

## 第17章 がんと免疫系の相互作用

### 問17-1

次の記述のうち正しいものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- がんは主に高齢者になる病気である。
- 平均寿命の長い工業化された社会においてがんの有病率が高くなる。
- 細胞増殖やアポトーシスの正常な制御ができなくなるような1つの点変異が細胞に起こるとがんになる。
- がん細胞は一般的に、ウイルスに対する防御機構に似た免疫応答により排除される。
- がん治療によりほとんどの患者は完全寛解状態へと至る。
- がんの多くは腫瘍ウイルスによって引き起こされる。
- 免疫不全状態にある人や免疫抑制剤を服用している移植患者では、がん発症のリスクが高い。

### 問17-2

がんの成立に不可欠な、がん細胞がもつ7つの特徴とは何か。

### 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。

- ヒトゲノムは100種類以上のがん原遺伝子をコードする。
- シグナル伝達に関与するタンパク質をコードするがん原遺伝子がある。
- いくつかの遺伝子の転写は、がん原遺伝子がコードするタンパク質により制御される。
- がん原遺伝子の通常の役割は、変異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な変異を起こ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が増殖因子やその受容体の機能を変化させることがある。

### 問17-4

がん精巢抗原(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。

- 精巣の未成熟精子に発現する。
- 約半数がX染色体にコードされる。
- ペプチドのスプライシングにより生じる。
- 胎児発達期において栄養膜細胞により発現される。
- 腫瘍関連抗原に分類される。

### 問17-5

腫瘍やがん微小環境による免疫抑制に関係しないものは次のうちどれか。

- T細胞におけるアネルギーの誘導
- 自己タンパク質のペプチドへの切断
- がん細胞表面のMIC糖タンパク質の切断
- TGF- $\beta$ による制御性T細胞の動員
- 制御性T細胞からのTGF- $\beta$ およびIL-10の放出

### 問17-6

原発腫瘍がMHC不適合レシピエントに移植された際に生じることは次のうちどれか。

- レシピエントの体細胞が悪性形質転換する。
- レシピエントの感染部位において二次性の腫瘍ができる。
- レシピエントのアロ反応性T細胞が腫瘍細胞を殺す。
- 移植片中の休眠中のがん幹細胞は、レシピエントが免疫抑制状態になると再活性化される。
- レシピエントの血清中のプロテアーゼにより細胞表面のMICが切断され、腫瘍細胞は免疫系による検出を免れる。

### 問17-7

ヒトパピローマウイルス(HPV)に関する記載で間違っているものは次のうちどれか。

- HPVは性器、肛門、口腔、咽喉のがんや性器疣贅を引き起こす。
- HPVには100種類以上の遺伝子型があるが、ワクチンは2つ(二価)か4つ(四価)の遺伝子型に対応するものしかない。
- HPVは小型のDNAゲノムをもつ。
- HPVはp53とRbを不活化するタンパク質E6とE7をコードし、それがやがて悪性形質転換を引き起こしうる。
- HPV感染者の95%がウイルス殻タンパク質L1のV領域に対する抗体を有する。
- すでにHPV感染が成立しているヒトにはHPVワクチンは無効である。

**問17-8**

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. 腫瘍関連抗原	1. 腫瘍細胞より化学療法や放射線療法に抵抗性である
b. ペプチドスプライシング	2. ウイルス、ゲノムやタンパク質の変異、異常な mRNA スプライシング、ペプチドスプライシングにより生じる新規ペプチド抗原
c. がん幹細胞	3. プロテアソーム内において元のタンパク質には存在しない、不連続なアミノ酸配列を有するペプチド結合を形成する
d. 可溶性 MIC 糖タンパク質	4. 発現が本来は抑制された遺伝子が活性化されたり、遺伝子の過剰発現により生じる
e. 腫瘍特異抗原	5. リンパ球表面の NKG2D の除去を促進する

**問17-9**

メタロプロテアーゼ ADAM33 の阻害薬は \_\_\_\_\_ のために、抗腫瘍単クローン抗体と併用される。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 血管形成阻害
- b. 腫瘍細胞内でのプロテアソームの機能阻害
- c. NK 細胞による ADCC の向上
- d. 樹状細胞の分化促進
- e. 腫瘍細胞表面の MHC クラス I の発現低下

**問17-10**

- A. がん治療の観点から、イピリムマブが有する抑制作用の機序を説明せよ。
- B. (i) どのようながん種がイピリムマブによって治療されるか。(ii) どの程度の治療効果を有するか。

**問17-11**

- A. 養子移入する T 細胞に、腫瘍に対して特異的かつ高親和性を示す受容体を導入するための2つの方法について述べよ。
- B. その1つの方法において、患者への適応を限定させる要因となる特徴は何か。
- C. もう1つの方法の臨床応用について述べよ。

**問17-12**

シプリーセル-T がもたない特徴は次のうちどれか。

- a. その構成因子に GM-CSF を含む。
- b. 腫瘍と骨髄細胞間の相互作用を阻害する。
- c. 単球を樹状細胞へと分化させる。
- d. 最初に承認された治療用がんワクチンである。
- e. その構成因子に前立腺酸性ホスファターゼを含む。
- f. MHC クラス II 分子により提示されるペプチドを生じさせる。

