインを産生するヘルパーT細胞が自己免疫疾患に伴う組織傷害に深く関わっていることが明らかにされた³⁾。そして、IL-17を産生するヘルパーT細胞はTh17と分類された。その後、最近の免疫学研究のトピックの一つとなり、精力的な研究が進められている。Th17が誘導される場合、マクロファージや樹状細胞からのサイトカインIL-23とともに、生体内で広く産生されるIL-6とTGF- β が重要であることが判明した。Th1, Th2, TregとTh17の機能分化を図3に示す。マウスの実験系では、IFN- γ の存在下ではTh1が、IL-4の存

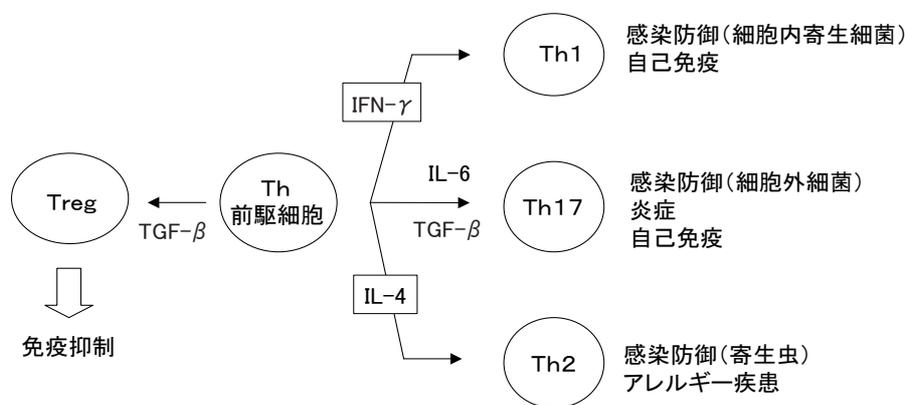


図3 CD4 陽性T細胞の機能分化

在下では Th2 が、IL-6 と TGF- β の存在下では Th17 が誘導される。TGF- β の存在下では上述した Treg が誘導される。非炎症 (定常) 状態では、TGF- β により Treg が誘導され免疫応答が抑制的に制御されているが、一旦炎症が生じると IL-6 が産生され、TGF- β と共同して Th17 が誘導されることとなる。

4. 癌抗原特異的免疫療法

癌に対する免疫応答の標的抗原 (癌抗原) が本当に存在するのかが長年問われてきた。しかし、1991年、ブーンらによって、ヒトメラノーマ特異的細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞 (CTL, cytotoxic T lymphocyte) に認識される抗原をコードする MAGE 遺伝子が単離されて初めて、T 細胞に認識されるヒト癌抗原の存在が遺伝子レベルで実証された⁴⁾。その後、ヒト白血球抗原 (HLA: human leukocyte antigen) 拘束性癌細胞反応性 CTL に認識される癌関連抗原と抗原由来ペプチドが多数同定された。表 1 に今までに同定された癌抗原の代表例を示す。第 1 のグループは、MAGE や NY-ESO-1 抗原など、癌細胞と精巣に発現する癌・精巣抗原である。精巣には HLA クラス I 分子が発現していないので、HLA 拘束性癌・精巣抗原特異的 CTL は、癌特異的に反応性を示すと見なすことができる。第 2 のグループは、メラノサイト分化抗原や前立腺関連抗原など、特定の正常組織・臓器に限局する抗原である。メラノーマに発現する MART-1 と gp100 抗原や、前立腺関連抗原である PSA や PSMA などである。前立腺癌のために前立腺全摘出術を受けた患者では、前立腺関連抗原特異的反応は、前立腺癌特異的反応と見なすことができる。第 3 のグループは、正常細胞にもある程度発現するが癌

