

腫瘍制御における自然免疫と獲得免疫との共同作業

日本医科大学微生物学免疫学教室 高橋 秀実

1. はじめに

私達の体内に構築された免疫システムは、図1に示すように皮膚あるいは粘膜といった体表面局所に配置された「自然免疫 (Innate Immunity)」と、主として血液中に存在し全身を循環する「獲得免疫 (Acquired Immunity)」とに大別されます。これら2つの異なる免疫システムは、それぞれ独自の担当細胞群によって担われておりますが、前者自然免疫には、その中心に生体防御システムの中枢を担う「樹状細胞 (Dendritic Cells)」、そしてその直接の支配下にある組織修復や異物排除に関与する「 $\gamma\delta$ 型T細胞」、あるいは生体制御に関与する「ナチュラルキラーT(NKT)細胞」が含まれています。これらの「自然免疫担当細胞群」の特徴は、異物に対する記憶を持たず、樹状細胞が示した異物由来の「脂質/糖脂質」によって活性化するという特性を有しています。これに対し、後者の獲得免疫システムは、細胞内の変化を特異的に識別し必要に応じて排除するCD8分子陽性キラーT細胞ならびにナチュラルキラー(NK)細胞を主体とした「細胞性免疫」と、細胞外に存在する異物と特異的に結合し異物の動きを封じ込める抗体を主体とした「体液性免疫」を担うB細胞、そしてこれら異物を特異的に識別・排除するシステムを統括するCD4分子陽性のヘルパーT細胞によって構成されています。図1に示すように、自然免疫を担う細胞群はわずか1mm程度の間隙の中に存在しますが、この部位こそ腫瘍(癌)細胞の発生母地であり、「自然免疫担当細胞群」は、外界からの異物の排除のみならずこの部位に発生した癌細胞の認識・排除を担うものと考えられます。

また図2に示したように、自然免疫の中枢を担う樹状細胞は、病原微生物群のように外界から侵入した異物の情報のみならず内部に発生した腫瘍に関する情報を、それらの征圧に関わる免疫システムに提示するとともに活性化する役割を演じていると考えられます。その際、獲得免疫システムに異物に対する記憶を定着させるためには、異物の構造を反映する「蛋白断片(ペプチド)」を自身のMHC分子を介して提示し、自然免疫システムを活性化し異物排除を命ずるためには異物に関連した「脂質/糖脂質」を自身のCD1分子群を介して提示することが判明してきました。この関係は丁度情報を把握した「先生」が、異物排除の役を演ずる「生徒」に対して指導をしている状況に似ています。

なお、これまでの研究により、樹状細胞上に発現したMHC分子にはウイルス感染細胞や腫瘍化した細胞の様に、細胞内で産生された異物情報を提示するクラスI MHC分子と細胞外より捕捉した異物分子を断片化しそれを提示するクラスII MHC分子とが存在します。そして図3に示すように、クラスI MHCを介して提示された細胞内情報はCD8分子を発現したキラーT細胞(CTL)を活性化するのに対し、クラスII MHC分子を介して提示された異物情報はCD4クラス分子を発現したヘルパーT細胞を活性化することが明らかとなりました。なおこうして活性化されたCD8分子を発現したCTLは、樹状細胞を除いた同一のクラスI MHC分子を介して同一のペプチド抗原が提示された細胞を特異的に傷害排除します。

