

第17章 がん、腫瘍免疫、免疫療法

問17-1

次の各記載の正誤を判定せよ。

- がんは、おもに高齢者が罹患する病気である。
- がんは、平均寿命の長い先進国でより多くみられる。
- がん細胞は、細胞増殖のアポトーシスの正常な制御を停止させる単一の変異が生じたときに形成される。
- がん細胞は通常は抗ウイルス防御に類似した免疫機構によって排除される。
- ほとんどのがん治療は、完全寛解に至る。
- がんの大部分はがんウイルスによって引き起こされる。
- 免疫不全の人や免疫抑制薬を服用している移植患者は、がんを発症するリスクが高い。

問17-2

臨床的がんに至るうえで、がん細胞の7つの重要な特徴とは何か？

問17-3

がん原遺伝子に関する記載で間違っているものは次のうちどれか。

- ヒトゲノムには100以上のがん原遺伝子が存在する。
- がん原遺伝子の中には、シグナル伝達に関与するタンパク質をコードしているものがある。
- いくつかの遺伝子の転写は、がん原遺伝子によってコードされるタンパク質によって制御されている。
- がん原遺伝子の正常な機能は、変異した細胞の不要な複製を防ぐことである。
- がんを引き起こすように変異したがん原遺伝子は、がん遺伝子と呼ばれる。
- 変異したがん原遺伝子は、増殖因子またはその受容体の機能様式を変えることができる。

問17-4

CT抗原に関する記載で間違っているものは次のうちどれか。

- 精巣内の未熟な精子によって発現される。
- 半分はX染色体上にコードされている。
- ペプチドスプライシングにより生成される。
- 胎生期の栄養膜細胞で発現する。
- がん関連抗原に分類される。

問17-5

腫瘍または腫瘍が発生する微小環境が免疫応答を抑制する手段の例として間違っているものは次のうちどれか。

- T細胞アナジ（免疫不応答）の誘導
- 自己タンパク質のペプチドスプライシング
- がん細胞表面からのMIC糖タンパク質の切断
- TGF- β による制御性T細胞の動員
- 制御性T細胞によるTGF- β およびIL-10の放出

問17-6

原発がん細胞がドナーからMHC不適合なレシピエントに移植される場合、次のうちどれが起こりやすいか。

- レシピエントの体細胞が悪性に形質転換する。
- レシピエントの移植部位に二次性局在腫瘍が発生する。
- レシピエントの同種反応性T細胞ががん細胞を死滅させる。
- 移植されたがん幹細胞は静止状態を保ち、レシピエントが免疫不全に陥った場合に再活性化する可能性がある。
- レシピエントの血清プロテアーゼは、がん細胞の表面からMICを切断し、これらの細胞が免疫系から検出されるのを回避することを可能にする。

問17-7

次のヒトパピローマウイルス(HPV)に関する記述のうち、間違っているものはどれか。

- HPVは、生殖器、肛門、口腔、咽頭のがんや尖圭コンジローマの原因となる。
- HPVには100種類以上の遺伝子型があるが、ワクチンは2種類(二価)または4種類(四価)の遺伝子型に対してのみ作られている。
- HPVのDNAゲノムは小さい。
- HPVは、p53とRbを不活性化するE6とE7タンパク質をコードしており、時間がたつと悪性転換を引き起こす可能性がある。
- HPV感染者の約95%は、ウイルスキャプシドを構成するL1タンパク質の可変領域に対する抗体を作っている。
- HPVワクチンは、感染が成立している人には効果がない。

問17-8

T細胞疲弊について、正しいものをすべて選べ。

- C型肝炎などの慢性ウイルス感染時に起こる。
- PD-1とPD-L1の相互作用が原因となる。

- c. CD8 T 細胞によるがん細胞の除去を促進する。
- d. 現在のがん免疫療法では対処できない。
- e. CD8 T 細胞ががん特異的抗原を標的とする場合に起こる可能性がある。
- f. CD28 と B7 の相互作用が原因となる。

問 17-9

A 列の用語と B 列の説明を一致させよ。

A 列	B 列
a. がん関連抗原	1. がん細胞よりも化学療法や放射線療法に強い。
b. ペプチドスプライシング	2. ウイルス感染、変異、ペプチドスプライシング、染色体再編成により生じる新たな抗原
c. がん幹細胞	3. プロテアソームでペプチド結合が形成され、本来のタンパク質にはない非連続的なアミノ酸配列が生じる。
d. 可溶性 MIC 糖タンパク質	4. 通常は発現抑制されている遺伝子の再活性化または遺伝子の過剰発現により生じる。
e. がん特異的抗原	5. リンパ球表面からの NKG2D の除去を促進する。

