

Title	癌と免疫の攻防戦 : TGF- β 高産生型上皮癌による Treg を介した癌免疫抑制機構の解明
Author(s)	茶本, 健司
Citation	癌と人. 37 P.42-P.43
Issue Date	2010-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23586
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

癌と免疫の攻防戦；TGF- β 高産生型上皮癌による Treg を介した癌免疫抑制機構の解明

茶 本 健 司*

『癌の免疫逃避機構』という言葉があります。本来、癌は免疫に認識され排除されるはずであるが、癌自身が免疫細胞の攻撃から逃避できるなんらかの術を身につけ腫瘍塊を形成するという概念です。実際、毎日のように人の体内では癌になり得る変異を起こした細胞が生まれています。そのような潜在的な癌細胞は、ほとんどが免疫に排除されていますが、その中でもある変異を獲得し、悪性度が高く免疫から逃避できる（もしくは免疫を抑制できる）細胞が癌として腫瘍を形成することになります。ウイルスが免疫から逃れるために進化するがごとく、癌細胞もまた様々な変異を繰り返し、免疫から逃れようとしているのです。腫瘍免疫の研究は、免疫という武器を用いた人知と癌の攻防戦です。そういう意味で私は、腫瘍の免疫逃避、免疫抑制機構を発見・解明し、癌を克服・治療することに大きな意義を感じています。本稿では免疫抑制機構のひとつである、免疫抑制 T 細胞

Regulatory T cell (Treg) について研究しましたので、その研究内容を紹介させていただきます。

がん患者末梢血リンパ球は健常人のそれに比べ、異常に T 細胞応答が低下しています。これは、癌の増殖と共に、宿主の免疫応答を抑制し、癌が増殖しやすい場を形成するための免疫逃避機構が作動し始めるためです。従来は、(1) 癌細胞における MHC（癌の目印）の消失、(2) 癌細胞あるいは免疫担当細胞による免疫抑制因子 (TGF- β や IL-10) の産生などが免疫逃避の主なメカニズムとして報告されてきました。しかし、最近では担癌生体における制御性 T 細胞 (Treg) や CD11c⁺Gr-1⁺ 未熟ミエロイド細胞、およびそれら由来のサプレッサーマクロファージなどによる免疫抑制が注目を浴びています。私は、扁平上皮癌担癌生体内の各リンパ組織、腫瘍における Treg の増加の様子を、foxp3 という Treg 特異的分子を指標に観察しました。すると癌の増殖と共に、Treg の数が所属リンパ

節、癌組織においてのみ増加することを見出しました。すでに、正常マウスに存在する Treg (natural occurring Treg) を抗 CD25 抗体で除去する事によって、癌の増殖は完璧に抑制されることが報告されており、私も様々な種類の癌に対して同様の実験を行ないました。すると興味深いことに、リンフォーマや繊維芽肉腫は完全に拒絶されますが、上皮癌はほとんど増殖抑制されませんでした。さらに詳細な検討の結果明らかになったのですが、上皮性腫瘍は繊維芽肉腫に比べてより強い TGF- β 産生能を有するために、担癌生体内で Treg を除去してもすぐ直後に Treg が回復してくるためであることが示されました。実際、抗 CD25 抗体すると同時に抗 TGF- β 抗体も投与すると Treg の回復を抑制でき、上皮性腫瘍も拒絶することができました。これらのことは、癌種によって Treg による免疫抑制のメカニズムが異なること示しており、ヒトではほとんどの癌が上皮性癌であるということを考えると、ヒトの癌は悪性度が高い腫瘍であることを示唆しています。人とマウスでは違いが多くあり、今後もその違いを見極

めて動物での治療モデルを構築する必要があると思います。担癌生体内では Treg 以外の重要な免疫抑制性細胞も存在することがわかっており、一つの免疫抑制機構を解明し克服しても癌を完全に抑制することが困難であることを考慮すると、今後複数の免疫抑制機構の解除を組み合わせる必要があると考えられます。

癌研究が本格的に始まってまだ半世紀程しかたっていません。癌の生き残り前述は非常に複雑でまだそのひもを解き始めたばかりだと考えています。癌による免疫逃避機構ですら癌の生き残り戦術のなかの一部分に過ぎないでしょう。今後は様々な角度から癌と生体を集学的に見つめていく必要があるのではないかと考えています。

本年度、財団法人大阪癌研究会より研究助成をいただき癌と Treg に関する研究成果を国際雑誌に発表することができました。この場をおかりして心より御礼申し上げます。

*北海道大学 遺伝子病制御研究所
平成 20 年度一般学術研究助成金交付者