

Title	癌に対する免疫療法のリアリティ
Author(s)	西村, 泰治
Citation	癌と人. 1996, 23, p. 52-54
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23921
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

癌に対する免疫療法のリアリティ

西村 泰 治*

私達のからだに、外部から侵入してくる微生物をはじめとする異物を排除するシステムとして、免疫系が発達しています。この免疫系が一部の特定の癌細胞の排除にも関わっていることが、最近の研究で明らかになってきました。われわれの研究室でも、免疫系が癌細胞のどういう特徴をみきわめて、これを攻撃するのかについて研究をおこなっています。そこで免疫系による癌細胞の排除の機序ならびに臨床応用への夢について、ご紹介いたします。

1. 免疫系とは

ハシカやオタフクカゼに一度かかると、ふつうは二度とおなじ病気にはかからないことは、皆さんもよくご存じだと思います。これらの病気は、ヒトにウイルスが感染してヒトのからだを構成する細胞に悪影響をおよぼすために起こります。われわれのからだに備わっている免疫系は、このように外部からからだに侵入してくるウイルス、細菌あるいはカビといった微生物に対して、これらを識別して攻撃する能力を持っています。免疫系で主役を演じているのは、リンパ球とよばれる白血球細胞のひとつです。

リンパ球には、さらにTリンパ球とBリンパ球があります。Bリンパ球は、外部から侵入してきた異物に出会うと、抗体とよばれる蛋白質を分泌します。抗体の先端には、異物を識別して結合する部分があります。異物に抗体が結合すると、異物がすみやかに排除されたり、異物もっている毒性が中和されたりします。ですからハシカやオタフクカゼにかかると私達の体

液のなかには、ハシカやオタフクカゼウイルスに結合する抗体がたくさん検出されます。しかし、抗体を作るだけではウイルスを完全に排除して、健康なからだにもどることはできません。ウイルスは、感染した細胞の中で増殖して、つぎつぎに体液の中に放出され、また新たな細胞に感染していくからです。

2. Tリンパ球のはたらき

Tリンパ球の中には、ウイルスに感染した細胞を見分けて殺す、キラーTリンパ球という細胞があります。このキラーTリンパ球の登場によりはじめて、ヒトはウイルスから身を守ることができるのです。

Tリンパ球には、もうひとつBリンパ球が異物を認識して抗体を作る過程を、促進する役割をもったものがあります。この細胞は、Bリンパ球を助ける役割を引受けているので、ヘルパーTリンパ球と呼ばれます。ヘルパーTリンパ球もやはり異物を見分ける能力があり、異物を見きわめたのちに、リンパ球や私達のからだを構成する、いろいろな細胞を活性化するリンホカインとよばれる蛋白質を盛んに分泌します。このリンホカインがBリンパ球に働いて、Bリンパ球の増殖と抗体の分泌を促します。さらにキラーおよびヘルパーTリンパ球自身にも働いて、細胞の増殖を促します。このようにヘルパーTリンパ球は、それ自身は異物を直接攻撃することはありませんが、異物に対する最終兵器である抗体やキラーTリンパ球を、十分な量用意するために必須の役割を担っていること

* 熊本大学医学部免疫識別学，平成6年度研究助成金交付者

になります。

皆さんよくご存じのエイズウイルスは、ヘルパーTリンパ球に感染して長い時間をかけて、その数を減少させます。ですからエイズの患者さんは、末期には抗体の産生もキラーTリンパ球のはたらきも悪くなり、健康なヒトにとっては全く危険ではないありふれたウイルス、細菌あるいはカビに対する抵抗力が低下して、いろいろな感染症を併発して亡くなります。

3. HLA分子の役割

さて免疫系で外来異物を識別するしくみとして、抗体とTリンパ球があると言いましたが、後者の場合、Tリンパ球の表面のT細胞レセプターと呼ばれる蛋白分子が実際に異物をみきわめます。抗体は、自分のからだを構成する物質にはなく、異物にのみ認められる形を特異的にみきわめて物質の表面に直接結合することができます。いっぽうT細胞レセプターは、直接まるごとの異物に結合して、これをみきわめることはできません。T細胞レセプターは、異物に由来する蛋白質が、細胞の中で分解されてできた断片であるペプチドを認識します。しかもこのペプチドが、HLAという細胞表面の別の蛋白分子に結合した状態でなければ認識できません。このようにHLA分子は、Tリンパ球に異物をみきわめさせるために重要な役割を演じているわけです。

