

【第97回生涯教育講座】

がんに対する免疫応答と免疫療法

はら だ まもる
原 田 守

キーワード：がん免疫，免疫療法，がんワクチン療法，抗体療法

はじめに

免疫システムは、生体にとって脅威となる病原体から私たちを守ってくれるだけでなく、生体内に生じたがんを排除できる能力も持っている。しかし、がんは、免疫監視をすり抜けて増殖したものであり、免疫力を増強してがんを排除することはたやすいことではない。私が大学院生だった頃は、「がん抗原やがんに対する免疫監視というのは本当に存在しているの？」という質問を受けることもあったが、現在では、多数のがん抗原が同定され、がんに対する免疫監視の存在も認知されたと言っていいであろう。ここでは、がんに対する免疫応答の全体像と最近のがん免疫療法を概説するとともに、がんに対する免疫応答の新たな意義を紹介したい。

1 がんに対する免疫応答

がんに対する免疫応答は、免疫原性（免疫応答を誘導できる強さ）が違うだけで、基本的にはウイルス感染時に生じるものと同じである（図1）。がんが発生すると、NK細胞、マクロファージなどの自然免疫を担う細胞が反応する。少し遅れて、

$\gamma\delta$ 型T細胞受容体を有した $\gamma\delta$ T細胞やT細胞受容体を有したNK細胞であるNKT細胞などが関与してくる。両細胞は、獲得免疫を担う $\alpha\beta$ 型T細胞受容体を有する通常のT細胞ほどの多様な反応性を有しないが、早期誘導反応を担っている。これらの自然免疫・早期誘導反応を担う細胞により一部のがん細胞が壊れ、がん抗原が放出されると、それを取り込んだ樹状細胞（DC: dendritic cells）が局所リンパ節に移動する。そして、局所リンパ節において樹状細胞は、がん抗原由来の長い（アミノ酸にして15～30個）ペプチドをヒト白血球抗原（HLA: human leukocyte antigen）クラスII分子と共にCD4陽性ヘルパーT細胞に抗原提示すると、CD4陽性ヘルパーT細胞が活性化され、interleukin(IL)-2やinterferon(IFN)- γ などのサイトカインを産生する。そして、活性化されたCD4陽性ヘルパーT細胞は、逆に樹状細胞を活性化し、がん抗原由来の短い（アミノ酸にして9～10個）ペプチドをHLAクラスII分子と共に提示した樹状細胞は、がん抗原を認識するCD8陽性キラーT細胞を活性化する。一方、CD4陽性ヘルパーT細胞により産生されるIL-4、IL-5、IL-6などのサイトカインにより、がん抗原を認識する抗体を産生するB細胞が活性化され、がん抗原を認識する抗体、特に、IgGタイプの抗体産生が促進される。そして、7日目頃には典

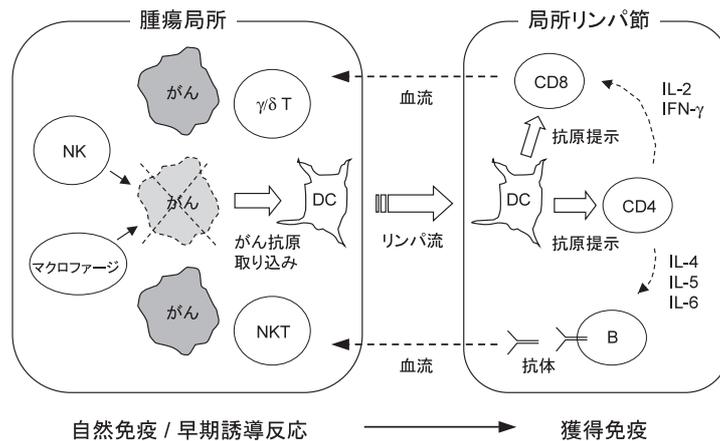


図1 がんに対する免疫応答の全体像

典型的な獲得免疫が成立する。がんに対するこのような連続的免疫応答の流れの中で重要な役割を果たすのが樹状細胞である。昨年の医学生理学分野のノーベル賞は、自然免疫分野の研究の発展に貢献した3人の研究者が受賞した。2人は、樹状細胞やマクロファージに発現する自然免疫アジュバント受容体である toll 様受容体に関する研究者であり、もう1人は、樹状細胞を発見し、この細胞の免疫応答誘導における役割を明らかにしたスタインマン博士である¹⁾。博士は、膵がんを発症後、自分が発見した樹状細胞を用いた抗がんワクチン療法を受けていたことをご存知の先生も多いと思う。

