

## 第16章 がんと免疫系の相互作用

### 問16-1

- 腫瘍特異抗原とは何か。
- これはどのようにして生じるか。
- 2種類の腫瘍特異抗原の例を、それらを発現する腫瘍の種類とともに例示せよ。

### 問16-2

- 腫瘍関連抗原とは何か。
- これはどのようにして生じるか。
- 2種類の腫瘍関連抗原の例を、それらを発現する腫瘍の種類とともに例示せよ。

### 問16-3

次の記述のうち正しいものには○、誤っているものには×と記せ。

- がん抑制遺伝子の片方の対立遺伝子の変異でも悪性転換は起こる。
- 悪性新生物は、異常な細胞分裂をするという特徴を有し、それにより臓器の機能障害を引き起こされる。
- 悪性腫瘍は多くの場合、被膜によって覆われ大きさが制限される。
- がんの多くは、盛んに細胞分裂をしている組織から発生する。
- 免疫系の細胞のがんで、固形腫瘍を形成するものは肉腫として知られている。
- リーフラウメニ症候群の患者では、がんを治療しえたとしても、後年、別の悪性腫瘍が発生する。

### 問16-4

人為的に改変したがん細胞を用いずに、がん患者の抗腫瘍免疫応答を増強する *in vitro* の手法を2つ示せ。

### 問16-5

がん治療医は、マウス由来の単クローン抗体をどのように診断あるいは免疫療法に用いるか。

### 問16-6

- その発現に異常が生じると悪性形質転換を起こす2つの主な遺伝子とは何か。
- それらの遺伝子の産物とは何か。

### 問16-7

高齢者のほうが若年者よりもがんの発生頻度が高いのはなぜか。

### 問16-8

- リーフラウメニ症候群とはどのような疾患か、簡潔に述べよ。
- この疾患の発症機序を述べよ。

### 問16-9

がんという疾患を起こすために、がん細胞がもつ7つの基本的な特徴とは何か。

### 問16-10

免疫機構が、がん細胞を検出する場合とウイルス感染細胞を検出する場合の(A)類似点と(B)相違点を説明せよ。

### 問16-11

ドナーとレシピエントの間で移植された腫瘍細胞が、(A)拒絶されてがんにならない場合と、(B)拒絶されずにがんになる場合の例を挙げよ。

### 問16-12

免疫系は\_\_\_\_\_によって、がん細胞が生じていないかを監視する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 悪性転換
- アポトーシス
- 抗腫瘍応答
- 免疫監視
- 免疫抑制

### 問16-13

- 腫瘍特異抗原に、がん細胞のゲノムにコードされたものとは異なる特殊なアミノ酸配列が生じうる仕組みを簡単に説明せよ。
- その例を挙げよ。

### 問16-14

上皮系の腫瘍はMICタンパク質を細胞表面に発現する。

- これにより、なぜその腫瘍細胞が、NK細胞や $\gamma\delta$ 型T細胞、細胞傷害性CD8 T細胞の攻撃を受けるようになるか。
- このような攻撃から腫瘍細胞はどうやって逃れるか。

**問 16-15**

腫瘍を退縮させるために、腫瘍に対する生体内の T 細胞応答を高める方法を 4 つ述べよ。

**問 16-16**

特定の分子を腫瘍に直接作用させる抗腫瘍療法で、単クローン抗体を用いる方法を 2 つ述べよ。また、それらの例を挙げよ。

**問 16-17**

63 歳のときに Lauren Brooks は、膀胱上皮がんに対する化学療法と放射線療法を受けた。しかし、がん治療医によるのちのフォローアップ診察のときに、種々の検査によりがんが再発し

ていることがわかった。主治医は、慢性的な炎症を誘導して、抗腫瘍免疫応答を刺激することを狙う別の治療方法を選択した。このときなされた治療に最も近いのは、次のうちどれか。

- a. BCG ワクチンを筋肉内に免疫する。
- b. 膀胱の生検試料から採取した、患者自身の腫瘍から調製した腫瘍抗原を皮下に免疫する。
- c. 抗炎症性サイトカインである IL-10 に特異的な単クローン抗体を静脈内注射する。
- d. 患者の腫瘍細胞を取り出して抗炎症性サイトカインである IL-13 の遺伝子を導入し、これを静脈内注射する。
- e. 点滴により BCG ワクチンを膀胱腔内に注入する。

## 解 答

### 答 16-1

- A. 腫瘍特異抗原とは腫瘍細胞のみに発現し、正常細胞にはまったく発現しない抗原である。
- B. 腫瘍特異抗原は次のようにして産生される。(1)腫瘍細胞における正常な遺伝子に変異が生じ、その結果として新しいエピトープが産生される。(2)遺伝子の組換えにより融合遺伝子が形成され、その結果、腫瘍細胞特異的なタンパク質が産生される。あるいは(3)ウイルスの感染、または、ウイルスの遺伝子が宿主ゲノムに挿入されたことにより、腫瘍細胞においてウイルスタンパク質が産生される。
- C. 腫瘍特異抗原の例としては、MART2(黒色腫)、BCR-ABL融合タンパク質(慢性骨髄性白血病)、ヒトパピローマウイルスタンパク質(子宮頸がん)がある。