4. HLA分子とTリンパ球のかかわりあい

HLA分子にはクラスI (HLA-I) とクラスII (HLA-II) の二種類があります。HLA-Iは、からだ中のほとんどすべての細胞の表面にあります。細胞は生きてゆくためにたえず、いろいろな蛋白質を作っていますが、その一部は細胞の中で分解されて8~10数個のアミノ酸からなるペプチドができます。HLA-Iはこのようなペプチドを結合して細胞の表面に陳列します。ですから通常は、正常な蛋白に由来するペプ

ドがHLA-Iに結合しており、これをTリンパ球が認識して攻撃することはありません。

ウイルスは、自分の子孫を残すための設計図である遺伝子と、これを包む蛋白質により構成されています。しかし、みずからの設計図にしたがって、ウイルスのからだを構成する蛋白質をつくることはできません。そこでウイルスは、細胞に感染することにより自己の遺伝子を細胞の中にもぐりこませ、細胞がもつ遺伝子の情報にしたがって蛋白質をつくりだす能力をかりて自己を増殖させます。増殖したウイルスは、細胞からとびだし別の細胞に感染します。このようにしてウイルスが感染した細胞の中には、ウイルス由来の蛋白質が出現し、その一部が分解されてできたペプチドがHLA-Iとともに細胞の表面に出てきます。キラーTリンパ球は、このような自己とは異なるペプチドを結合したHLA-Iを認識して、その細胞を破壊します。つまりHLA-Iは、細胞の中でどのような蛋白質が作られているのかを、キラーTリンパ球に知らせるモニターのような役割を果たしているといえます。

いっぽう、HLA-IIは異物を食べて細胞中で消化する能力にたけた、抗原提示細胞やBリンパ球の表面によく発現しています。抗原提示細胞は、体液中に存在する微生物などの異物を積極的に取り込んで10~20数個のアミノ酸からなるペプチドに分解し、これをHLA-IIに結合した形で細胞表面に陳列します。これを認識するのがヘルパーTリンパ球です。つまり、HLA-IIは、体内に侵入してきた異物の情報をヘルパーTリンパ球に伝える役割を果たしていると言えます。

5. 癌細胞に対する免疫系の応答

免疫系が癌細胞を排除するやり方として、もっとも有効なのはキラーTリンパ球による癌細胞の破壊です。もちろん、キラーTリンパ球を増殖させるために、ヘルパーTリンパ球も活

性化されている方が良いことは言うまでもありません。そこで癌細胞にだけ存在するペプチドで、HLA分子に結合し、癌細胞の表面に出てきてキラーTリンパ球に認識されるものが問題となります。

現在までにこのようなペプチドとして以下のようなものが、報告されています。1) ウイルス感染により生じる癌におけるウイルス由来のペプチド、2) 正常な細胞ではごく少量あるいは胎生期にのみ検出されるが、癌細胞では大量に作られている蛋白質に由来するペプチド、3) 正常な細胞が、癌になる際に遺伝子に突然変異が生じてできた、異常な蛋白質に由来するペプチド。

皮膚でメラニンという黒い色素を作る細胞から生じる癌でメラノーマ（悪性黒色腫）という病気があります。患者さんの中には、自然に癌が治癒する場合がありますが昔から知られていました。実は、最近になってメラノーマ細胞を破壊するキラーTリンパ球の存在が証明され、これが認識するペプチドが同定されました。このペプチドは、メラノーマ細胞では大量に存在しますが、正常なメラニン産生細胞には、ごく少量しか産生されない蛋白質が分解されてでき

た、ペプチドであることがわかりました。アメリカでは、すでにこのペプチドをメラノーマの患者さんに積極的に注射して、このペプチドに対する免疫力を高め治療する試みがなされ、効果が認められたケースが報告されています。この場合、メラノーマの大きさが小さくなるとともに、患者さんの皮膚の正常な色素細胞もキラーTリンパ球により破壊され、皮膚が真白になるという副作用が認められています。

われわれの研究室では、癌細胞でよく見つかる、癌の出現を促進あるいは抑制する遺伝子に生じた突然変異によって産生された、癌細胞に特徴的な蛋白質に由来するペプチドを、見きわめて攻撃するヒトのヘルパーTリンパ球を見つけました。このような免疫系の反応が、癌細胞の排除に役にたつのではないかと期待して研究を進めています。このようなペプチドを、すでに癌になったヒトに手術や放射線療法と併用して、癌細胞に対する免疫力を高めるために投与する応用法が考えられます。さらに、癌年令に達した成人に、いろいろな癌ペプチドの混合物をワクチンとして投与することにより、癌の発生を、そのごく初期に免疫系の力をかりて食い止めることも夢ではないかも知れません。