

State of the art

腫瘍免疫研究の最前線

[腫瘍特異抗原の同定とその機能]

特任教授

和田 尚

Hisashi WADA

大阪大学大学院医学系研究科臨床腫瘍免疫学

Summary

ヒト腫瘍抗原の同定は、特異的反応性T細胞を用い、腫瘍細胞cDNAより作製した発現ライブラリーを探索することで開花した。さらに自己抗体を用いたSEREX法は同定する腫瘍抗原の数を飛躍的に伸ばした。性質などよりがん精巢抗原、分化(組織特異的)抗原、過剰発現抗原、ウイルス抗原、遺伝子変異による抗原に分類される。なかでも近年の免疫チェック

ポイント阻害剤の開発では遺伝子変異抗原(新生抗原(ネオアンチゲン))に脚光が当たっている。腫瘍抗原を人工的に作製・精製することで癌ワクチン療法の基礎が成立する。のみならずこれら腫瘍抗原に対する免疫誘導は、さまざまながん免疫療法における有効性の指標として有用である。

Key words

➤ SEREX法 ➤ がん精巢抗原 ➤ 新生抗原 ➤ ネオアンチゲン

はじめに

Grossらの研究によりマウスでは免疫系が腫瘍細胞を認識し、さらに拒絶することが証明された。ヒトでは、細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte ; CTL)の作製と腫瘍抗原の発見により、ヒト免疫系が腫瘍細胞を認識することが明らかとなった。そして近年の免疫チェックポイント阻害抗体医薬の臨床的成功は、その抗体が免疫系の細胞にのみ作用することから、ヒトの腫瘍免疫が腫瘍を拒絶しうることを直接的にやっとな証明した。腫瘍抗原同定の歴史は、当初は胡散臭い腫瘍特異抗原の存在により腫瘍免疫学自体が白い目でみられるほどであったが、1980年代に入り遺伝子解析などの近代的手法の導入により多くの腫瘍特異抗原が同定されるに従って、腫瘍免疫学は飛躍的発展を遂げた。その近代の腫瘍抗原の同定の歴史とその種類をこの項では述べる。最近、免疫チェックポイント阻害剤

の臨床応用に関連して新生抗原(ネオアンチゲン)に脚光が集まっている。その有用性についても触れる。

腫瘍抗原同定の歴史

1. マウス腫瘍特異抗原の存在

腫瘍特異抗原の存在は近交系マウスの確立により証明された。Grossは当時確立されたばかりのC3H近交系マウスを用い、継代可能メチルコラントレン誘発肉腫を同系マウスに移植、一旦生着後消退するマウスを観察した。これらのマウスに繰り返し同じ腫瘍細胞を移植するとさらに強い免疫が誘導され拒絶が早まること、同系の別の腫瘍は生着することなどの結果より、1943年、腫瘍特異拒絶抗原の存在を報告した¹⁾。古典的には、腫瘍組織をすりつぶし実験動物に投与して作製した抗体の反応するタンパクを同定し、これを腫瘍抗原と呼んでいた時代もある。Boonら