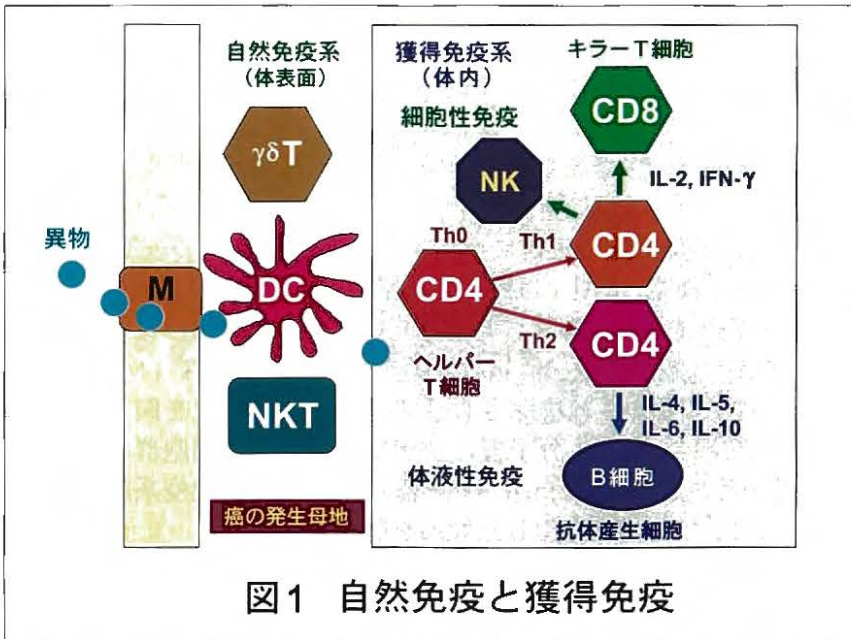


図1 自然免疫と獲得免疫

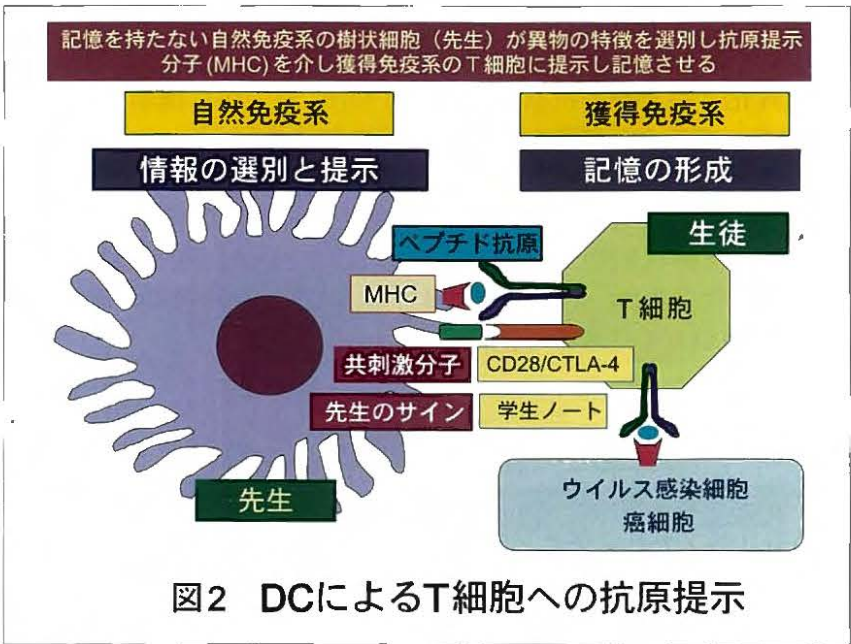


図2 DCによるT細胞への抗原提示

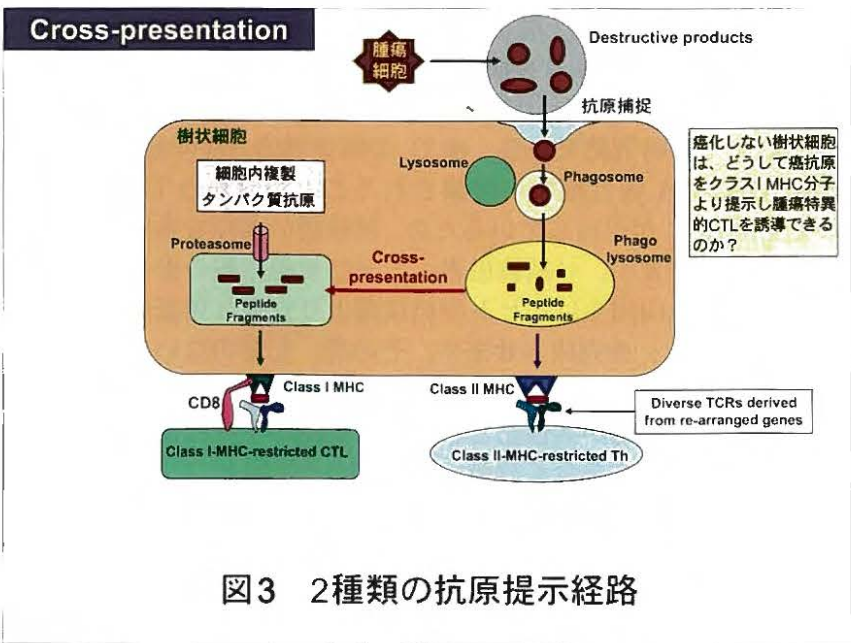


図3 2種類の抗原提示経路

2 & 3. 樹状細胞上の抗原提示分子群によって誘導された細胞による腫瘍制御

腫瘍細胞は正常の細胞群が様々な発癌因子の影響を受けて変化したものです。初期変化の1つに、細胞内情報を提示するクラス I MHC 分子の発現が消失したり MICA/MICB と呼ばれる分子に変化する場合があります。その場合には、腫瘍細胞の近傍に存在する自然免疫系細胞である、CD1 分子群によって制御された、先述した NKT 細胞、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞や NK 細胞の表面に発現した NKG2D というレセプターによって、腫瘍細胞が認識され、排除されてしまいます。このような初期変化に対し、遺伝情報が変化した腫瘍細胞は、細胞内の遺伝情報の変動を提示するクラス I MHC 分子が発現している限り、特異的 CTL によって認知され排除されます。こうした状況を図 4 に示します。