### 答 16-2

- A. 腫瘍関連抗原とは、腫瘍細胞だけでなくある種の正常細胞にも発現するが、多くの場合、腫瘍細胞においてより高レベルに発現する抗原である。
- B. 腫瘍関連抗原は次のようにして産生される。(1)がん細胞は持続的に細胞分裂を行っているために、細胞分裂に関連するタンパク質が高発現する。(2)胚発生において発現するタンパク質をコードする遺伝子が、発現制御機構の異常により再度活性化され発現する。あるいは(3)正常細胞では、低レベルか一過性にしか発現しないタンパク質が、腫瘍では高レベルの発現が持続的である。
- C. 腫瘍関連抗原の例としては、MAGEA1とMAGEA3(黒色腫)やサイクリン依存性キナーゼ4(黒色腫)が挙げられる。

### 答 16-3

a: ×, b: ○, c: ×, d: ○, e: ×, f: ○

### 答 16-4

1つは、患者の腫瘍特異的T細胞を *in vitro* で大量に増やす方法である。このために、患者の腫瘍特異的T細胞を、腫瘍抗原、抗原提示細胞、およびサイトカインの存在下で培養する。もう1つは、患者の樹状細胞に *in vitro* で腫瘍抗原を負荷しこれを患者に戻す方法である。患者の体内でその樹状細胞は、腫瘍特異的T細胞を活性化するのであろう。これらの手法の実施には、培養に添加するために既知の精製腫瘍抗原が必要である。

### 答 16-5

腫瘍特異的単クローン抗体は体内の腫瘍局所へ集積するため、がん治療にとって有用である。それらを用いて、腫瘍の大きさ、場所、転移の程度を評価することができる。放射性物質(例えば<sup>111</sup>In)と共有結合させた単クローン抗体は、画像診断機器を用いて検出が可能である。また単クローン抗体は、正常組織へのダメージを最小限にしつつ、腫瘍を標的にして、これを破壊するために用いることができる。これにはいくつかの方法がある。1つは、単クローン抗体に放射性同位体(<sup>131</sup>Iあるいは<sup>90</sup>Y)を結合させることにより、腫瘍細胞のDNAにダメージを与え、腫瘍細胞を殺すことができる。単クローン抗体に細胞

傷害性薬剤を結合させても、腫瘍細胞を破壊することができる。抗体に結合した薬剤は、腫瘍細胞に結合して細胞内に取り込まれた後に、担体である抗体から切り離される。単クローン抗体に覆われた腫瘍細胞に対しては、免疫系が働いてこれを破壊することができる。腫瘍細胞の表面に結合した単クローン抗体は、補体の古典経路を活性化して細胞表面を補体で覆わせる。これによって、食細胞による取り込みが起こり、炎症性メディエーターが産生され、さらに食細胞が誘引される。活性化した補体は、腫瘍細胞の表面で膜侵襲複合体を形成する。またNK細胞も、抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)により腫瘍細胞の除去を行う。

### 答 16-6

- A. がん原遺伝子とがん抑制遺伝子。
- B. がん原遺伝子は、増殖因子、増殖因子受容体、シグナル伝達に関わるタンパク質、遺伝子発現の活性化因子など、細胞分裂に関連するタンパク質をコードする。がん抑制遺伝子は、p53, APC, DCCなどの変異細胞の分裂を妨げるタンパク質をコードする。

### 答 16-7

1個の細胞ががん化し悪性形質転換するためには、(細胞の種類によるが)少なくとも5~6個の遺伝子変異が蓄積する必要がある。遺伝子変異の頻度は低いため、1個の細胞にこのような数の変異が生じるのには相当の期間を要する。したがって、加齢に伴い、がん化するためには必要な遺伝子変異を有する細胞の頻度が高くなるのである。

### 答 16-8

- A. リーフラウメニ症候群は、いろいろな種類のがんを若年時に発症する傾向が強い。
- B. がん化と2つあるp53遺伝子の一方に生じた先天的な変異とは関連がある。p53がん抑制遺伝子は、DNAに損傷のある細胞のアポトーシスを誘導する。健常者では、両方のp53遺伝子に変異が起きなければならないところ、リーフラウメニ症候群患者では、正常なもう一方のp53遺伝子に、新たな変異が1つ生じるだけでp53の活性が完全に消失してしまう。

### 答 16-9

がん細胞の基本的な特徴は次のとおりである。

1. その増殖を自ら活性化する。
2. 増殖抑制シグナルを受けつけない。
3. アポトーシスを誘導するシグナルから逃れる。
4. 血管新生を誘導して、新たな血管を形成する。
5. 遠隔組織へ進展する。
6. 細胞分裂を繰り返してクローン増殖する。
7. 免疫細胞による排除から逃れる。

