



# がんの免疫編集について 教えてください

松下博和 Hirokazu MATSUSHITA

東京大学医学部附属病院免疫細胞治療学講座 特任講師



## はじめに

免疫系が生体内に発生したがんを認識し排除できるかどうか、いわゆるがんの免疫監視機構が存在するか否かの議論は約100年にわたって続いてきました。2001年のRobert Schreiberらのマウスの研究成果により、がんの免疫監視機構の存在が信じられるようになりましたが、それでは、なぜ免疫監視機構が存在するのにがんが発生してくるのかという疑問が生じます。その疑問に対しては、現在、がんの免疫監視機構をさらに発展させた、新しいがんの免疫編集機構という仮説で説明されています。

## がんの免疫監視機構から 免疫編集機構へ

20世紀半ばにLewis ThomasとMacfarlane Burnetが、がんの免疫監視仮説<sup>1)</sup>を発表してから、この仮説に対するさまざまな検証実験が行われてきましたが、結論がなかなか得られませんでした。1つの理由として、実験に用いたマウスが不完全であったことが挙げられます。しかし、20世紀後半、ノックアウトマウス作製技術の進歩から、免疫細胞だけを選択的に欠損させた免疫不全マウスが得られるようになりました。これを機に、これまでの実験結果が再検証され、信頼性の高い実験データが得られたのです<sup>2)</sup>。つまり、免疫不全マウスでは、免疫が正常なマウス(野生型マウス)に比べて、腫瘍の発生時期が早く、また頻度も高いことがわかりました。さら

に、免疫不全マウスで発生した腫瘍は、野生型マウスに発生した腫瘍よりも免疫原性が高いことがわかりました。つまり、免疫系は腫瘍細胞を排除すると同時に、腫瘍の免疫原性を形成(編集)し、より免疫原性の低い腫瘍の進展を促す働きがあることが示されました。そして、この免疫系の二面性作用を説明できるがん免疫編集という仮説が提唱されたのです<sup>3,4)</sup>。

## がんの免疫編集仮説

免疫編集機構は排除相、平衡相、逃避相の3つの相からなっています(図1)。正常細胞に異常が生じてもそれが直ちに腫瘍細胞に変化するわけではありません。修復機能、老化、アポトーシス誘導などの内因性の腫瘍抑制により正常に戻ります。しかしその機能がうまく働かず、腫瘍細胞が発生した場合、今度は外因性の腫瘍抑制として働く免疫系に認識されるようになります。ここからが排除相ですが、これは従来のがんの免疫監視機構に相当します。自然免疫系と獲得免疫系の両方の免疫細胞が関与し腫瘍細胞を排除に導くことが知られています。この相で腫瘍細胞が排除されてしまえばがんが発生してはなりません。排除相(がんの免疫監視機構)は完全ではありません。この相で排除しきれなかった細胞亜集団は次の平衡相に入ります。平衡相は、免疫系と、残存した腫瘍細胞との間で長期にわたって相互作用が働く期間です。不均一な腫瘍細胞が免疫系により編集を受けながら、増大せずに平衡状態を保っています。平衡相では、獲得免疫系の細胞のみが働いていることがマウス