問 17-10

ADAM33 メタロプロテアーゼ阻害薬は、_____ ために抗がんモノクローナル抗体とともに投与されることがある。

- a. 血管新生を阻害する
- b. がん細胞におけるプロテアソーム機能を阻害する
- c. ADCC による NK 細胞の殺傷能力を高める
- d. 樹状細胞の分化を促進する
- e. がん細胞表面上の MHC クラス I の発現を減少させる

問 17-11

- A. がん治療においてイピリムマブが阻害機能を発揮する機序を説明せよ。
- B. (i) イピリムマブで治療されているがんはどのようながんか？ (ii) イピリムマブはどのような成功を収めたか？

問 17-12

- A. 養子免疫治療のためにがん特異的高親和性受容体を T 細胞に導入する 2 つの異なる戦略を述べよ。
- B. これらの戦略のうち、少数の患者集団に適用を制限しているものにはどのような特徴があるか？

- C. もう 1 つの戦略に関連する具体的な臨床応用を述べよ。

問 17-13

シプリューセル T の特徴として間違っているものはどれか。

- a. GM-CSF を含んでいる。
- b. がん細胞と骨髄細胞の間の養育的相互作用を阻害する。
- c. 単球を樹状細胞へ分化させる。
- d. 初めて承認された治療用がんワクチンである。
- e. 前立腺酸性ホスファターゼを含む。
- f. MHC クラス II 分子によって提示されるペプチドを生成する。

問 17-14

ヒト化モノクローナル抗体をがんの殺傷に用いる場合における、(A)「裸の抗体」と(B)「コンジュゲート抗体」の違いを述べよ。

問 17-15

モノクローナル抗体は、その_____能力からがん治療に用いられている。下線部に当てはまるものをすべて選べ。

- a. ADCC やオプソニン化のような免疫応答によりがん細胞を標的にする
- b. 制御細胞を抑制する
- c. 転移の状態を追跡するために放射性分子を送達する
- d. がん特異的抗原の発現を増強する
- e. 細胞傷害性薬物と結合し、がん細胞を死滅させる

問 17-16

山田大智(65 歳)は、2011 年に発生した福島津波と福島第 1 原発の事故により住んでいた地域が破壊された後、息子とともにカリフォルニアに移住してきた。最近、疲労感、左胸腹の痛み、腹部膨満感、寝汗を訴えるようになった。息子が彼のために健康診断を手配したところ、血液検査で好塩基球数と好酸球数の上昇が認められた。骨髄検査では、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)により、慢性骨髄性白血病(CML)の 95% に特徴的な、9 番染色体と 22 番染色体の間の再編成を伴うフィラデルフィア染色体が確認された。また、脾臓と肝臓の腫大も認められた。CML の診断を受けて、チロシキナーゼ阻害薬であるイマチニブメシル酸塩(グリベック)による治療が開始された。その後 4 ~ 8 週間で、彼の骨髄は正常な幹細胞集団の再生を示し、白血球の割合が安定した状態まで回復した。次の遺伝子のうち、CML の染色体転座に関連するものはどれか？

- a. *p53* と *Rb*
- b. *MIC-A* と *NKG2D*

- c. *MAGE-A1* と *MAGE-A3*
- d. *PD-L1* と *PD-L2*
- e. *BCR* と *ABL*

問 17-17

Lauren Brooks (63 歳) は、膀胱上皮のがんに対する化学療法と放射線療法による治療に成功した。しかし、治療後のフォローのため腫瘍専門医の診察を受けたところ、がんが再発したことが判明した。担当医は、抗腫瘍免疫応答を刺激するために、局所での慢性炎症の誘発を目的とした、別の戦略を試みることを

選択した。次のうち最も可能性が高いのはどれか？

- a. BCG ワクチンの筋肉内接種
- b. 膀胱生検で得られた患者のがん細胞に由来するがん抗原の皮内接種
- c. 抗炎症性サイトカインである IL-10 に特異的なモノクローナル抗体の点滴静注
- d. 抗炎症性サイトカインである IL-13 をコードする遺伝子を *ex vivo* で導入した患者のがん細胞の静脈内注入
- e. BCG ワクチンの膀胱内投与によるアジュバント療法

