

癌と胎児は共に異物 免疫系はなぜ癌と胎児を拒絶しないのか

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野 教授 早川 智

はじめに

筆者が研修医を終えて、この領域を専攻するようになって30年、「免疫学」では新しい事実や概念、そして臨床応用に結びつく発見が続いてきた。特に20世紀後半から21世紀にかけては、分子生物学やゲノム科学の知見を取り入れた医学領域の最重要課題となっている。一方では、巷には「免疫力」なる非科学的な言葉が氾濫し、これを売り物にしたサプリメントや健康食品がとくにインターネットを中心に花盛りである。幸か不幸かこの手のものは毒にも薬にもならず、従って医学的な効果も健康上の実害も少ないが、病気に困っている人たちから高額な代金を巻き上げ、正統的な(効果が検証されている)医療を受ける機会を奪うことになる。そのためにも、初中等教育の場で、免疫について正しい知識と情報リテラシーを身につけてもらうことが必要である。

免疫の本質

免疫の本質は何かというと、外界の非自己から自己を区別する機能である。非自己として排除されるべき最大の敵は、ウイルスを含めた感染性微生物である。

免疫系には抗体を産生するB細胞やその反応を調節したり、ウイルス感染細胞や変異細胞を排除したりするT細胞などの獲得免疫(適応免疫)と、異物を貪食するマクロファージ、顆粒球、そして補体などの自然免疫がある。前者は脊椎動物になって初めて進化してきたシステムであり、無限に近い異物抗原に対応するために、抗体分子やT細胞レセプターの変異部位をコードする複数のVDJ遺伝子の組み換えを分子的基盤とする。これを明らかにしたのが我が国最初のノーベル生理学・医学賞受賞者利根川進博士である。今まで出会ったこともない抗原に対しても抗体を作り得る能力を、筆者の師匠故大野乾博士は「プロメテウスの適応」つまり「先見の明」と表現した。しかしこのシステムの致命的な欠点は自己の構成成分に対しても反応してしまうリスク、すなわち「自己免疫」の可能性を内在することである。

つまり、外界というマクロコスモスを自己のうちのミクロコスモスに対応させることで自己の中に「敵」を内在するという「パンドラの箱」を開いてしまったことになる。従って、獲得免疫というシステムの最重要課題は如何にして自己と非自己を見分け、異物(感染性微生物や変異した自己)に対しては必要かつ十分な免疫応答を行うかという一点に絞られる。無害な抗原(例えば花粉などの非病原物質や自己抗原、常在細菌)に必要な以上の攻撃を行うことはアレルギーや自己免疫疾患の直接の原因となるからである。「免疫力を高めると病気になる」という巷の言説がいかに不条理かはこれで理解頂けよう。

免疫の寛容

我々の免疫系が寛容を成立させるには複数のシステムが存在する。その代表的なものは胸腺における負の選択(中枢性免疫寛容)、そして末梢における制御性T細胞である。制御性T細胞はFoxp3という特徴的な転写因子を発現し(但しFoxp3イコール制御性T細胞という訳ではない)、宿主免疫系の病原微生物への応答強度のみならず、自己の変異した悪性腫瘍や完全に非自己である移植片に対する免疫応答、そして遺伝子の半分が非自己である胎児胎盤に対する雌個体の免疫寛容の主要な役割を担うことが明らかになっている。

メダワールの仮説

～胎児は何故拒絶されないのか～

胎児胎盤が異物であり、これが長期間(ヒトの場合280日の妊娠期間中)拒絶されないことは免疫学的に極めて特異な現象であることは1953年に英国の免疫学者Peter Medawar卿によって初めて提唱された。彼は、そのメカニズムとして、1)母体の免疫系が妊娠期間中は強く抑制される。2)胎児胎盤は免疫学的に未熟であり、母体免疫系に認識されない。3)子宮内は免疫学的に特異な場所である。4)胎児胎盤と母体循環は完全に分離されている。という4つの機構を提唱した。結果的にはこれらの仮説はいず

れも誤り、もしくは胎児の生着を説明するには不十分であることが明らかとなった。しかし、胎児生着の問題をはじめ免疫学的に論じたことは画期的であり、その後60年、彼の仮説を検証することで生殖免疫学という学問は発展してきた。胎児に対する母体の免疫寛容が破綻することにより、不妊や習慣流産、妊娠高血圧症候群(妊娠中毒症)の一部が発症するため、その解明は非常に大きな臨床的意味を有する。

