

Title	癌・精巢抗原
Author(s)	瀧本, 将人
Citation	癌と人. 29 P.43-P.45
Issue Date	2002-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23748
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

癌・精巣抗原

瀧 本 将 人*

はじめに

古くから、免疫によって癌を治療する試みがなされてきた。また、同時に癌に特異的な抗原に関する研究が行われてきた。近年、癌抗原の分子物学的研究がすすみ、その本能が分子のレベルで明らかになりつつある。特に最近、「癌・精巣抗原」とよばれる一群の蛋白分子のcDNAがクローニングされ、またそれらが癌抗原として癌の免疫療法に有望であることが示唆され注目されている。

本文では癌抗原の中でも癌・精巣抗原についての最近の知見について簡単に述べたいと思う。

癌・精巣抗原

表1 ヒト癌抗原の分類

1) 癌・精巣抗原
2) 組織特異的分化抗原： tyrosinase, Melan/Mart-1, Pmel-17/gp100, SART-1, TRP-1/gp75
3) 突然変異に由来する抗原：cdk4, caspase8
4) Overexpressed antigens：HER-2/neu
5) ムチン
6) ウイルス抗原： E7 of HPV 16

ヒト癌抗原は表1のように分類される。これらの中には、HPVのウイルス蛋白質、ムチン、

突然変異や過剰発現により正常分子が抗原性をもったもの、組織特異的な分化抗原、癌・精巣抗原等がある。これらの分子は正常組織にも僅かに発現しており、その意味で癌特異的ではなく、癌関連抗原と呼ばれるのが妥当である。しかし、これらの中でも特に、癌・精巣抗原は後で述べる様な理由により癌に特異性が高く、もっとも注目されている。

癌・精巣抗原 (CT antigen) は名前が示すように正常では精巣のみに発現している分子であるが、癌化するとそれまで発現していなかったその他の正常組織においても発現してくるものである。1991年にT.Boonらのグループにより、悪性黒色腫に対するCD8陽性細胞傷害性T細胞 (CTL) が認識する蛋白分子としてその遺伝子がクローニングされた。これはmelanomaのantigenであることからMAGEと名付けられた (文献1)。細胞傷害性T細胞が細胞を傷害するためにはHLA class I分子と抗原分子 (の一部) との複合体が細胞傷害性T細胞により認識される必要があるが、精巣のGerm cellにはHLA class Iの発現がなく精巣は細胞傷害性T細胞による傷害を受けない。また、その他の正常細胞はHLA分子が発現していても抗原 (CT antigen) の発現が無いので、精巣と同様に細胞傷害性T細胞による傷害を受けない。ところが、癌細胞では抗原とHLAとが共に発現しているため、癌細胞表面でこれらの複合体がCTLにより認識され、癌細胞は特異的に傷害を受ける。

癌・精巣抗原の主な仲間を表2に示した。MAGEと同じく悪性黒色腫からクローニング

表2 主な癌精巣抗原

細胞傷害性T細胞が認識する抗原としてクローニングされた
MAGE, BAGE, GAGE
抗体を用いて (SEREX法) クローニングされた
HOM-MEL-40 (SSX2), SCP1, NY-ESO-1, HOM-TES-14
発現パターンを利用してクローニングされた
LAGE-1, PAGE, XAGE, BRDT, CT10

されたBAGE, GAGE, LAGE, 前立腺癌からクローニングされたPAGE-1などの他に、癌患者の血清中にある抗体を用いて蛋白発現ファージライブラリーをスクリーニング (SEREX法) してクローニングされたSCP-1, NY-ESO-1, (LAGE-1と相同性が極めて高い)、HOM-MEL-40 (SSX2) や、発現パターンを利用したり、コンピュータデータベースからスクリーニングされたPAGE-4, XAGEなどが報告されている (文献2, 3)。興味深いことに、癌・精巣抗原の多くのものはX染色体の存在することが知られている。また、生理的な本来の機能が明らかとなっているものは非常に数少なく、今後の研究の課題の一つである。

癌・精巣抗原の中には、その発現が癌の臨床病理学的所見と相関するものがあり、発現を調べることにより予後推測や治療法の選択にも有用であると期待される。

癌・精巣抗原と免疫遺伝子療法

これらの癌・精巣抗原に対する細胞傷害性T細胞を利用した治療が臨床の場での癌患者に試みられている。MarchandらはMAGE-3蛋白質の中でHLA-A1と複合体を形成し、細胞傷害性T細胞に認識される9つのアミノ酸からなるペプチドを悪性黒色腫患者に免疫した。その結果、25例の患者の中で7例に癌の退縮が認められたことを報告している (文献4)。さらに最近では、樹状細胞の強い抗原提示能に着目し、体外で癌・精巣抗原遺伝子やペプチドを取り込ませた樹状細胞や、それによって活性化した細胞傷害性T細胞を患者に戻すことが試みられている。

今後、分子生物学研究により多くの癌・精巣抗原が見い出され、DNA array法などにより、臨床におけるそれぞれの原発腫瘍においてそれらの発現が同定されれば、患者の個々の癌に応じた最適の癌抗原ペプチド (あるいは複数のペプチドを組み合わせたもの) が癌の免疫遺伝子療法に用いられる日が来るのも遠くないと思われる。

おわりに

免疫の力によって癌を治そうとする試みは長

い歴史を持っている。一時は、腫瘍免疫に対して悲観する時代もあった。しかし、本文で紹介した癌・精巢抗原に対する細胞傷害性T細胞を用いる治療法に展望が開けつつあることや、乳癌や造血器腫瘍に対するモノクローナル抗体療法が有望であることが示されてきている。このように、近年の分子生物学の進歩に伴って、再び癌の免疫療法が注目されている。今後さらに、癌・精巢抗原とその遺伝子を用いたより有効な治療方法が開発されると期待される。

文献

1. Van der Bruggen, P et al. (1991) A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T

lymphocytes on a human melanoma. *Science*, 254 : 1643-7.

2. Boon T et al. (1997) Tumor antigens recognized by T cells. *Immunol Today*, 18 : 267-8.
3. Chen Y-T & Old LJ (1999) Cancer-Testis Antigens: Targets for Cancer Immunotherapy. *The Cancer J. from Scientific American*, 16-7.
4. Marchand, M., et al. Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int. J. Cancer*, 80 : 219-30, 1999.

*北海道大学遺伝子病制御研究所 平成12年度一般学術研究助成金交付者