2 がん抗原

がんに対する免疫応答の標的抗原(がん抗原)が本当に存在するのかが長年問われてきた。しかし、1991年、ヒトメラノーマ特異的 CD8 陽性キラー T 細胞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²⁾。その後、HLA 拘束性がん反応性 CD8 陽性キラー T 細胞に認識されるがん関連抗原と抗

原由来ペプチドが多数同定された。代表的ながん抗原の一つは、MAGE 抗原など、がん細胞と精巢のみに発現するがん・精巢抗原である。精巢には HLA クラス II 分子が発現していないので、HLA 拘束性がん・精巢抗原特異的 CD8 陽性キラー T 細胞は、がん特異的と見なすことができる。次は、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り前立腺癌のマーカーに使われている PSA などである。前立腺関連抗原に関しては、前立腺がん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、前立腺がん特異的反応と見なすことができる。他には、正常細胞にもある程度発現するが、がん細胞に高発現する抗原で p53 や HER2/neu などである。P53 は代表的ながん抑制蛋白であるが、がん化による p53 の分解の低下や分布の異常などによりがん細胞内で P53 蛋白が蓄積することが知られている。さらに、ウイルス関連抗原もがん抗原とみなすことができる。B 細胞リンパ腫や鼻咽頭がんでは EB ウイルスが、子宮頸がん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

では HTLV-1 ウイルスが感染しており、外来抗原であるウイルス抗原が CD8 陽性キラー T 細胞の標的抗原になる。臨床で腫瘍マーカーとして広く応用されている CEA や AFP などの胎児性抗原もがん抗原として利用できる。

3 細胞性免疫に基づく免疫療法

免疫監視をすり抜けて増殖したがんに対しては、がん特異的キラー T 細胞が最も強力な効果細胞となる。がん特異的 T 細胞を利用する免疫療法としては、体外で増やした免疫細胞をがん患者に移入する受動的養子免疫療法と、がん抗原や抗原ペプチド、さらに、がん抗原をコードする遺伝子を単独または樹状細胞と併用してワクチンを行い、がん患者の体内でがん反応性 CD8 陽性キラー T 細胞を誘導する能動のがんワクチン療法に大別される。受動的養子免疫療法の最大の問題は、移入するリンパ球を如何に準備するかである。個々の患者で、がん反応性 T 細胞を準備するのは困難であるが、最近、がん反応性 T 細胞の $\alpha\beta$ 型 T 細胞受容体をコードする遺伝子を、非特異的に活性化した T 細胞に移入する方法が開発された³⁾。 $\alpha\beta$ 型 T 細胞以外の細胞を移入する方法として、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞や NKT 細胞を移入する免疫療法が本邦でも試みられている^{4,5)}。これらの細胞に関しては、試験管内で効率的に増殖させる方法が確立しており、移入に必要な細胞数を比較的容易に準備できる。一方、本邦では、能動のがんワクチン療法が積極的に行われている。その中で、HLA クラス II 分子に結合するがん抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法では、日本人に多い HLA-A24 や HLA-A2 タイプの HLA クラス II アレルを有したがん患者にワクチン療法が実施されている。長いペプチドやがん抗原蛋白をワクチンする場合に

