

入門講座

86

癌と免疫

発癌の仕組みを原発性免疫不全症候群から考える

東京大学名誉教授
国立小児病院名誉院長

小林 登

癌と免疫について分かり易く書けという編集者の求めである。これに関してはいろいろの立場があるが、筆者が関心をもってきた「発癌と免疫不全」、特に原発性免疫不全症候群の分析疫学の立場から述べることにする。すなわち、免疫不全に悪性腫瘍が好発するのは事実であって、その代表としての原発性免疫不全症候群との関係を明らかにすることにより、発癌研究の方向を見出すことが可能であるからである。

1. 発癌と免疫との関係をどのように捉えるか

筆者からみると、発癌と免疫との関係は、次の二つの立場から捉えることが出来ると考える。

(a) 発癌は感染因子による可能性もあるので、免疫不全も関係するという立場

悪性腫瘍は感染因子によるという考えは、決して新しくない。特に、ウイルスによるという立場は、この半世紀にわたって論じられてきている。動物では、多くの発癌ウイルスが明らかにされているばかりでなく、ヒトでもヘルペス・ウイルスと子宮頸癌、EBウイルスと悪性リンパ腫などで、ウイルスの関与が明らかにされている。

したがって、その他の悪性腫瘍でも感染因子が関係するとすれば、宿主が免疫不全を有する場合には、持続感染状態になり、悪性腫瘍が好発すると言える。

(b) 免疫不全では、癌細胞を免疫学的に排除することが出来ないとする立場

癌細胞、すなわち悪性腫瘍の細胞は、生体を構成する細胞が、感染因子なり化学因子なりの作用により、その遺伝子機構に変異がおこった結果発生したものであり、宿主にとっては、免疫学的に非自己 (not-self) の存在である。したがって、宿主は、免疫学的にその非自己である悪性腫瘍細胞を排除するのが正常のプロセスである。若し、免疫不全があれば、それが出来ず、悪性腫瘍細胞は増殖して、宿主を犯すことになる。

このいずれの考え方も、理論的には明解であり、実験的にもそれを支持するデータは発表されているが、全てが完全に明らかにされてはいない。いずれにしても、免疫不全は発癌要因のひとつとして重要であることは、言をまたない。また、アレルギー患者には癌が少ないという報告も、これを支持するが、残念ながら検討は充分でない。

2 免疫不全とは、そしてどんな病型があるか

免疫不全immunodeficiencyとは、生体の免疫機能が不全な状態である。したがって、感染の反復・重症化、さらに日よりも感染 (opportunistic infection)、持続感染 (continuous tolerant infection) などで特徴づけられる症候群 (syndrome) である。

この症候群は、免疫不全のおこる仕組みから、大きく二つの病型に分けられる。生まれながら免疫不全である、多くは遺伝子の異常によって発症する原発性 (先天性) 免疫不全症候群 primary

(congenital immunodeficiency syndromeと、一応免疫機能は正常な状態で生まれた子どもが、感染・放射線・化学薬品などにより免疫不全状態になる続発性(獲得性)免疫不全症候群secondary (acquired) immunodeficiency syndromeとである。

臨床の現場で問題となる続発性免疫不全症候群では、ウイルス感染、あるいは抗癌剤・放射線による治療で問題となる。小児医療では、麻疹などにみられる免疫不全が代表であった。

現在問題となっているAIDSはAcquired Immuno-Deficiency Syndromeの略で、従来は続発性免疫不全症候群と同じ病型に用いられていた。1970頃より、御存知のようにHuman Immunodeficiency Virusという特殊なウイルス (retrovirus) が、Tリンパ球を破壊して続発性免疫不全症候群をおこすことが明らかになり、AIDSという場合には、この病型をさすようになっていく。このAIDSにも、Kaposi肉腫という悪性腫瘍が好発する事実は周知の通りである。

