



札幌医科大学医学部第1病理・大学院医学研究科腫瘍免疫

佐藤昇志 (さとうのりゆき)

がんの免疫によるコントロールを目指し、今日まで多くの研究がなされてきました。その結果、長い間待望されていたがんワクチンが抗体創薬では臨床ですでに一部実用化され、もうひとつの大きな期待、がんペプチドは実用化一歩手前といえます。病理学は、患者さんのがんの組織を直接解析するために、これらの治療法を患者さんに適応する際に、きわめて大きな役割を担ってきています。そして、今後も病理学的研究や解析がますます重要になってくると思われます。それらの一端をご紹介します。

#### ● がんワクチンの発見と病理学

ヒトがんの免疫による制御をめざし世界中で様々な研究がなされてきましたが、その結果、がんの免疫応答研究は過去10数年飛躍的に進展をとげました。メラノーマ（悪性黒色種）がん抗原本体がまずあきらかにされ、我々も世界で最初に胃がん抗原 C98、骨肉腫抗原 papilloma-binding factor を分子クローニングすることに成功しました。さらにがん細胞を長く増殖継続させる物質として有名なアポトーシス抑制分子サバイビン、あるいは SYT-SSX という滑膜肉腫染色体異常が原因となる物質もがん抗原として機能することも世界に先駆けて明らかにしてきました。

われわれは病理学教室でしかも免疫学を専門としていますので、上の各々のがん抗原についてがんでの発現の詳細や細胞障害性Tリンパ球（CTL）の直接の標的に成り得るかの研究も行ってきました。これらはがんワクチンともなりえる主要組織適合抗原（HLA）により提示される（複合体を形成する）がんペプチドの発見に直接つながり、創薬候補を次々と決定してきました。

それらのひとつサバイビン由来のがんペプチドは、サバイビンの発現が病理検査で陽性と判断された患者さんで臨床効果の解析を様々な臨床講座と進めてきました。その結果、大変有望ながんワクチンの可能性が示され、現在厚労省の支援により全国でその有効性を検定する段階まで来ています。順調に推移すれば、膵がんや大腸がんでそのワクチンとして実用化されるかもしれません。

#### ● がん免疫にブレーキをかける分子の病理学研究

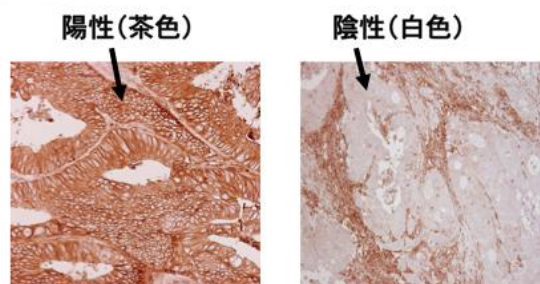
上のようにがんワクチンとしての有効性も今日世界中で臨床試験を通して検討されているわけですが、しかし、このような患者さんを対象とした研究から、がんワクチンの臨床的具現化にはいろいろな課題が浮き彫りになってきています。そこでは患者さんのがん組織を直接検査する病理学的解析の果たす役割が益々増してきています。例えば、がんでは多少なりとも CTL の作用から逃れようとするいわゆる免疫逃避（エスケープ）という現象が起きています。これらの対処なくしてがんの免疫制御の成功はなされないと思われ、大変重要な研究です。

一つの例ですが、がん免疫応答にかかわる種々の分子のがん局所での発現動態をみてみましょう。がん抗原は HLA クラス I によりがん細胞表面に出ることが出来、その結果 CTL の作用を受けるのですが、そもそも病理ホルマリン固定標本で染色可能なこの HLA クラス I 単ク

ローン抗体がつい最近までありませんでした。しかし、我々の手でそのような抗体 EMR8-5 が最近開発されたのです（図参照）。

この抗体はすぐに全世界に広まり使われています。わが国の病理学者が中心になり判定のコンソーシアムもつられています。その結果、驚くべきことに乳癌、前立腺癌局所では実に 80%以上の症例で腫瘍細胞の HLA クラス I の発現が陰性であり、注目すべきは、これらのあるものはある薬剤で患者さんの腫瘍組織で発現回復をみたのです。つまり、免疫に抑制がかけられていたのを解除したのです。このように、がんワクチンの効果を十分に働かすに必要な HLA 分子の発現回復も薬剤により可能であることがわかり、このことは多くのがんでこの方法が応用可能であることを意味しています。

#### 大腸がんにおけるHLA クラス I 蛋白の発現



茶色に染まる大腸がんが陽性、白く抜けた大腸がんは陰性  
陰性がんは免疫の標的とならなくなり、逃避現象が起きる。

#### ● がんの幹細胞とその免疫病理研究

がんは一見すべてのがん細胞が同じ特徴をもつと考えがちですが、じつはそうではなく多様で、根元になる幹のような細胞から様々なヘテロながん細胞が派生するのではないかと、ということがわかりつつあります。逆に見れば、がんには「がん幹細胞」が存在するのでは、ということが推測されてきています。であればがんの根元治療が可能になり、たいへん魅力的です。我々はこの研究を 1980 年代にはじめました。幸運なことに、最近、ヒトのそのような癌幹細胞の分離同定にいろいろながんで成功しました。しかもそれらに特徴的ながん抗原も決定することが出来ました。当然、がんワクチンとしての有効性もいままでも以上に期待されてきています。なぜならもし具現化すれば、がん細胞、がん組織の根元（根源）治療が可能になり、より効果の顕著な免疫治療につながり、ひいてはがん予防も含めた制御が、もしかして可能になるかもしれないからです。

#### ● がんの免疫の増強の病理学研究

通常患者 CTL に認識されるがんの抗原性は極めて弱いものです。従って、がん組織局所でのがんの抗原性を亢進させることが、がんの免疫によるコントロールには必要と考えられます。私たちは熱ショック蛋白 (hsp : heat shock protein) という発熱した際に臓器組織、細胞に大量に発現誘導される蛋白質がこのような免疫増強作用があることを随分前から研究してきました。とりわけ、沢山ある hsp のうち hsp90 という蛋白質がとくにこのような役割を演じるに優れていて、HLA クラス I に高い効率で外来性のがん抗原ペプチドをクロス提示し、がんワクチンの活性を高めることを明らかにしました。これも、臨床応用に向けた取り組みの最中で大変期待しているところです。

以上のように、患者さんのがん組織を詳しく解析、検査できる病理学的な基盤研究の重要性が、ヒトがん免疫研究でますます高くなってきており、われわれの研究を中心にその一端を紹介致しました。この分野ががんの免疫の制御の中心的研究分野の一つとしてさらに輝いて行くものと確信しています。

第 97 回日本病理学会 宿題報告（平成 20 年日本病理学賞）

「ヒトがん免疫制御の分子病理学的基盤」