性はなぜあるのか

ここで性は何故あるのかを考えてみたい。個体の寿命は有限であるが世代を交代することでリセットができる。複数の異なる個体の遺伝子を混ぜて子供をつくることを有性生殖という。性にともなって、さまざま複雑な生命現象が進化してきた。しかし、地球上には無性生殖をおこなう種も多く、性イコール生殖ではない。むしろ細菌や酵母のように二分裂や出芽で繁殖するほうが、自分と同一のクローンを短時間に効率よく増やすことができる。しかし、現在の地球環境では有性生殖が主流となっている。有性生殖には減数分裂による配偶子形成と配偶相手の選択、受精という一連の過程が必要である。有性生殖では動きが少なく大きな「卵」と小さくて運動性の高い「精子」という二つの異型配偶子を生じる。卵には精子に比べ大きな投資が必要である。ましてや、哺乳類のように子宮内で胎仔を育て出産後も授乳を行って独り立ちできるまで面倒をみる雌の投資は極大になる。では、なぜ大きなコストを払って有性生殖をするのか。もっとも有力な仮説は性により多様な子孫を残すことが感染性病原体に対する抵抗性を獲得するというものである。何らかの感染症が集団内に広がった場合、単一の個体集団ではすべてが死に絶える可能性がある。しかし、多様な遺伝的背景を有する個体群では抵抗性のある個体群が生き延びるチャンスがある。例として、鎌状赤血球貧血がマラリア流行地帯に多いことを思い出していただきたい(鎌状赤血球貧血症の患者は、マラリアに感染しにくいという性質をもつ)。HIV感染症抵抗性のCCR5Δ32変異も、もし有効なワクチンや抗ウイルス療法がなければ世界中に広まってゆくであろう。

性がいつ地球上に現れたかは不明だが、先カンブリア紀の地層には既に減数分裂により生じた微化石

が見られる。バクテリアや原生動物でも他個体とプラスミドなどの形で遺伝子交換を行うことから、遺伝子の水平的移動はきわめて古い起源があるのだろう。多様性を獲得できる能力が、4回の大氷河期(スノーボールアース)を耐えのびて、カンブリア紀の爆発的進化の原動力の一つになったのかもしれない。

150年前にダーウィンが「種の起源」ですでに述べているが、生存競争は個体の単位で行われる。従って、種内における僅かな違いが大きくなって異なった種が分化する。従って「種の保存」の本能というのは完全に誤った過去の概念であり、個体は同種内の異個体との間でいかにしてより多くの子孫を残すかという競争を繰り広げる。感染に対する抵抗性や物理的環境に対する個体の適応度それ自体と同時に、繁殖成功率の高い個体が選択を受ける。雌雄(男女)両性にとって、いかに次世代を残しやすい配偶者を選ぶかは異なった戦略を取るようになるが、母子間でも利益相反関係が発生する。すなわち、母体にとって子供(胎児を含む)の遺伝子の50%は自己であるが残る半分は配偶者に由来する。子供にとっては自らが独立して次世代を作れるようになるまで、母親からいかに多くの投資を引き出すかという戦略をとり、母親はいかに自分の遺伝子を次世代あるいはさらに先に残すかが最大の焦点となる。

悪性腫瘍と真胎生の進化

最後に進化の上で、遺伝子が自己の複製を残すことを個体の自己保存に優先した例として真胎生と悪性腫瘍に対する免疫寛容を取り上げたい。

真胎生とは受精卵を一定の発達段階に至るまで卵管もしくは子宮内で発育させる生殖様式で、無脊椎動物から脊椎動物まで広く見ることができる。爬虫類化石の解析から、同じ属のなかでも卵生種と胎生種が混在し、この二つの生殖戦略は容易に相互移行する。脊椎動物のうち、全ての鳥類が卵生であるが、両生類、魚類・爬虫類の多くは卵生であるものの一部胎生種もみられる。哺乳類はカモノハシとハリモグラを除く大部分が胎生である。興味深いことにサメでは既に立派な胎盤組織の形成が見られる。軟骨魚類ではより高等な脊椎動物と同様の獲得免疫システムがみられるため、これを制御する必要が生じる。無脊椎動物でも腫瘍性変化の報告は少なくない。しかし、大部分はショウジョウバエやカイコなどの