発癌と免疫不全の関係は、最近原発性免疫不全症候群で大きな問題となっている。それは、その色々の病型で、免疫不全のメカニズムが、遺伝子のレベルで明らかになりつつあるからである。したがって、その遺伝子機構と発癌のメカニズムとの関係の解明に、原発性免疫不全症候群の分子生物学的研究は大きなヒントを与えるのである。

3. わが国では原発性免疫不全症候群がどの位発生しているか

わが国の原発性免疫不全症候群の医師による登録制は、20年以上前に、筆者らが東大小児科に登録センターをつくることによって始められた。厚生省が難病対策の一環として始めた研究事業の中に、本症候群がとり上げられた時、関心ある医師によって、症例登録による分析疫学的な研究も、他の研究と共に始められたのである。本登録の特徴は、わが国で発生する全症例をカバーすることは出来ないが、個々の症例について細かい情報が集められている点である。発癌記録もそのひとつである。尚、現在登録は、東大分院の早川と国立小児病院小児医療研究センター小児生態研究部の谷村に引きつがれて協同で行われている。

1996年1月15日現在の原発性免疫不全症候群の

登録例は1060例で、成人例は67例 (6.3%) である。尚、成人例のみの登録もこの5年程前から別に始められている。以下の表のデータは早川によるものである。

上記の1060例の病型を整理すれば、表1の通りである。目立って多い病型は、CVID (common variable immunodeficiency disease) で15.1%を占め、慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease) 14.2%, IgA欠損症9.7%, 重症複合免疫不全症8.8%とつづいている。

CVIDは、非家族性の散発性の抗体不全であり、常染色劣性か優性の可能性の考えられている免疫不全、慢性肉芽腫症は好中球の食機能不全、IgA欠損症は血清中にIgAが著しく低い病型、重症複合免疫不全症は、T、Bリンパ球にまたがる機能不全で、抗体免疫と細胞免疫が共に不全になっている病型である。

原発性免疫不全症候群は一般に、免疫機能のどの部分に原発性の障害があるかによって分類される。(A)グループは、細胞免疫と抗体免疫の両者、Tリンパ球とBリンパ球の機能障害による病型で、(B)グループは抗体免疫、すなわちBリンパ球の機能障害による病型である。(C)グループは、特徴的な臨床症状を示す病型で、C₁は疾患単位として確立しているもので、C₂は尚問題があると考えられているものである。(D)グループは、好中球などの食細胞、さらには単球系細胞の原発的な障害による病型であり、(E)グループは補体系の障害による病型である。原発性免疫不全症候群は、小児期に始まるのが殆んどで、専門とする医師は小児科医が多いので、患者が大人になってもつづいて診療する場合が多く、まれに成人で発病する事例も診療する事例が多いので6%程の成人例も登録されているが、上述のように成人に始まる病型の登録も別に始まっている。

原発性免疫不全症候群のグループで最も症例数の多いのはBグループ、抗体免疫不全で45%を占め、特異な症状を示すCグループが25%であとにつづく。食細胞・単球系のDグループは18%で第3位、諸外国に比較しても、わが国では多いようである。ついで、Aグループの抗体免疫と細胞免疫が共におかされる病型で約10%で、補体系の免疫不全であるEグループは3%にしかすぎない。

表1 原発性免疫不全症候群登録症例数(早川)