### 答 16-10

- A. がん細胞もウイルス感染細胞も、MHCクラスI分子の変化によりNK細胞と細胞傷害性T細胞に認知される。
- B. ウイルス感染は直ちに自然免疫系の応答を刺激し、炎症反応を引

き起こすのに対して、がん細胞は多くの場合、長い時間をかけて増殖したのち炎症反応を引き起こし、免疫応答を誘導する。

#### 答 16-11

- A. もし MHC の異なるマウス間で腫瘍細胞を移植すると、レシピエントの細胞傷害性 T 細胞は MHC クラス I 分子の差異を認識して、その腫瘍細胞を殺傷する。
- B. (i) 有袋類のタスマニアデビルでは、争ったり互いの顔を噛んだりしたときに腫瘍細胞が伝染することがある。タスマニアデビルの MHC は多様性が乏しいために、同種異系個体間の拒絶が起こらない。したがって、腫瘍細胞がそれぞれの顔の傷に生着する。(ii) ヒトでは、HLA が一致した移植臓器内に残存する腫瘍細胞は、レシピエントが免疫抑制の状態にあって、腫瘍に対する免疫応答を発動できないために拒絶されない。

#### 答 16-12

d

#### 答 16-13

- A. プロテアソームはタンパク質を分解してペプチドにするだけでなく、ペプチドをつなぎ合わせて新規のペプチドを作ることもできる。その新しいペプチドは元のタンパク質の分解により生じる、離れた領域の短い断片に由来する。
- B. プロテアソームによるペプチドのスプライシングの例を、メラニン細胞が発現する糖タンパク質(gp100)にみることができる。gp100 から、40～42番のアミノ酸と47～52番のアミノ酸からなるユニークな融合ペプチドが産生される。このペプチドは HLA-A32 上に提示されて細胞傷害性 T 細胞応答を刺激する。

#### 答 16-14

- A. 活性化受容体である NKG2D は、NK 細胞、 $\gamma\delta$  型 T 細胞、細胞傷害性 CD8 T 細胞上に発現し、これらの細胞を活性化して腫瘍細胞を殺傷させる。MIC タンパク質はそのリガンドである。
- B. 腫瘍細胞の中には、プロテアーゼを発現して細胞表面の MIC タンパク質を切断し、免疫細胞による殺傷を逃れるものがある。遊離した MIC が、NK 細胞や  $\gamma\delta$  型 T 細胞、細胞傷害性 CD8 T 細胞上の NKG2D に結合すると、NKG2D とともにエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれるので、これらの細胞表面の NKG2D 量が減少する。腫瘍細胞上の MIC タンパク質の減少と相まって、この現象は腫瘍細胞が免疫細胞による傷害から逃れる

際に役立つ。

#### 答 16-15

- (i) ウイルスエピトープを発現する組換えウイルスか合成ペプチドを用いて免疫して、ウイルス特異的な細胞傷害性 CD8 T 細胞の数を増やす。
- (ii) 抗 CTLA-4 単クローン抗体を注射してプロフェッショナル抗原提示細胞上の補助刺激分子 B7 の発現を維持し、ナイーブ T 細胞の活性化を持続させる。
- (iii) がん細胞由来の熱ショックタンパク質を免疫する。熱ショックタンパク質は腫瘍抗原と結合しており、樹状細胞を活性化して腫瘍抗原を CD4 と CD8 T 細胞に提示させる。
- (iv) 患者の樹状細胞を取り出して、腫瘍由来の熱ショックタンパク質、あるいは精製腫瘍抗原と共培養し、再び患者の血中に戻す。患者の体内で、それらの細胞は二次リンパ組織へと移動し T 細胞応答を刺激する。

#### 答 16-16

- (i) 放射性同位体と共有結合する単クローン抗体を用いて腫瘍に放射能を蓄積させ、腫瘍の位置や大きさ、転移の程度を調べたり、腫瘍を殺傷したりすることができる。そのような単クローン抗体の例として、 $^{131}\text{I}$  を結合させた CD20 に特異的な抗体であるトシツモマブがある。
- (ii) 腫瘍特異的な単クローン抗体に毒素を結合させることにより、正常組織を温存しつつ毒素を輸送することができる。この方法に用いられる毒素の中には、腫瘍細胞に取り込まれてから毒性を発揮するものがある。その例としてオゾガマイシンがある。オゾガマイシンは、リソソーム内で抗体から外れて、グルタチオンにより還元されると初めて毒性を示す。

#### 答 16-17

正解は e である。論理的根拠：ウシ結核菌 *Mycobacterium bovis* による弱毒化 BCG ワクチンは、バクテリア固有の成分であるメチル化されていない CpG 含有 DNA を産生するが、これは細胞内 Toll 様受容体 9 (TLR9) のリガンドである。TLR9 はマクロファージと樹状細胞に発現し、リガンドが結合すると炎症性サイトカイン産生を促すシグナルを伝達する。この過程は、炎症反応を膀胱内に誘導し、それによりバクテリアだけでなく腫瘍に対する免疫応答を引き起こすために重要である。したがって、この効果をもたせるためにワクチンは、直接腫瘍がある場所に投与されなければならない。