

下記の箇所を情報更新させていただきます。

頁	箇所	更新内容
p198	「c 低親和性特異的 T 細胞の存在する可能性」の項全体	別紙①「c 免疫チェックポイント分子による免疫寛容」に差替え
p200-201	「② 樹状細胞や活性化リンパ球の移入療法」「③ ペプチドワクチン」の項全体	別紙②「② 免疫チェックポイント阻害薬を用いる免疫療法」に差替え

(2022年7月 株式会社南江堂)

C 免疫チェックポイント分子による免疫寛容

免疫監視機構は、免疫応答を活性化するアクセルと抑制するブレーキによって調節されると考えられており、免疫のブレーキの働きをする機構を**免疫チェックポイント**とよび、制御性 T 細胞によって自己の細胞や組織への不適切な免疫応答を抑制しているとされている。最近、がん細胞がこのブレーキの働きを担う制御性 T 細胞の免疫抑制機能を利用して、免疫監視機構から逃避していることがわかってきた。図 26 にがん細胞が制御性 T 細胞の免疫抑制機能を利用して免疫監視機構を逃避するメカニズムを示した。リンパ節内で T 細胞が抗原提示細胞から抗原を受け取る際には、抗原提示細胞上の B7 分子と T 細胞上の CD28 分子が結合し、副刺激シグナルとして T 細胞の活性化を誘導するとされている。しかし、免疫チェックポイントで働く分子である CTLA-4 が T 細胞上に発現している場合、抗原提示細胞から抗原を受け取る際に、抗原提示細胞上の B7 分子と T 細胞上の CTLA-4 が結合し、T 細胞の活性化が抑制されてしまう。また恒常的に CTLA-4 を発現している制御性 T 細胞が抗原提示細胞に結合すると、抗原提示細胞の成熟が抑制される。腫瘍局所では、活性化したキラー T 細胞の PD-1 分子が、がん細胞が PDL-1 を発現している場合には、PDL-1 と結合してしまい、キラー T 細胞は不活化されてしまう。これらの経路を介してがん細胞は免疫応答をすり抜けている。

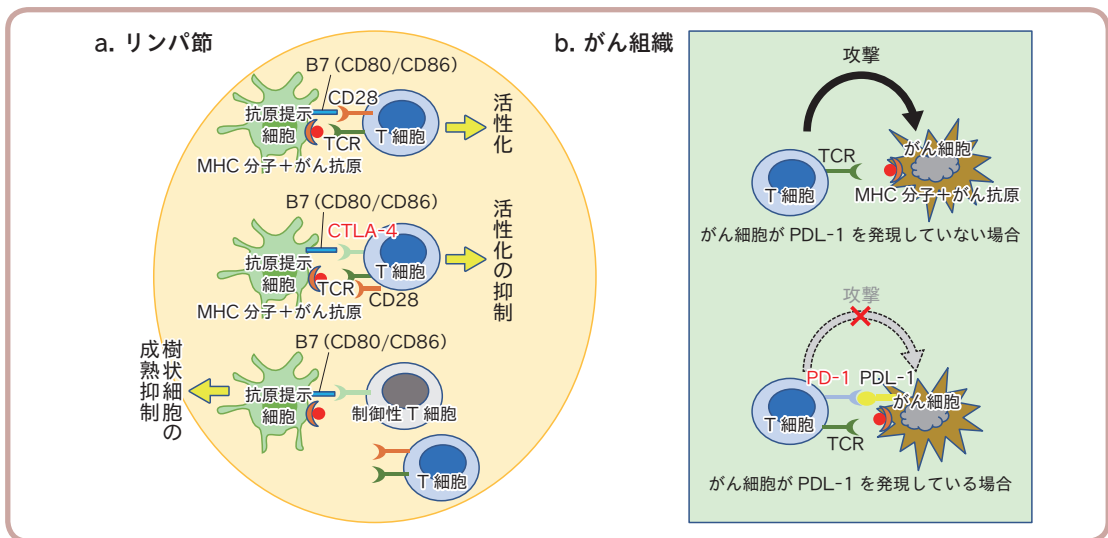


図 26 免疫チェックポイント分子による免疫抑制

a. リンパ節における免疫応答誘導期。上段は、抗原提示細胞上の B7 分子と T 細胞上の CD28 が結合することによって T 細胞が活性化することを示す。中段は、T 細胞が CTLA-4 を発現すると、抗原提示細胞上の B7 分子に T 細胞上の CTLA-4 が結合し、T 細胞の活性化が抑制されることを示す。下段は、制御性 T 細胞が多い場合、抗原提示細胞上の B7 分子に制御性 T 細胞上の CTLA-4 分子が結合して、抗原提示細胞の成熟が抑制されることを示している。

b. がん組織での免疫応答期。上段は、がん細胞が PDL-1 を発現していない場合に、キラー T 細胞ががん細胞を敵と認識して攻撃することを示している。下段は、がん細胞が PDL-1 を発現している場合、キラー T 細胞上の PD-1 ががん細胞上の PDL-1 と結合して不活化されてしまうことを示している。