厚生省特定疾患「免疫不全症候群」調査研究班
1996年1月15日現在

疾患	登録総数		%	成人例	%
	男	女			
(A)			合計		
重症複合免疫不全症	73	20	93	8.8	0
ADA欠損症	6	2	8	0.8	0
PNP欠損症	0	1	1	0.1	0
MHC Class II 欠損症	0	0	0	0	0
細網異形成症	1	0	1	0.1	0
小計	80	23	103	9.7	0
(B)					
伴性型無 γ グロブリン血症	94	0	94	8.9	0
成長遅延欠損を伴う伴性型無 γ グロブリン血症	1	0	1	0.1	0
IgM増加を伴う免疫不全症	29	8	37	3.5	4
免疫欠乏 重鎖遺伝子欠損症	0	0	0	0	0
カバ 鎖欠損症	0	0	0	0	0
IgA欠損症	54	49	103	9.7	15
IgGサブクラス欠損症	14	3	17	1.6	0
IgM欠損症	8	5	13	1.2	5
CVID	105	55	160	15.1	20
乳児一過性低 γ グロブリン血症	27	15	42	4.0	0
その他の抗体不全症	5	0	5	0.5	1
小計	337	135	472	44.5	43
(C)					
Wiskott-Aldrich 症候群	70	(2)	70 (72)	6.8	0
Ataxia telangiectasia	39	34	73	6.9	1
DiGeorge 症候群	29	11	40	3.8	0
その他の胸腺低形成症	5	4	9	0.8	0
小計	143	51	194	18.3	1
(D)					
短鎖保蔵を伴う免疫不全症	1	2	3	0.3	0
高IgE症候群	20	19	39	3.7	0
慢性皮膚粘膜カンジダ症	6	9	15	1.4	2
胸腺腫を伴う免疫不全症	5	4	9	0.8	9
小計	32	34	66	6.2	11
(E)					
慢性肉芽腫症	133	18	151	14.2	2
Chediak-Higashi 症候群	9	8	17	1.6	0
その他の食細胞機能異常症	10	9	19	1.8	0
小計	152	35	187	17.6	2
(F)					
補体成分の欠損症	12	14	26	2.5	7
(F)					
その他	6	6	12	1.1	1
合計	762 (71.9%)	298 (28.1%)	1060		67 (6.3%)

成人例：診断確定時20歳以上であったもの

全般的にみて、男児が女児の2.6倍である。詳細は、表1を参考にされたい。

4. 原発性免疫不全症候群の登録例にみられた悪性腫瘍の発生頻度

免疫不全が発癌に関係あるとすれば、原発性免疫不全症候群に悪性腫瘍は好発する筈である。1995年7月25日現在までに登録されている原発性免疫不全症候群1043例にみられた悪性腫瘍症例は35例、すなわち3.4%である。一般の発癌頻度はなかなか計算しにくい、死亡率でみると人口10万人で約15人で、それと比較しても著しく高いことは明らかである。

症例数は未だ限られているが、夫々の原発性免疫不全症候群の病型別にまとめたのが表2である。Chediak-Higashi症候群では合併率が最も高く18.8%、次いでAtaxia-Telangiectasiaの14.9%、IgM欠損症の7.7%、Wiskott-Aldrich症候群の7.0%とつづく。合併率2%台の原発性免疫不全症候群の病型は、重症複合型免疫不全症、IgM増加を伴う免疫不全症、IgA欠損症、乳児一過性低 γ グロブリン血症である。合併頻度の一番低いのは、伴性型無 γ グロブリン血症で、1.1%であった。しかし、それにしても正常に比して著しく高い。

このように原発性免疫不全症候群の中で悪性腫瘍を合併した病型のみでまとめると、合併頻度は

表2 悪性腫瘍を発症した原発性免疫不全症候群登録症例 (早川)

1995年7月25日現在

免疫不全症候群	登録総数	悪性腫瘍発症例数				内訳
		男	女	合計	%	
重症複合免疫不全症	92	2	0	2	2.2	悪性リンパ腫 2
伴性型無γグロブリン血症	91	1	0	1	1.1	胃癌 1
IgM 増加を伴う免疫不全症	36	1	0	1	2.8	脳腫瘍 1
IgA 欠損症	101	1	1	2	2.0	脳腫瘍 1 胆管癌 1
IgM 欠損症	13	0	1	1	7.7	悪性リンパ腫 1
CVID	158	4	2	6	3.8	胃癌 4 悪性リンパ腫 2
乳児一過性低γグロブリン血症	41	1	0	1	2.4	白血病 1
Wiskott-Aldrich 症候群	71	5	0	5	7.0	悪性リンパ腫 5
Ataxia telangiectasia	74	7	4	11	14.9	悪性リンパ腫 6 白血病 2
高IgE 症候群	39	0	2	2	5.1	胃癌 1 肝癌 1 甲状腺癌 1
Chediak-Higashi 症候群	16	3	0	3	18.8	悪性リンパ腫 3
合計	732	25	10	35	4.8	