飼育種に限られ、またウイルス性など原因が明らかでないものが多い。自然界に圧倒的多数の個体が存在する野生の昆虫あるいは軟体動物や海産甲殻類で悪性腫瘍を有する個体に遭遇することは稀である。面白いことに、腫瘍に対する自然免疫系の防御システムは無脊椎動物でも観察される(図1)。TLRや補体など自然免疫による腫瘍関連抗原の認識機構はおそらくこの時代に遡る。魚類は最も繁栄している脊椎動物であり、海水淡水あわせて20,000種が存在する。野生種に加えて、飼育種でも多くの悪性腫瘍が報告されている。両生類の悪性腫瘍は比較的稀であるが、無尾目(カエル)において観察される。原因としてはウイルスの関与が大きい、環境因子によるものも少なくない。爬虫類や鳥類、哺乳類でも悪性腫瘍の頻度は高く、獣医学的な問題の一つである。

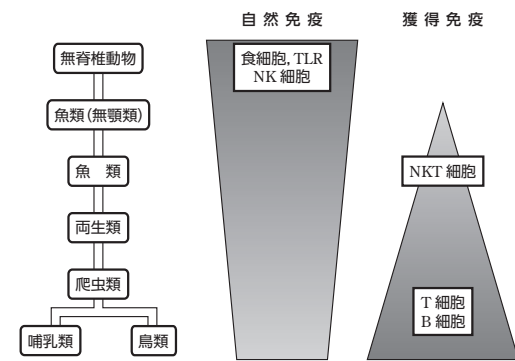


図1 生物の進化と免疫機構の進化

悪性腫瘍と胎児胎盤に共通する免疫エスケープ機構

先に述べたように、Medawar 卿は、1950年代に、胎児胎盤が母体免疫系を回避する仕組みについて仮説を立てていたが、当時の免疫学ではこれを実証することは困難であった。近年の生殖免疫学の進歩により、母体が胎児胎盤を許容するメカニズムが明らかにされるに至った(図2)。驚くべきことにその多くは悪性腫瘍が拒絶を免れるメカニズムと一致していた。¹⁾

1. MHC(主要組織適合抗原)

胎盤ならびに一部の悪性腫瘍は、MHC発現の調節により、細胞傷害性T細胞(CTLあるいはキラーT細胞)ならびにナチュラルキラー(NK)細胞による傷害から逃れることが知られている。数多くの種類

があるヒト白血球型抗原(HLA)のうち、すべてのヒトが共通して持っているHLA-Gと呼ばれる抗原を表面に発現した細胞は、CTLの認識を免れると同時にNK細胞の活性を抑制する。HLA-Gは、胎盤に由来する絨毛癌細胞以外にも、各種の悪性腫瘍で発現が報告されている。さらに心臓移植後に全く拒絶反応を示さない患者では心内膜、心筋細胞にHLA-G発現が見られるという。

2. Indoleamine2, 3-dioxygenase(IDO)

胎盤のマクロファージは、CTLのトリプトファン代謝を促進するIndoleamine2, 3-dioxygenase(IDO)という酵素を産生する。CTLは、トリプトファンの代謝が促進されて枯渇すると活性が抑制されるため、IDOは免疫制御に重要な働きがある。胎盤上に雄親由来(非自己)の抗原がある妊娠マウスにIDO阻害剤を投与すると、胎盤がCTLの攻撃を受けて炎症が見られるのに対し、同系統の雄と交配させた妊娠マウスやT細胞欠損マウスでは炎症がみられない。悪性腫瘍組織でもリンパ節の樹状細胞あるいは癌細胞自身がIDOを発現し、CTLによる免疫応答を抑制する。

3. 抑制性サイトカインとTh2細胞

胎盤組織、悪性腫瘍組織は共に抑制性のサイトカインを分泌する。特に、インターロイキン(IL)-6, IL-10, VEGF, G-CSF, TGF- β は、宿主の抗腫瘍免疫を抑制する。腫瘍組織内には多くのリンパ球浸潤を見ることがあるが、これらの免疫細胞も大部分は抑制性サイトカインを産生し、CTLなどの関わる細胞性免疫を強く抑制する。

ヘルパーT細胞の性状は、サイトカイン産生パターンより細胞性免疫を活性化するTh1と、体液性免疫を活性化するTh2に大別することができる。妊娠中はTh2優位となり、Th1は抑制される。なぜならば細胞性免疫の活性化は胎児胎盤に傷害性に作用するからである。癌患者においてもTh1型の免疫応答は癌の拒絶に作用して予後を改善する一方、Th2型の免疫応答は癌に対する宿主の免疫応答を抑制する。多くの進行癌ではTh2にシフトする。