**問17-13**

腫瘍を殺傷する目的でヒト化単クローン抗体を使用する場合、(A)非修飾抗体と(B)修飾抗体の特徴について述べよ。

**問17-14**

単クローン抗体には \_\_\_\_\_ 作用があるため、がんの治療に用いられる。下線部に入る言葉は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 腫瘍細胞を抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)やオプソニン化などの免疫応答の標的とする
- b. 制御性細胞を抑制する
- c. 放射性分子を腫瘍へ送達し、その転移状況を明らかにする
- d. 腫瘍特異抗原の発現を高める
- e. 腫瘍細胞を殺傷するための毒素と複合体を形成する

**問17-15**

65歳の山田大智は2011年に発生した東日本大震災と原子力発電所の事故に遭い、息子とともにカリフォルニアに移住した。最近、疲労感、体の左半分痛み、腹部膨満感、寝汗を自覚するようになった。息子が彼の健康診断を手配したところ、一般的な血液検査により好塩基球と好酸球の増加を認めた。骨髄細胞では蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)検査にて22番染色体と9番染色体の相互転座を伴うフィラデルフィア染色体を認めた。これは、慢性骨髄性白血病患者の95%に生じるものである。さらに脾腫と肝腫大を伴っていた。慢性骨髄性白血病の診断のもとにチロシンキナーゼインヒビターであるメシル酸イマチニブ(グリベック)の投与が開始された。その4~8週の後、彼の骨髄では正常幹細胞の再生が確認され、白血球の割合は安定した状態へ回復した。次のうち、どの遺伝子が慢性骨髄性白血病の染色体転座に関わっているか。

- 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 17-16**

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、がん治療医によるその後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 17-1

a, b, d, g

### 答 17-2

がん細胞は

1. 自己増殖を活性化する
2. 増殖抑制シグナルの影響を受けない
3. アポトーシス誘導シグナルから逃れる
4. 血管を新生し血液の供給を増大させる
5. 遠隔の他の組織に転移する
6. 繰り返し細胞分裂しクローン性に増殖する
7. 免疫細胞による排除から逃れる

### 答 17-3

d

### 答 17-4

c

### 答 17-5

b

### 答 17-6

c

### 答 17-7

e

### 答 17-8

a: 4, b: 3, c: 1, d: 5, e: 2

### 答 17-9

c

### 答 17-10

A. イピリムマブはヒト化抗 CTLA-4 単クローン抗体である。イピリムマブが結合すると、CTLA-4(補助刺激シグナルによる T 細胞の活性化を抑制する分子)はそのリガンドである B7 に結合できなくなる。その結果、T 細胞は抑制を受けずにエフェクター機能をより長い期間作用させて、腫瘍細胞に対する免疫応答を増強する。

B. (i) 17,000 人以上の悪性黒色腫患者がイピリムマブの治療を受けている。(ii) 無治療患者の約 75% の平均余命は 1 年未満であるが、治療により患者の 2 年生存率は 24% に増加する。

### 答 17-11

- A. (i) 1 つの方法は、まず腫瘍ペプチド-HLA クラス I 複合体を認識する腫瘍特異的 T 細胞受容体を改変し、この複合体に対する親和性を高めることである。次に改変した T 細胞受容体を患者から採取した T 細胞に発現させて、患者の体内に戻す。(ii) もう 1 つの方法は、キメラ抗原受容体(CAR)を使うものである。CAR は、(1) 抗体の V 領域由来の腫瘍抗原結合部位(H 鎖と L 鎖の V 領域はリンカーペプチドでつながれて 1 本のポリペプチド鎖になっている)、(2) 膜貫通領域、(3) CD28, CD137, T 細胞受容体複合体の ζ 鎖の各シグナル伝達領域をもつ細胞質内領域をつなげた 1 つの遺伝子によりコードされる。この方法でも患者から採取した T 細胞に CAR を発現させて、患者の体内に戻す。
- B. 改変 T 細胞受容体を用いる方法は、T 細胞受容体遺伝子を調製した元の T 細胞の MHC 拘束性と一致する HLA クラス I 型をもつ患者にしか投与できない。
- C. CD19 特異的な V 領域をもつ CAR を利用した治療法は、B 細胞腫瘍に対して 27 件の臨床試験が行われている。

### 答 17-12

b

### 答 17-13

- A. 非修飾抗体は毒素や放射性同位体と結合しておらず、通常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。標的に結合すると、細胞表面受容体からのシグナル伝達の調節、腫瘍細胞のオプソニン化(補体の結合や食作用を誘導する)、NK 細胞の抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)など、さまざまな効果を発揮する。抗 CD52 抗体など、非修飾抗体にはアポトーシスを誘導するものもある。
- B. 修飾抗体は毒素または放射性同位体と化学的に結合している。アウリスチチンのような毒素はエンドサイトーシスにより腫瘍細胞に取り込まれ、細胞選択的に細胞傷害作用を発揮する。イットリウム 90 のような放射性同位体は、同

様に標的細胞に正確に運ばれ、 $\beta$  壊変による放射線が標的細胞の DNA を損傷し細胞死を引き起こす。

☉17-14

a, c, e

☉17-15

正解は e である。論理的根拠：フィラデルフィア染色体は BCR 遺伝子と ABL 遺伝子をそれぞれもつ2種類の染色体が融合して生じる。具体的には、チロシンキナーゼをコードする22番染色体上の BCR が、9番染色体上のがん原遺伝子 ABL と融合する。融合遺伝子によりコードされ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を施行しその作

用を抑制すれば寛解が得られる。

☉17-16

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、細菌固有の成分であるメチル化されていない CpG 含有 DNA を産生し、これが細胞内 Toll 様受容体 9 (TLR9) のリガンドとなる。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、それにより細菌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。