

●■第XIV章 腫瘍免疫・移植免疫・生殖免疫 215

●XIV-1) 腫瘍の免疫回避機構 216

●XIV-2) 移植片対腫瘍効果・移植片対白血病効果 218

●XIV-3) 超急性移植拒絶反応 220

XIV-4) 妊娠の維持とリンパ球 222

- ・ 移植免疫の基本：一卵性双生児のように遺伝子が同一の相手からの場合は同系移植という。この場合、移植拒絶反応が生じない。
- ・ 移植拒絶反応においては、CD8<sup>+</sup>T細胞が標的細胞のMHCクラスI抗原に反応して標的細胞を傷害することが中心になる。
- ・ 組織適合性の異なるドナーのT細胞が生着した場合、そのT細胞はレシピエントの臓器を攻撃し、発熱、発疹、肝障害、下痢などをもたらす、しばしば致死的となる。これを移植片対宿主反応（GVH反応）という。免疫不全者への輸血や骨髄移植で発生する。一方、この反応は白血病細胞や腫瘍細胞の排除にも役立っており、移植片対白血病効果・移植片対腫瘍効果という。ある程度GVH反応を起こすような条件での骨髄移植によってもたらされる。
- ・ GVHは、腫瘍細胞の除去にも関与し、GVT(graft-versus-tumor effect)と呼ばれている。
- ・ 胎児は父方・母方両方の組織適合性抗原を持つ。したがって、母親は胎児の父方抗原に反応して胎児を拒絶する恐れがある。
- ・ 腫瘍細胞はT細胞の応答を導びきうる抗原を持つことが明らかにされ、抗腫瘍免疫が確かに存在することが示されている。
- ・ 対して腫瘍に対しては細胞傷害性T細胞が誘導されるなどして、その排除のための反応が生じることが明らかにされているが、腫瘍はそれを回避する機構を備え増殖してくるものと考えられる。腫瘍細胞は様々な免疫抑制物質を産生分泌する（図1）。

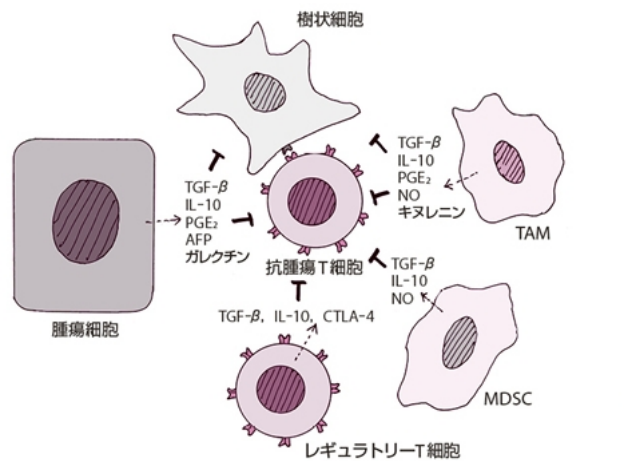


図1 腫瘍からの免疫抑制物質、免疫抑制細胞の作用による抗腫瘍免疫反応の抑制

- ・ 図中のTGF-βは転写因子NF-κBを抑制、Mφのサイトカイン産生能を抑制、IL-10は炎症性サイトカインを抑制、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)はT細胞、樹状細胞のcAMPを上昇させ、その機能を抑制、α胎児蛋白(AFP)はT細胞の機能、樹状細胞の抗原提示能、IL-12産生を抑制する、ガレクチン1はCD3に、ガレクチン3はT細胞レセプターに、ガレクチン9はTim-3に作用し、T細胞の機能を抑制する。また、様々な免疫抑制細胞も腫瘍に集まってきている（図1）。
- ・ もし移植前にレシピエントがドナーの組織適合性抗原やABO血液型物質に対する抗体を既に保有している場合には、その抗体により移植臓器を還流する血管が傷害されて、血流が途絶え移植臓器は急速に死滅してしまう。これを超急性拒絶反応あるいは血管型拒絶反応(vascular rejection)という。
- ・ 妊娠中の子宮脱落膜中には母親由来のNK細胞(70%)、マクロファージ(20%)、T細胞(10%)が数多く存在する。NK細胞は非絨毛部栄養膜細胞がつくるケモカインCXCL12(SDF-1)にレセプターCXCR4で反応して集まってくる。NK細胞には細胞傷害作用の強いCD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>のもの、

細胞傷害作用が弱くサイトカインをよく産生する CD16<sup>+</sup>CD56<sup>++</sup>のものがあるが、妊娠子宮中では後者が主体である。

- 胎盤のNK細胞はM-CSFを産生し、栄養膜細胞を増殖させる。
- 胎児の細胞は母親にはない父方の組織適合性抗原を持っている。したがって移植拒絶反応と同様の機序が働く恐れがある。そのため、それを防ぐ様々な機構によって妊娠を維持させている。
- 栄養膜細胞ではHLAクラスII、古典的HLAクラスIの表出がなく（一部HLA-Cを表出）、母方T細胞の反応を受けないようにしている。胎盤中のリンパ球、Mφ

による胎盤の育成支持が行われる。

- また、さまざまな免疫細胞が、図のように、胎児拒絶反応の抑制に働いている。脱落膜細胞はFasリガンド、栄養膜細胞はPD-L1, TRAILを表出していてそれぞれ活性化T細胞が表出する

Fas, DR4, PD-1に作用させ、T細胞部をアポトーシスやアネルギーに導き拒絶反応を防ぐ（図2）。

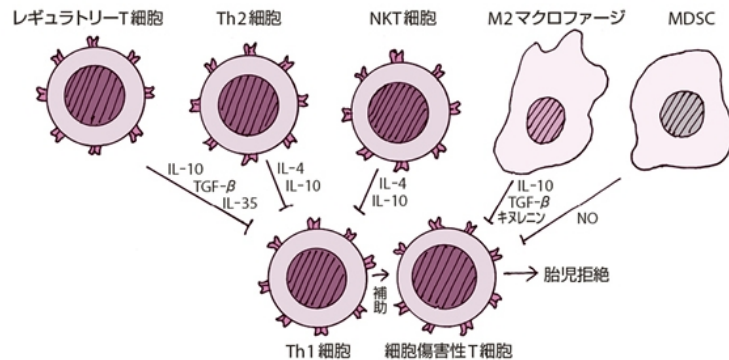


図2 様々な免疫抑制細胞による胎児拒絶反応の抑制