は、HLA クラス II のアレルタイプを考慮することなくがんワクチン療法が可能である。

4 抗体に基づく免疫療法

抗体を用いた免疫療法は、分子標的療法に分類されることが多い。ハーセプチンは、ヒト乳癌などに発現する epidermal growth factor receptor (EGFR) に対するヒト型化抗体である。その作用機序としては、EGFR を介するシグナルを修飾する以外に、生体内では NK 細胞やマクロファージと協力する antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) が重要と考えられている。さらに、ハーセプチン治療後の抗がん効果に、がん細胞が壊れた後に生じるがん特異的キラー T 細胞の関与が報告されている⁶⁾。また、がんの腫瘍血管に発現する vascular epidermal growth factor receptor (VEGFR) を標的にした固形がんに対する抗体療法も実施されている。さらに、HTLV-1 ウイルスの感染により生じる成人 T 細胞性白血病に対して、この白血病に発現しているケモカイン受容体である CCR4 に対する抗体療法も本邦で実施されている⁷⁾。一方で、米国ではメラノーマに対する免疫療法として抗体が治療薬として認可された。この抗体は、T 細胞の活性化にブレーキをかける CTLA-4 分子に対する阻害抗体である⁸⁾。CTLA-4 は、活性化した T 細胞に発現し、一度生じた T 細胞の活性化を終息させる役割を担っていると考えられているが、この阻害抗体を投与すると、がんに対する T 細胞免疫応答の活性化を持続させることができる。しかし、この抗体の投与により自己免疫様症状を呈することも報告されており、がんに対する免疫応答は、自己に対する免疫応答と重複することを示唆している。

抗体療法の対象となる標的抗原は、がん細胞の表面に発現している必要があるが、がん抗原の多くは細胞内抗原である。このジレンマを克服する治療モデルが報告された⁹⁾。抗がん剤によりがん細胞の一部が破壊され、細胞内がん抗原が局所に放出された後、この抗原に対する抗体を投与すると、がん抗原と抗体との複合体ががん局所に形成される。あたかも自己免疫疾患の場合と同様に、この抗原抗体複合体は炎症を生じ、樹状細胞を活性化し、抗原抗体複合体を取り込んだ樹状細胞は、効果的にがん反応性キラーT細胞を誘導する。これを参考にすれば、癌に対する抗体療法の適応を広げることができるであろう。

5 担がんに伴う免疫抑制

免疫に認識されるがん抗原の存在にかかわらず、がん患者の体内でがんは増殖してしまう。いくつかの理由が考えられる。まず、がん抗原は発現しているが、免疫応答を誘導出来る強さが不十分なために(免疫原性が弱い)、がんの増殖を許してしまうという考えである。また、がん細胞はその特徴として遺伝子が不安定で、がん抗原やCD8陽性キラーT細胞ががん細胞を認識する場合に必要なHLAクラスII分子を欠失し、この強力な効果細胞であるCD8陽性キラー細胞から逃避するという考えである。しかし、理論的には、HLAクラスII分子を欠失したがん細胞は、NK細胞に

より攻撃されると考えられている。図2に示すように、HLAクラスII分子を発現しているがん細胞はCD8陽性キラーT細胞により攻撃される一方で、HLAクラスII分子を欠失したがん細胞は、NK細胞による細胞傷害にブレーキをかける抑制性受容体を刺激できないので、NK細胞により攻撃される。理論的にはこのように相補的にがん細胞を'はさみうち'できるという理論であるが、このシステムがヒトの体内で機能しているかは証明されていない。また、よく知られているように、がん細胞は、免疫反応を抑制するような種々の抑制性サイトカインを産生したり、免疫細胞を逆にアポトーシスさせたりする分子を細胞表面に発現していることも知られている。そして、がんに対する免疫応答の抑制機序として近年最も注目されているのが、免疫抑制性細胞である。その一つは、CD4陽性の調節性T細胞(Treg: regulatory T cell)である¹⁰⁾。そして、この細胞群が、担がん生体内で増加することによりがん患者の予後が悪くなることが報告されている。Tregの本来の役割は自己に対する免疫反応を制御することであるが、この細胞群は、自己(self)から生じた修飾された自己(modified self)であるがん細胞に対する免疫応答を自己への反応(攻撃)と誤認してしまい、抑制機能を発揮していると考えられる。もう一つの免疫抑制を担う細胞が、ミエロイド系の細胞であるbone marrow-derived suppressor