解答

答 17-1

a-正；b-正；c-誤；d-正；e-誤；f-誤；g-正

答 17-2

1. 自らの増殖を活性化させる。
2. 増殖を抑制するシグナルに屈しない。
3. アポトーシス誘導シグナルを回避する。
4. 新生血管を形成することによって豊富な血管動態をもつ。
5. 遠くの他の組織へ転移する。
6. 細胞分裂を繰り返し、クローン増殖する。
7. 免疫細胞による攻撃、排除を回避する。

答 17-3

d

答 17-4

c

答 17-5

b

答 17-6

c

答 17-7

e

答 17-8

a, b, e

答 17-9

a-4；b-3；c-1；d-5；e-2

答 17-10

c

答 17-11

- A. イピリムマブは、ヒト型抗 CTLA-4 モノクローナル抗体である。イピリムマブによってブロックされると、CTLA-4(T細胞の共抑制分子)はそのリガンドである CD28 に結合できなくなる。その結果、T細胞は抑制され

ず、より長い時間エフェクター機能を発揮することができ、がん細胞に対する免疫応答の強化に貢献する。

- B. (i) 17,000 人以上の悪性黒色腫患者がイピリムマブで治療された。(ii) 未治療の患者の約 75% は 1 年未満しか生存しないが、治療を受けた患者では、2 年生存率が 24% に延長する。

答 17-12

- A. (i) 1 つの戦略は、がん抗原ペプチドと HLA クラス I 分子の複合体を認識する T 細胞受容体の親和性を高めるようながん特異的 T 細胞受容体を設計することである。この方法では、生体外での遺伝子操作によって T 細胞受容体を導入された患者由来の T 細胞が患者に移入される。(ii) もう 1 つの戦略は、単一の遺伝子にコードされたキメラ抗原受容体(CAR)を用いるものである。CAR は、(1) 抗体可変領域からなる抗原結合部位(H鎖とL鎖の可変領域がリンカーペプチドによってつながれたもの)からなる腫瘍抗原結合部位、(2) 膜貫通アンカー、(3) CD28、CD137、T 細胞受容体複合体のζ鎖からの複数のシグナル伝達ドメインを含む細胞質尾部、からなる。患者の T 細胞を *ex vivo* で CAR を発現するように操作した後、CAR を発現している T 細胞を患者に移入する。
- B. T 細胞受容体療法では、元の T 細胞受容体遺伝子が単離された T 細胞の MHC 拘束性と合致する HLA クラス I アロタイプを有する患者にのみ投与できる。
- C. CAR T 細胞療法のがん治療への可能性を検討するために 200 以上の臨床試験が行われている。

答 17-13

b

答 17-14

- A. 毒素や放射性同位体とは結合していない「裸の抗体」は、通常の抗体がウイルス感染細胞に反応するのと同じように機能する。このような抗体ががん細胞表面の標的分子に結合すると、細胞表面受容体によるシグナル伝達の調節、がん細胞のオプソニン化(補体活性化と貪食作用を誘導する)、あるいは NK 細胞の抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)活性によるがん細胞の殺傷など、さまざまな作用を及ぼす。抗 CD52 抗体のような非修飾抗体は、がん細胞のアポトーシスを誘導する。

B. 細胞毒素または放射性同位元素と化学的に結合している抗体もある。アウリスタチンのような毒素は、エンドサイトーシスによってがん細胞に取り込まれ、そこで選択的に細胞毒性効果を発揮する。イットリウム 90 などの放射性同位元素も同様に標的細胞に正確に送達され、放射性崩壊 (β 線) により DNA 損傷と細胞死が誘導される。

答 17-15

a, c, e

答 17-16

正解は e である。理由：フィラデルフィア染色体は *BCR* 遺伝子と *ABL* 遺伝子をそれぞれ含む 2 つの異なる染色体が融合したものである。22 番染色体の *BCR* はチロシンキナーゼをコードしており、これが 9 番染色体の *ABL* がん原遺伝子と融合し

ている。融合した遺伝子がコードするタンパク質はがんの進行を促進するが、グリベックによる長期治療によってその作用が阻害されると寛解が誘導される。

答 17-17

正解は e である。理由：ウシ型結核菌 *Mycobacterium bovis* に由来する BCG ワクチンによって、細胞内 Toll 様受容体 9 (TLR9) の細菌特異的リガンドである非メチル化 CpG 含有 DNA が産生される。TLR9 はマクロファージや樹状細胞に発現し、炎症性サイトカイン合成のためのシグナルを伝達する。このシグナルは、抗マイコバクテリア反応だけでなく、抗腫瘍免疫応答の刺激に求められる *in situ* の炎症反応に不可欠である。そのため、この効果を発揮するためには、ワクチンはがん組織等が存在する局所に直接投与される必要がある。