4. 制御性T細胞

先に述べた制御性T細胞は抗原特異的な免疫調

節活性を有し、自己免疫反応のみならず、胎児胎盤に対する免疫寛容の成立にも重要な役割を果たす。悪性腫瘍が免疫を免れるしくみにおいても、制御性T細胞の増加や活性化が重要な役割を果たしており、その抑制による免疫療法(チェックポイント療法)が種々の悪性腫瘍の治療に有効である。

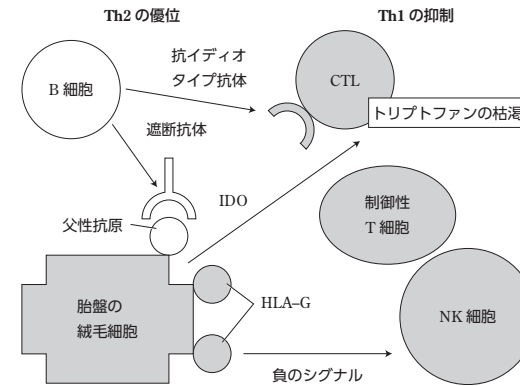


図2 胎盤が母体免疫を回避する機構
抗イディオタイプ抗体:CTLのTCRに作用し、HLA-Gの認識を阻害する
遮断抗体:父性抗原に作用し、他の抗体の結合を阻害する

真胎生進化のトレードオフ

進化医学ではトレードオフという概念が重視される。生物が現在の状態を獲得するには数十億年の歳月を経ている。人類あるいは他の動物種が特定の疾患にかかりやすいとすれば、それは特定の環境に適応するために、何らかの妥協をしている。トレードオフの概念はもともと経済学分野から派生したもので、限られた資源から最大限のあるいは差し迫った利益を引き出すため他のものを犠牲にすることであり、この概念から多くの生物行動を説明できる。あらゆる生物は死の危険に常にさらされていることから、できるだけ早くに子孫を残すことが最優先課題の一つとなる。従って、その生涯の早い時期に多く子孫を残しえる形質は後年何らかの不利をもたらすとしても甘受できることになる。

真胎生は生殖戦略の一つとして、進化の様々な段階で繰り返し出現しており、生物学的な近縁性と胎盤の構造は必ずしも一致しない。さらに興味深いことに、胎児胎盤は悪性腫瘍と同様に宿主(母体)環境に働きかけて最大限の利益を得ようとする。母体にとって、複数の胎児(現在の妊娠に限らず将来の妊娠による児も含めて)の半分を占める自分の遺伝子は同等の価値を有する。従って、彼女の戦略として

は生涯にわたって最大数の子供(さらにその次の世代の孫の数)を得ることが生殖上の成功につながる。一方、児にとって遺伝子はより、利己的に作用する。すなわち、当該妊娠が成功しなければ自分の遺伝子は残りえないために母親に最大限の投資を要求する。この概念は、Haigによって“Genetic conflict(親子の対立)”仮説として提唱された。²⁾

結論

悪性腫瘍の歴史は脊椎動物の歴史とともにある。しかし、野生動物では体力が弱った個体は餌が取れずに餓死するか、あるいは他の動物に捕食されてしまう。ヒトでも平均寿命の短い先史時代には感染症や事故で落命することが多く、生殖年齢を過ぎてかなりの時間が経過して発症することの多い癌や虚血性心疾患、脳卒中など現代の生活習慣病はむしろ稀であった。

免疫系の本来の作用は微生物感染に対する防御機構と変異細胞の除去である。真胎生を行う動物の雌個体は、子宮内で胎児胎盤を育てるために獲得免疫を制御する必要が生じる。一方、腫瘍細胞にとって胎児胎盤が用いるエスケープ機構は宿主の認識を逃れる上でえがたいリソースとなる。生殖年齢に達し、一定数の子孫を残した個体にとって、その後の発癌はたとえ死を意味しても個体の包括的適応度に影響しないことから、真胎生によるベネフィットは、それを可能とする胎児胎盤の拒絶を制御する機構を介して、発癌や悪性腫瘍の進展というリスクとのトレードオフになっている可能性がある。この仮説は無脊椎動物や植物に悪性腫瘍が殆ど見られない事実も説明可能である。我々の祖先は我々を残すために実に大きな取引をしたことになる。

参考文献

- 1) Hayakawa S.No cancer in cancers : evolutionary trade-off between successful viviparity and tumor escape from the adaptive immune system. Med Hypotheses. 2006;66(5):888-97
- 2) Haig D. Maternal-fetal conflict, genomic imprinting and mammalian vulnerabilities to cancer. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015 Jul 19;370(1673)
- 3) Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2014 Aug;72(2):107-16