異常の様に樹状細胞は、自らに発現した CD1 分子群によって自然免疫系細胞群の制御を実行し、CD1 分子群に酷似した構造を持つクラス I MHC 分子群によって獲得免疫系細胞群を誘導し、これら 2 段階の抗腫瘍免疫によって体内に発生した腫瘍を制御します。

4. 樹状細胞亜群が持つ特殊な抗原提示能“Cross-presentation”

通常樹状細胞自体は癌化しません。従って、腫瘍細胞より捕捉した腫瘍抗原は、細胞内で断片化されクラス II MHC 分子から提示されるため、クラス I MHC 分子から情報を受け取る CTL は誘導できません。ところが、この断片化された腫瘍抗原をクラス I MHC 分子から提示し、腫瘍特異的な CTL を誘導出来ることが分かってきました(図 5)。このような機能を“Cross-presentation”と呼びますが、この機能を有した樹状細胞の表面には DEC-205 というマークが発現していることも分かってきました。私どもは、これまで DEC-205 型樹状細胞を選択的に誘導するための様々な方法を検討し、①抗原を捕捉した樹状細胞上の toll-like receptor (TLR)3 を刺激する、②樹皮から誘導したサポニン型の免疫活性化物質(ISCOM)を使用する、③コレラ毒素で刺激する、そして④BCG で刺激する、ことなどを見いだしてきました。