(総登録数1043例に対する頻度 3.4%)

表3 原発性免疫不全症候群に発症した悪性腫瘍 (早川)

1995年7月25日現在

白血病	3	8.6 %
悪性リンパ腫	21	60.0
胃癌	6	17.7
肝癌	1	2.9
胆管癌	1	2.9
甲状腺癌	1	2.9
脳腫瘍	2	5.9

4.8%で、更に高くなる。

表2の右側に合併した悪性腫瘍の種類が例記してあるが、それを悪性腫瘍別に整理したものが表3である。一番多いのは悪性リンパ腫で、全悪性腫瘍合併例の60.0%を占め、胃癌が17.7%でそれにつぐ。そして、3位が白血病 (8.6%)、4位が脳腫瘍 (5.9%)、肝癌・胆管癌・甲状腺癌 (2.9%)

が夫々同頻度で5位である。

悪性リンパ腫はEBウイルスなど、胃癌も最近になってHelicobacter pyloriとの関係が消化性潰瘍を介して問題となっている事を考え合わせると興味深い。

逆に、悪性腫瘍患者の中に原発性免疫不全症候群が合併しているかが問題になる。幸いわが国で

は、30年間に近い小児がん患者の登録システムがある。1969から1992年までの29804例の小児がん登録患者の中で原発性免疫不全症候群を合併して19症例 (0.06%) をまとめたのが表4である。

悪性リンパ腫で最も高く、その原発性免疫不全症候群の合併率は0.36%である。それに細胞上皮腫瘍 (0.19%)、性腺腫瘍 (0.14%)、肝消化器腫瘍 (0.11%)、急性リンパ性白血病 (0.05%)、網膜芽腫など眼腫瘍 (0.05%) とつづく。

免疫不全と発癌の関係は、原発性免疫不全症候群の夫々の病型に分類してみると、悪性腫瘍を合併する症例数が限られているので、症例を増加させて検討する必要もあると考えられるが、確かなものと考えらるべきであろう。特に、Chediak東症候群やAtaxia-Telangiectasiaの様な特殊な免疫不全では、明らかに悪性腫瘍を好発している。

Chediak東症候群で、常染色体劣性の遺伝性疾患で、皮膚が白く、毛髪・紅彩に色素欠損がある。顆粒球産生に障害があり、細胞内に巨大顆粒 (lysosomal granule) がみられる。重症な化膿性感染をおこす。Natural Killer Cellの欠損もみられ、それが発癌に関係する可能性が考えられ

る。Ataxia-Telangiectasiaは、遺伝子機構のレベルで発癌との関係が明らかにされつつあるので、項をあらためて次に述べる。

5. 悪性腫瘍を好発する原発性免疫不全症候群のモデルとしてのAtaxia-Telangiectasia

Ataxia-Telangiectasiaは、小児期に小脳性アタキアで発症する常染色体性劣性遺伝の進行性疾患で、筋・神経変性、痴呆、眼球結膜・皮膚の血管拡張などの症状で特徴づけられる。糖尿病の合併もみられることがある。免疫学的には、血清の免疫グロブリン、特にIgAのレベルが低く、副鼻腔炎・気管支炎などを反復する。中枢性免疫臓器である胸腺が小さく、組織構造も異常である。悪性腫瘍の発症率は高く、表2のようにわれわれの登録例でも15%に近く、その55%は悪性リンパ腫、18%は白血病であり、胃癌・肝癌など癌腫も27%を占めている。

最近の遺伝子技術による本疾患の原因遺伝子が明らかにされ、それがクローニングされ、ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutation) とよばれ