2 免疫チェックポイント阻害薬を用いる免疫療法

「c. 免疫チェックポイント分子による免疫寛容」(p.198 参照) で述べたように、免疫チェックポイント分子ががんに対する免疫応答を含めて、免疫の抑制に重要な役割を果たしていることが次第に明らかになってきた。免疫チェックポイント分子は、元々自己に対する免疫応答を抑制する働きや過剰な免疫応答を抑制する分子として見つけれられてきた分子群であるが、がん細胞ががんの発がん過程で、免疫監視機構をすり抜けて増殖するために利用していることが判明した分子群でもある。現在、CTLA-4、PD-1 を代表として、いくつかの分子が明らかになっている。臨床では、**図 28** に示したように PD-1/PDL-1 と CTLA-4 を阻害する抗体が使用されている。

リンパ節でのがん抗原に対する免疫応答誘導期には、抗原提示細胞上の B7 分子と T 細胞上の CD28 分子が結合して、副刺激シグナルとして T 細胞の活性化を引き起こす (**図 26**)。T 細胞上に CTLA-4 が発現すると、B7 と CTLA-4 が結合してしまい、T 細胞の活性化が起きなくなってしまうのだが (**図 26**)、抗 CTLA-4 抗体の投与によって抗原提示細胞上の B7 分子が T 細胞上の CD28 分子と結合し、T 細胞の活性化が引き起こされ、樹状細胞の成熟も進行する (**図**

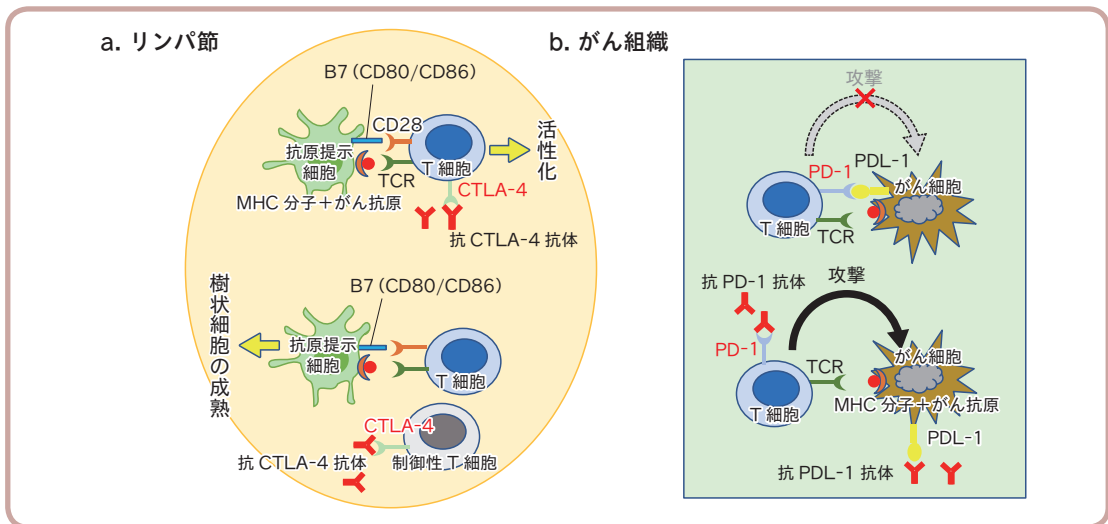


図 28 免疫チェックポイント阻害薬による免疫活性化

a. リンパ節での免疫応答回復. 上段は、抗 CTLA-4 抗体の存在下で樹状細胞上の B7 分子と T 細胞上の CD28 分子の結合が回復し、T 細胞の活性化が回復することを示している。下段は、抗 CTLA-4 抗体の存在下で樹状細胞上の B7 分子と制御性 T 細胞上の CTLA-4 分子の結合が阻害され、T 細胞上の CD28 分子との結合が回復し、抗原提示細胞の成熟も回復することを示している。

b. がん組織での免疫応答回復. 上段は、がん細胞が PDL-1 を発現している場合、キラー T 細胞上の PD-1 ががん細胞上の PDL-1 と結合してキラー T 細胞が不活化されてしまうことを示している。下段は、抗 PD-1 抗体や抗 PDL-1 抗体の存在下でキラー T 細胞の不活化が抑制され、がん細胞への攻撃が回復することを示している。

28).

がん組織でのキラー T 細胞によるがん細胞に対する攻撃は、がん細胞が PDL-1 を発現している場合、キラー T 細胞上の PD-1 分子とがん細胞上の PDL-1 分子が結合して、キラー T 細胞が不活性化されてしまう (図 26)。しかし、図 28 に示したように、抗 PD-1 抗体や抗 PDL-1 抗体の投与によって PD-1 と PDL-1 の結合が阻害され、キラー T 細胞によるがん細胞攻撃が再活性化することになる。抗 PD-1 抗体や抗 PDL-1 抗体投与の効果ががん細胞の PDL-1 発現量に相関するという報告やすべてのがんに対して効果を示すわけではないという報告は、こうした理解の正しさを支持している。