表 1 ヒト癌抗原の分類

種類	例
癌・精巣抗原	MAGE, NY-ESO-1
分化抗原	メラノサイト分化抗原 (MART1, gp100) 前立腺関連抗原 (PSA, PSMA)
多種類の癌に高発現する抗原	p53, HER2/neu, SART
ウイルス抗原	EBウイルス (B細胞リンパ腫、鼻咽頭癌) HPV (子宮頸癌)、HTLV1 (ATL)
胎児性抗原	CEA, AFP
変異抗原	アミノ酸の変異を伴う遺伝子変異

細胞に高発現する抗原であり、p53 や HER2/neu や SART 抗原などである。p53 は、代表的な癌抑制遺伝子であるが、癌化により p53 の分解の低下や分布の異常などが生じ、癌細胞内で p53 蛋白が高発現することが知られている。これらの抗原特異的 CTL は、正常細胞に対しては細胞傷害性を示さないことから、CTL に認識される抗原発現の閾値が正常細胞と癌細胞との間にあると考えられ、有効な標的抗原と考えられている。第 4 のグループは、ウイルス関連抗原である。B 細胞リンパ腫や鼻咽頭癌では Epstein Barr (EB) ウイルスが、子宮頸癌では特定のヒトパピローマウイルスが、成人 T 細胞白血病 (ATL) では HTLV1 が感染しており、外来抗原であるウイルス抗原が CTL の標的分子に成ることが知られている。第 5 のグループは、臨床で腫瘍マーカーとして広く応用されている CEA や AFP などの胎児性抗原である。第 6 のグループは、個別の癌に生じた遺伝子の変異に基づく変異抗原であり、個々の患者で異なる。

癌特異的 CTL が癌抗原ペプチドを認識する機序を示す (図 4)。癌特異的 CD8 陽性 CTL は、HLA クラス I 分子と結合した抗原由来の 9-10

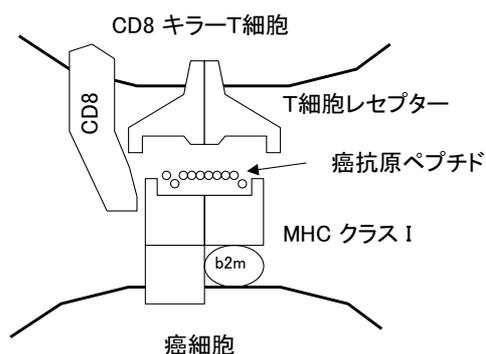


図4 癌反応性 CD8 キラーT細胞による
癌抗原ペプチドの認識

個のペプチドをT細胞レセプターが認識する。これらの事実に基づいて、癌特異的免疫療法の臨床試験が国内外で実施されている。HLA クラス I 拘束性癌特異的 CTL の利用や誘導を目的とした癌免疫療法は、2つに大別される。1つは、癌抗原や癌抗原ペプチドを癌患者にワクチンすることにより、癌患者内に HLA クラス I 拘束性癌細胞反応性 CTL を誘導する能動的免疫療法である。

種々の上皮性癌に対して、HLA クラス I 分子結合性癌抗原ペプチドと不完全アジュバントを用いた癌ワクチン療法が実施され、一部の癌種では臨床効果が認められている。ペプチド以外にも、癌抗原蛋白、癌抗原をコードする遺伝子、腫瘍分解物や樹状細胞を利用した癌ワクチン療法も実施されている。一方、試験管内で増殖させた癌細胞特異的T細胞を癌患者に移入する受動的養子免疫療法も実施されている。

おわりに

上述した免疫学に関する新たなパラダイムはすでに定説となっており、免疫学分野の研究では無視することはできない。免疫学のトピックは移り変わりが激しく、いつも新たな知見を追いかけると言えなくも無いが、免疫学研究者の先進の気性が免疫学研究の推進力なのかもしれない。

文 献

- 1) Akira S, et al., Toll-like receptor signaling. *Nature Rev. Immunol.*, 4: 499-511, 2004.
- 2) Sakaguchi S, et al., Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol. Rev.*, 212: 8-27, 2006.
- 3) Bettelli E, et al., TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nature Immunol.*, 8: 345-350, 2007.
- 4) Bruggen van der P, et al., A gene encoding an antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254: 1643-1647, 1991.