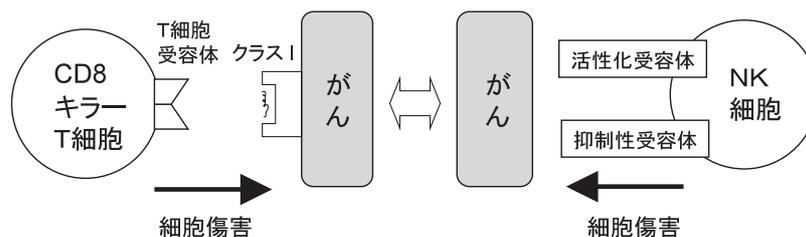


図2 がんに対するキラーT細胞とNK細胞との相補的免疫監視

cells (MDSC) である。この細胞群は、炎症が持続した場合に増加する。担がん状態は病態として慢性炎症と似ているのであろう。近年、がんに対する種々の免疫療法が施行されているが、抗がん免疫応答の効果を高めるためには、免疫抑制細胞による抑制を解除する方法を併用する必要があると考えられる。

6 がん治療における免疫応答の位置づけ

免疫療法は、第四のがん治療法として本邦でも注目されているが、見落とされがちな点は、他のがん治療による治療効果を患者の免疫応答が下支えしていることである。抗がん剤療法や放射線療法の基本原則は、患者が耐えられる最大量を

投与・照射することである。しかし、抗がん剤療法や放射線療法を実施した後の治療効果に及ぼす生体の免疫状態に関する研究によると、担がん生体の免疫状態が治療後の予後に重大な影響を及ぼすことが明らかになっている (図3)¹¹⁾。この研究が示唆しているのは、抗がん剤や放射線療法のがん細胞に対する直接的な細胞殺傷効果とは別に、これらの治療法によってがん細胞が壊れることにより誘導される二次的な (患者自身の) 炎症反応や免疫応答が治療後の経過に影響を及ぼすということである。その機序を図4に示す。抗がん剤療法や放射線療法によりがん細胞死が生じる時、本来は細胞内の粗面小胞体内に存在する calreticulin が、アポトーシスに陥ったがん細胞