表4 小児悪性腫瘍登録例にみられた原発性免疫不全症候群

日本小児癌登録: JCCR 1969-1992

小児悪性腫瘍	登録総数	症例数	原発性免疫不全症候群 %	内訳
急性リンパ性白血病	6973	6	0.05	AT 4 CVID 1 DG 1
その他の白血病	5051	0		
悪性リンパ腫	2467	9	0.36	NHL WAS 2 AT 2 CVID 1 Bloom 1 CH 1 Burkitt AT 1 Hodgkin Bloom 1 LS SCID 1
細胞上皮腫瘍	522	1	0.19	
脳脊髄腫瘍	2732	0	0	
交感神経腫瘍	3808	0	0	
網膜芽腫その他眼腫瘍	2124	1	0.05	網膜芽腫 HyperIgE 1
腎尿路系腫瘍	1285	0		
肝消化器系腫瘍	946	1	0.11	胃癌 AT 1
呼吸器系腫瘍	165	0		
骨腫瘍	471	0		
性腺腫瘍	728	1	0.14	睾丸癌 CVID 1
軟部組織肉腫	903	0		
皮膚腫瘍	33	0		
内分泌腫瘍	168	0		
良性奇形腫	314	0		
その他の腫瘍	1114	0		
合計	29804	19	0.06	

注 AT: Ataxia telangiectasia CVID: Common variable immunodeficiency DG: Di George 症候群
WAS: Wiskott-Aldrich 症候群 Bloom: Bloom症候群 SCID: 重症複合免疫不全症 CH: Chediak-Higashi 症候群
HyperIgE: 高IgE症候群
NHL: 非ホジキンリンパ腫 LS: Letterer-Siwe 病

ている。このATMがつくるたんぱく質 (ATM protein) には2つの構造が明らかにされた。すなわち、酵素のキナーゼと同じもの (phosphoinositol-3-kinase) と酵母のDNA修復たんぱくと同じものである。

前者は、インシュリンによる糖の転送、さらに成長因子に関係するサイトカインの産生などを支配し、その異常が糖尿病などの合併の原因と考えられている。また、患者の細胞は培養しにくいことが知られているが、これもこの異常で説明されている。後者は、DNAの修復や細胞のサイクルを支配していると考えられている。この両者の異常により、アポトーシス (遺伝子機構による細胞死) の傾向を強め、また頻度を高めていると考えられるのである。それがアタキシーの原因となる小脳のPurkinje細胞の変性・壊死などの全身の病変に関係し、さらには患者が放射線に強い反応を示すことが多いが、その原因にも関係するメカニズムと考えられている。悪性リンパ腫・白血病の好発も、このメカニズムで捉えられている。

さらに注目すべきは、ATMのヘテロサイゴートは、アメリカでは全人口の0.5~1.5%を占めていると計算されているが、これも悪性腫瘍を好発

するグループであることである。乳癌の8%の患者はATMのヘテロサイゴートである。また、このような癌患者では、抗癌剤や放射線療法に強い副作用を示し、また逆に強い副作用を示す癌患者はATMのヘテロサイゴートである可能性が高い事も明らかになった。

〈まとめ〉原発性免疫不全症候群に好発する悪性腫瘍は、発癌と免疫を考える格好のモデルである。特に最近明らかにされたAtaxia-Telangiectasiaと発癌の関係は、遺伝子レベルで多くの洞察と研究のヒントを与えるものである。

文 献

- 1) 早川浩, 岩田力, 小林登: 原発性免疫不全症候群症例調査登録, 厚生省特定疾患, 原発性免疫不全症候群調査研究班, 平成7年度研究報告書, p7-10, 昭和8年.
- 2) E. R. Stiehm: Immunologic Disorders in Infants & Children, (3rd ED.) p.188, W. B. Saunders Co, 1989.
- 3) M. Kastan: Ataxia-Telangiectasia-Broad Implications for a Rare Disorder, New Engl. J. Med., **333** (10) : 662-663, 1995.
- 4) R. Nowak: Discovery of AT Gene sparks Biomedical Research Bonanza, Science, **268** : 1700-1701, 1995.