5. おわりに

抗腫瘍免疫で最も強力な破壊力のあるものが腫瘍特異的 CTL です。この CTL を体内誘導するための方策として現在進められている「ペプチドワクチン」があります。これは様々な腫瘍が自身のクラス I MHC 分子を介して提示する固有のペプチド断片を樹状細胞に結合させ、体内に戻す方法です。確かにこの方法で腫瘍の縮小が認められた例もありますが、私達 1 人 1 人が異なるクラス I MHC 分子を持っているため、腫瘍由来のペプチド断片も千差万別です。ここに、もっとずっと簡単な方法をご紹介しますと思います。それは、腫瘍の近傍に棲息する樹状細胞を DEC-205 型に変換することです。そのようにすることで、腫瘍断片を捕捉した樹状細胞は、“Cross-presentation”の機能を介して細胞から得た腫瘍ペプチドをクラス I MHC 分子より提示し、腫瘍特異的 CTL を誘導できるものと考えられます。これまでの研究結果から、BCG の感染標的は樹状細胞であり、BCG が感染した樹状細胞は確かに DEC-205 陽性細胞に変換されることが分かってきました。ところが、この変換機能は主として生菌 BCG が保有しているため、結核菌の毒性を考慮することが必須であり、より安全な方策が必要となります。「結核患者、ことに皮膚結核の患者さんには癌患者が極端に少ない」ことに着目された丸山先生は、ヒト型結核菌より安全な免疫活性化物質の探索を続け、1944 年ついに「丸山ワクチン」を完成させます。その際、記憶のない自然免疫系を活性化させるための方策として、頻回・少量・皮下投与方法を見いだされます。この方法により皮膚の樹状細胞、おそらくはランゲルハンス細胞が活性化され、腫瘍免疫が全身に構築されるものと推測されます。自然免疫や樹状細胞の存在すら全く分かっていなかった時代に、詳細な観察結果に基づき独自の方法で「丸山ワクチン」を開発された丸山先生の洞察力に深く敬意を表したいと思います。

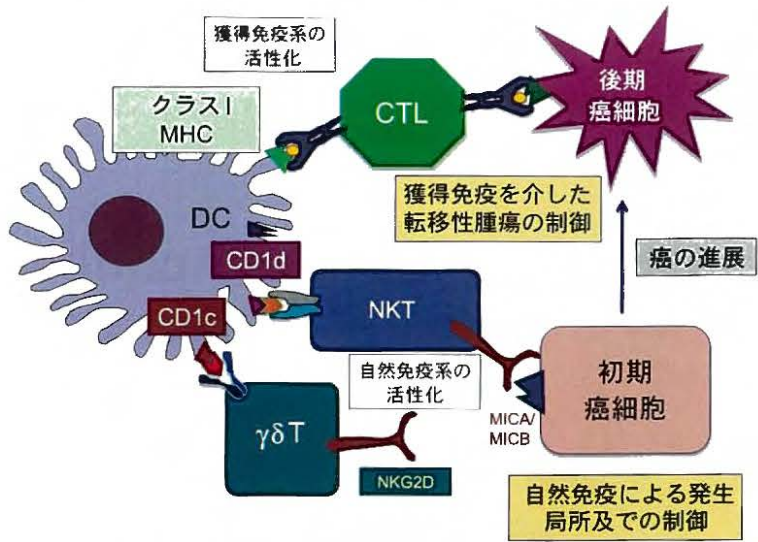
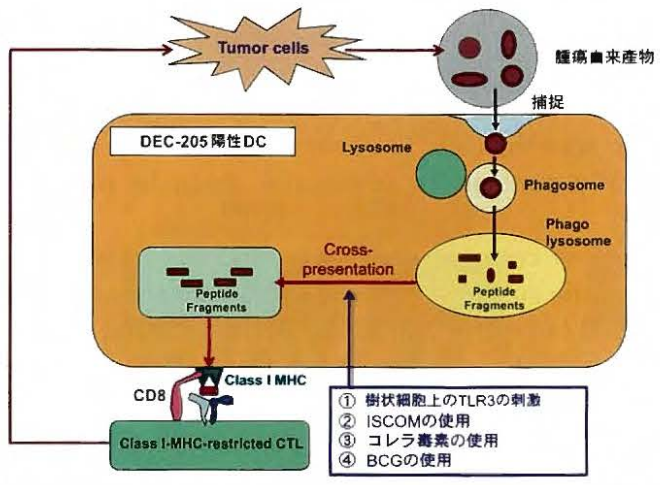


図4 未熟型癌細胞と成熟型癌細胞の制御



腫瘍由来のペプチド抗原を一々同定する必要がない

図5 新たな腫瘍免疫の誘導法