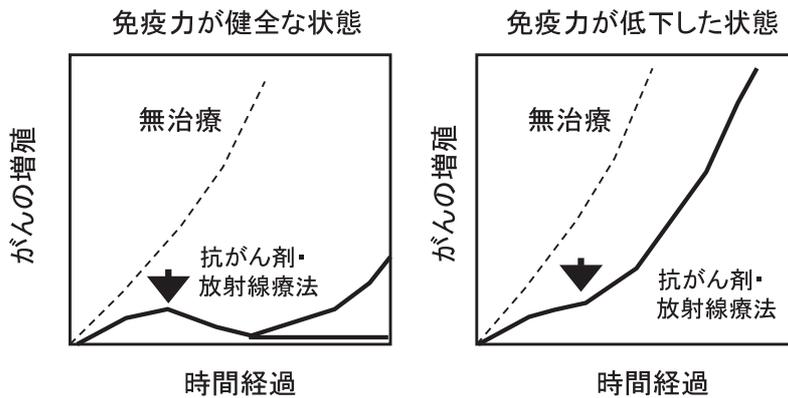


図3 担がん生体の免疫状態ががん治療後のがんの増殖に及ぼす影響

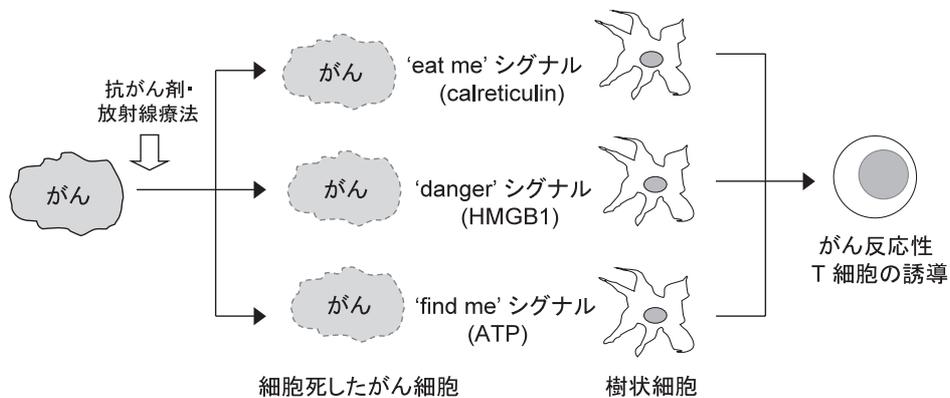


図4 がん細胞死に伴い生じる免疫応答誘導性シグナル

の細胞表面に移動すると、これを目印として樹状細胞が効率的に壊れたがん細胞を取り込む ('eat-me' シグナル)。細胞死を生じたがん細胞から HMGB1 という DNA 結合蛋白が放出され、樹状細胞を活性化する ('danger' シグナル)。壊れたがん細胞から ATP が放出され、樹状細胞上のプリン受容体に結合して、炎症を惹起することにより炎症細胞を集める ('find-me' シグナル)。これら 3 つのシグナルの結果、樹状細胞が効率的に活性化され、がん特異的 CD8 キラー T 細胞が誘導される。これらの機序は動物モデルで証明されたが、ヒト乳癌の化学療法後のリンパ節転移の研究や乳癌に対するハーセプチン抗体療法後の研究において、免疫受容体の遺伝子タイプが影響することが報告されていることから、がん患者におい

ても生じていると推察されている。

おわりに

免疫療法は、第四のがん治療法として本邦でも注目されている。がん免疫の研究に長年取り組んできた者として、有効ながん免疫療法の確立を望んでいるが、他のがん治療後の予後をサポートしていると考えられる患者自身の免疫力の役割ももっと注目すべきであると考えている。がん治療を実践している先生方が、患者の免疫力を破綻させるがん治療よりも、最初のがん治療によりがん細胞が壊れた結果、がん患者自身の '内なる' 免疫力が生じることが、結果的には、患者の QOL や予後も改善させる可能性があることを考慮してくれることを願っている。

文 献

- 1) Steinman RM, Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu. Rev. Immunol.*, 30: 1-22, 2012.
- 2) 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.
- 3) Restifo NP, et al., Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat. Rev. Immunol.*, 12: 269-281, 2012.
- 4) Kobayashi H, et al., Phase I/II study of adoptive transfer of $\gamma\delta$ T cells in combination with zoledronic acid and IL-2 to patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.*, 60: 1075-1084, 2011.
- 5) Motohashi S, et al., A phase I-II study of alpha-galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *J. Immunol.*, 182: 2492-2501, 2009.
- 6) Park S.G., The therapeutic effect of anti-HER2/neu antibody depends on both innate and adaptive immunity. *Cancer Cell*, 18:160-170, 2010.
- 7) Ishida T, et al., Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 30: 837-842, 2012.
- 8) Callahan MK, et al., Anti-CTLA-4 antibody therapy: immune monitoring during clinical development of a novel immunotherapy. *Semin. Oncol.*, 37: 473-484, 2010.
- 9) Noguchi T, et al., Intracellular tumor-associated antigens represent effective targets for passive immunotherapy. *Cancer Res.*, 72: 1672-1682, 2012.
- 10) Yamaguchi T, et al., Regulatory T cells in immune surveillance and treatment of cancer. *Semin. Cancer Biol.*, 16: 115-123, 2006.
- 11) Tesniere A, et al., Immunogenic cancer cell death: a key-lock paradigm. *Curr. Opin. Immunol.*, 20: 504-511, 2008.