



Title	HLAと癌
Author(s)	池田, 英之
Citation	癌と人. 2003, 30, p. 29-31
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23707
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

HLA と 癌

池 田 英 之*

HLAと癌との切っても切れない関係

癌といえども，もとをたどれば自己の正常細胞である。このため，自己と非自己という免疫学における基本的命題もまた癌と深く関わることになる。現在，全世界で様々な癌免疫治療が行われているが，今日の癌免疫治療は，現代免疫科学のフレームワークに対する理解を抜きにしては語ることができない。癌免疫療法は単純に，効くのか？という臨床的興味とともに，生

体内免疫系の機構解明というきわめて生命科学の根源的な問いに踏み入る。癌を切って直すことは将来もかわらぬ治療法であろうが，切っても切れない癌とHLA（MHCクラスⅠとクラスⅡ）との関係を述べてみたい。

MHCとクラスⅠと癌

CD8陽性T細胞は，生体内における細胞性免疫を担い，ウイルス感染細胞を排除することに

より感染から離脱することが知られている。上皮細胞にウイルスが感染すると、ウイルス構造蛋白が産生され、細胞内で増殖する。この蛋白が細胞内で断片消化される過程で生じた8-10個のペプチドが上皮細胞のMHCクラス I により提示され、細胞外に内なる非自己の存在を示す。このMHCクラス I -ペプチド複合体が特定のT細胞受容体を持つT細胞により認識されT細胞は活性化する。この結果、ウイルス感染細胞は傷害排除されるというのが細胞傷害に関わる細胞性免疫の分子機構である。Boon博士らは、この分子機構をメラノーマとメラノーマ反応性T細胞の関係において再構築し、T細胞の認識する抗原をクローニングすることに成功、抗原遺伝子をMAGEと名づけた。引き続き、HLA-A1に提示されるMAGEペプチドを同定し、これらの結果を踏まえて、HLA-A1陽性の転移性メラノーマ患者を主たる対象として癌免疫治療が開始されることとなった。驚いたことに、ペプチド単独の投与にもかかわらず、初期の治療においてメラノーマの退縮が報告された。これらを契機として、現在までに100を超えるクラス I に提示されるT細胞認識腫瘍抗原ペプチドが同定されている¹⁾。また、抗原ペプチド同定に根ざした様々な癌免疫療法が行われている²⁾。一方、MHCクラス I はT細胞だけではなく、NK細胞に対するアンテナ (リガンド) の役目も果たしており、このアンテナがなければNK細胞の活性化が惹き起こされる (NK細胞には抑制性受容体が存在する)。もし、癌細胞のクラス I 発現に異常が生じると免疫監視機構が適切に働かなることが直ちに予想されるのである (ウイルスや癌のエスケープ機構)。これまでに、クラス I 遺伝子、 β 2ミクログロブリン、抗原ペプチド運搬に関わる蛋白、抗原遺伝子そのもの等々、様々なレベルにおける異常が報告されている。T細胞抗原、NK受容体に関しては筆者らによる原著・総説があります。興味のある方は参考にいただければ幸いです³⁻⁵⁾。

MHCクラス II と癌

クラス II に提示されるT細胞抗原ペプチドの同定は少なく、癌腫もメラノーマに限られているといっても過言ではない。この理由として、そもそもクラス II の発現は、クラス I とは異なり、正常組織では、造血系細胞や特定の上皮に限られる。このため、クラス II を発現する癌腫も限られていると考えられる。さらに、細胞内におけるクラス II の発現機構はクラス I とは異なる。これを反映して、抗原遺伝子クローニング法もより複雑なものとなっている。クラス II とこれに結合する比較的長いペプチド複合体は、CD4陽性T細胞により認識され、液性免疫、細胞性免疫を惹起すると考えられている。われわれは扁平上皮癌のクラス II 拘束性腫瘍抗原を解析する過程で、扁平上皮癌のクラス II の発現そのものがきわめて不安定であることを経験した。腫瘍のクラス II 発現機構の解明が必要であると考え、CIITA (class- II transactivator) に着目し解析を行った。この結果、扁平上皮癌のCIITAを介したクラス II 発現機構にはプロモーター領域における methylation, histone deacetylation という epigenetic な変化が重要な役割を果たしていることを見出した (論文投稿中)。一方、扁平上皮癌とは異なる癌腫ながら、クラス II を発現しているグリオーマにおけるクラス II 発現機構は、扁平上皮癌とはまた異なっていることが示唆されており、現在さらに解析を進めている。癌免疫治療を効果的に進めていくためには、CD4陽性T細胞の認識する抗原ペプチドを介した免疫機構も必要であると私は考えている。このような抗原ペプチドの集積が次の breakthrough をもたらすのではないのでしょうか。このような基礎的仕事を進める重要性に理解を示され、一般学術研究助成を賜りました大阪癌研究会に心から感謝申し上げます。

文献

- 1) <http://www.cancerimmunity.org/peptidedatabase/Tcellepitopes.htm>.
<http://www.istitutotumori.mi.it/menurisorse/>

listing/listing.html

- 2) Ikeda, H.: Clinical trials against advanced cancers by active immunization of T-cell defined tumor antigens. Current Pharmaceutical Design. In press.
- 3) Ikeda, H., Lethe, B., Lehmann, F., et al.: Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing NK inhibitory receptor. Immunity. 6:199-208, 1997.
- 4) 池田英之, Pierre G. Coulie: HLAをリガンドとするヒトNKレセプター. “蛋白・核酸・酵素” Vol.42, No.15, 1997, p2510-2521, 共立出版社.
- 5) 池田英之: 腫瘍エスケープにおけるキラー細胞抑制性受容体の意義. “細胞工学” Vol.17, No.8, 1998, p1239-1244, 秀潤社.

*札幌医科大学医学部・病理学第一講座
平成13年度一般学術研究助成金交付者