

癌免疫療法、その①

鳥取大学農学部附属動物医療センター 特命助教 山下 真路

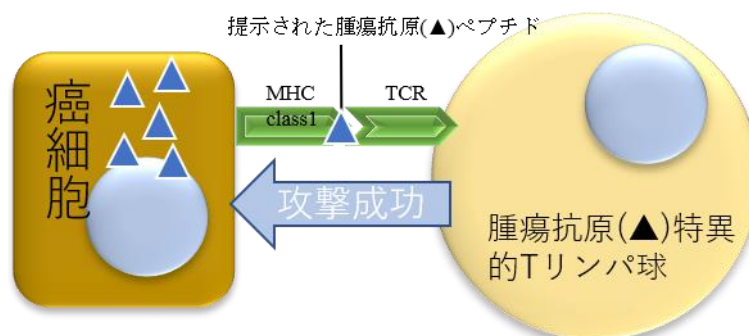
病原体と癌に対する免疫作用の違い

人医療や小動物医療の腫瘍性疾患に対しては一般的に外科・薬物・放射線療法による治療が行われているが、いまだに多くの癌腫において治療に効果のない難治性癌も存在する。そのため、難治性癌に対して有効的な新規治療法の開発が求められている。癌免疫療法は従来、免疫賦活を中心に研究されてきたが、免疫チェックポイント(PD-1, CTLA4 など)と呼ばれる免疫寛容機構の阻害による難治性癌に対する治療効果が報告されて以降、免疫寛容機構の阻害による免疫療法の研究が急速に進んでいる。小動物分野では免疫チェックポイントを中心とした免疫寛容機構阻害による自然発症癌に対する抗腫瘍効果が報告されている。

人や動物のいわゆる免疫機構は大きく分けて液性免疫、細胞性免疫および非特異的免疫、特異的免疫が存在する。それぞれの免疫機構が複雑に相互作用を起こし、病原体や自己で発生した異常細胞を除去することによって生体を正常な状態に保とうとしている。例えば現在私たちの生活に最も悪影響を与えている新型コロナウイルス感染症 COVID-19 である。COVID-19 がこれだけ恐れられている理由は世界中のほとんどの人がこの病原体に対する“特異的な免疫”を持たないためである。

特異的な免疫を持たない場合、病原体に対しては非特異的な免疫(補体や好中球マクロファージなどの貪食細胞)が働くことになる。特異的免疫は病原体を貪食したマクロファージや樹状細胞がリンパ球に病原菌の欠片を提示することによって獲得されるため、感染初期には機能しない。この非特異的な免疫反応は若く、健康な生体であれば問題なく働くため、特に致死的な病原体でない場合は大事に至らず、さらにその後の同じ病原体による感染時に、即座に病原体を体から除外できる“特異的”な免疫状態を構築することができる。一方で高齢であったり、基礎疾患を持つ生体は正常の免疫反応を起こすことができない状態である可能性がある。そのような場合、具体的には骨髄による白血球の産生がうまくできなかったり(免疫細胞は骨髄で作られる)、障害を受けた組織を元に戻す機能が弱っている。この

ような場合は非特異的免疫によって病原体を生体内から排除するのに時間が掛る、そもそも排除できない、感染によって傷害を受けた組織をもとの状態に修復できない、などの状態に陥ることによって重症化してしまう。そして、特異的な



癌細胞をリンパ球が認知し攻撃するイメージ

免疫機構が構築される頃には手遅れになってしまうということが起こる。

COVID-19 が一般的なウイルスと仮定すると、一度の感染やワクチンなどによって特異的な免疫が生体で構築されている場合、COVID-19 が生体内に入った瞬間に特異的液性免疫である B リンパ球が産生する抗体がウイルスに付着する。すると非特異的な免疫細胞であるはずの貪食細胞が、半特異的にウイルスを攻撃（貪食）することが可能となり、速やかに排除される。また、細胞内へ侵入されウイルスが増殖した細胞ではそのウイルスの欠片が細胞表面に提示され、その欠片を目標にした細胞傷害性 T リンパ球によって感染した細胞ごと破壊される。このように免疫された病原体（生体が特異的に免疫賦活を受けている病原体）に対する免疫反応は複数の特異的、非特異的な免疫反応が複合的に作用して効率的に排除される。

一方で、癌細胞は基本的に特異的な細胞性免疫でしか排除することができない。正常に見える組織の中の細胞でも、一部の遺伝子の変異がもとで異常な細胞が作られることがある。この時、細胞の表面にその異常な細胞のもとになるたんぱく質の欠片が提示され、それを細胞傷害性 T リンパ球が認知することにより、その異常細胞は排除される。この際に、生体内に存在する T リンパ球では認知できない癌細胞、増殖性が強すぎる癌細胞、その他の細胞周囲環境、免疫寛容機構、白血球が作り出せない生体などの要因が存在すると異常な細胞が生き残り、組織として癌になっていく。

これまでに研究されてきた癌免疫療法は主に免疫賦活を利用した治療法である。つまり、癌に特異的に存在するたんぱく質を生体に免疫し、特異的な免疫機構（細胞傷害性 T リンパ球）を賦活することによって癌を攻撃することを目的としていた。この方法でも研究室レベルでは効果が認められるものもあったが、臨床応用までは到達していなかった。2018年に本庶佑氏が受賞したノーベル生理学賞では癌に対する免疫治療に関する研究が取り上げられた。この研究では特異的な免疫賦活を行うのではなく、免疫賦活が起きていることを

仮定して免疫寛容機構（免疫を働かせなくするシステム）を阻害することを目的としている。
この免疫療法はこれまでの治療で効果がなかった癌に対して効果が認められたことから、
癌免疫治療の有用性が再評価された。

最後に：

次回では、具体的な免疫治療のメカニズムについて解説する。