



がんの免疫逃避機構について教えてください

河上 裕 Yutaka KAWAKAMI

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 教授



がん細胞は免疫防御から逃避して増殖している

免疫は病原微生物など外からの侵入者に対する生体防御機構として発達し、たとえば外来異物であるウイルス蛋白を発現するウイルス感染細胞を非自己として認識し排除します。一方、免疫は自己の細胞を攻撃しないのが基本です(自己免疫寛容)。それでは免疫は、遺伝子異常により無秩序に増殖する自己の変異細胞であるがん細胞を排除できるのでしょうか。臨床で見つかるがんは、すでに長期間かけて免疫防御機構から逃避して増殖していることは明らかです。

近年、発がん性物質を投与して発がんさせたマウス、特に免疫調節遺伝子改変マウスを用いた免疫解析によると、がん細胞の発生・形成過程では、がん細胞は、T細胞やNK細胞が主体となる免疫監視機構(immune-surveillance)により排除されています。しかし、遺伝子不安定性を基本性質としてもつがん細胞は、免疫原性の高い腫瘍抗原の消失や免疫抑制・免疫抵抗性を獲得して、免疫防御から逃避し増殖し続けます。この過程は免疫編集(cancer immunoediting)とも呼ばれています。

がん細胞は、本来、免疫が恒常性を保つために(自己免疫反応の予防、異物排除後の免疫終息、持続的抗原刺激に対する免疫疲弊など)備えている多様なブレーキ機構を悪用して免疫防御から逃れています。がん細胞の免疫抵抗性や抑制性の原因はさまざまですが、機序によっては、後に克服可能、治療可能な場合があります。最

近、進行がんに対しても強力な治療効果が示された免疫チェックポイント阻害療法は、免疫逃避機構を解除することにより、抗腫瘍T細胞が再活性化して治療効果が得られます。

がん微小環境における免疫抑制の機序は多様である

臨床で見つかるがんでは、がん組織や本来抗腫瘍T細胞を誘導する場であるセンチネルリンパ節などでがん細胞の増殖、生存、浸潤促進的かつ免疫抑制的な環境が形成され、抗腫瘍T細胞誘導の抑制や抗腫瘍T細胞の細胞死、不応答(アナジー)や疲弊が起こります。免疫抑制・抵抗性は、治療前にすでに誘導されている抗腫瘍T細胞を起点とした腫瘍局所での免疫抑制・免疫抵抗性(adaptive immune resistance)と、がん細胞の遺伝子異常を起点とした免疫抑制・免疫抵抗性に大きく分けられ、がん免疫療法では、それぞれに対応した治療が必要となります(図1)。

1. 抗腫瘍T細胞を起点とした免疫抑制・免疫抵抗性

抗腫瘍T細胞が起点となり、腫瘍局所で起こる免疫抑制機序として、腫瘍浸潤T細胞が腫瘍抗原認識後に産生分泌するIFN- γ などのサイトカインにより、がん細胞や周辺の免疫細胞に発現誘導されるPD-L1などの免疫チェックポイント関連分子(エフェクターT細胞が発現するPD-1に結合してT細胞を抑制する)やトリプトファン代謝酵素IDO(免疫細胞に必要なトリプトファン欠乏