

# 熱ショックタンパク質と抗腫瘍免疫

水上修作

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学

## Heat shock protein and anti-tumor immunity

Shusaku Mizukami

Department of Immunology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

### はじめに

HSP (heat shock protein) はその名のとおりに熱によって誘導されるといいう性質を持つ。また熱以外にも放射線、重金属など多彩なストレスによって誘導されることから“ストレスタンパク質”とも呼ばれる。今回はこの分子群の一般的な役割と、近年新たにわかった側面について、特に抗腫瘍免疫との関わりに着目して解説させていただく。

### HSP とは

HSP とは分子群の総称であって、個別にはその分子量を付けて hsp90, hsp70, などと呼ばれる。HSP の多くは細胞質に局在するが、例えば hsp90 に対しての gp96 (glycoprotein 96) のように小胞体にもホモログが存在している。

HSP の最も有名な機能として細胞内タンパク質の構造維持が挙げられる。HSP は、タンパク質がアミノ酸の連なったヒモとして産生されたときにこれに立体構造を描かせる。また、HSP はタンパク質が立体構造を損なうのを防いでいるのだが、この機能を示すわかりやすい実験があ

る。卵白を70℃で処理すると通常は変性して白濁する。しかし予め HSP の一種である hsp90 を加えるとこの変性が抑えられ卵白は透明なままである。このように細胞内タンパク質の品質管理を行う HSP であるが、守るだけではなく再生不可能と判断した際には処分を行うのも重要な品質管理の一面である。HSP も細胞内タンパク質の損傷がひどい場合にはプロテアソーム(タンパク質分解酵素)までこれを運び分解させる。HSP の別名であるシャペロンは中世フランスで(社交界にデビューする貴婦人の)“介添え人”を指す言葉として用いられたものであり、タンパク質の誕生から死まで面倒をみる HSP に適した名前と言えよう。

### 抗腫瘍免疫と HSP

1990年代に入り腫瘍から精製した各種 HSP をマウスに投与すると、投与されたマウスは HSP の由来となった腫瘍を拒絶することが報告された。これらの HSP には腫瘍由来の MHC クラス I エピトープペプチドが結合しており、これが腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導する要因であった<sup>1,2)</sup>。その後これに倣い、患者腫瘍から採取・精製した HSP を再度患者に投与し抗腫瘍免疫を誘導する研究も行われており、腎癌患者由来 gp96 を用いた臨床研究は米国で Phase III まで実施されている (HSPPC-96, vitespen 療法)<sup>3)</sup>。

また、以前から抗原提示細胞の細胞膜表面には HSP レセプターが存在するとの報告が多くなされている。これについては未だ結論をみないが CD91<sup>4)</sup>, LOX-1<sup>5)</sup>, SR-A<sup>6)</sup> などに加えて自然免疫系に関わる TLR (toll like receptor)<sup>7)</sup> もその候補に挙がっており、レセプターを介して HSP と抗原の複合体は抗原提示細胞に効率よく抗原をデリバリー出来ると考えられている。事実、HSP と抗原の融合タンパク質が抗原単体と比較して有為に効率よく CTL など免疫活性化を誘導することは広く報告されている。

### クロスプレゼンテーションの要としての hsp90

細胞質内においても HSP への抗原ペプチドの結合は確認されており、細胞内外での結合した抗原の輸送は HSP の免疫系における大きな役割であると言える。

しかしここ1, 2年で、これらを上回る HSP の重要な役割が明らかになった。ワクチンなどの外来性タンパク質は通常 MHC クラス II に提示され CD4<sup>+</sup> T 細胞を活性化する。しかしながら抗腫瘍免疫の主要なエフェクターは細胞傷害性 T 細胞つまりは CD8<sup>+</sup> T 細胞である。CD8<sup>+</sup> T 細胞は通常内在性抗原により活性化され、ワクチンのような外来性タンパク質が CD8<sup>+</sup> T 細胞を活性化するには、抗原は一度内在性抗原の抗原提

平成24年5月受理  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話：086-235-7188  
FAX：086-235-7193  
E-mail：mizukami@cc.okayama-u.ac.jp

示経路に入らなければならない。この経路はクロスプレゼンテーションと呼ばれ、この経路を介したCD8<sup>+</sup>T細胞の活性化はクロスプライミングと呼ばれる<sup>8)</sup>(図1)。この経路は1970年代から知られてはいたが、未だ不明な点が多くある。特にどのように外来性抗原が内在性抗原の抗原提示経路に入るのかが一番の議論的であった。そのような状況の中、クロスプレゼンテーション経路にはhsp90が重要な役割を果たしていることが報告された<sup>9)</sup>。続いて、抗原のエンドソームから細胞質への移行にhsp90が必須であるという報告により、その作用機序も明らかになった<sup>10)</sup>(図1)。今後hsp90は抗腫瘍免疫誘導の一つのカギとしてとらえられていくであろう。

さらにこれらの発見は抗腫瘍免疫に留まらない応用が見込まれる。破傷風毒素の毒性は、エンドソームから細胞質に移行した軽鎖がシナプス小胞の膜蛋白質を限定分解することによって、シナプス小胞とシナプス前膜とのドッキングが阻害されることに起因する<sup>11,12)</sup>。この“細胞質へ

の移行”はクロスプレゼンテーションで見られるそれと同じにほかならない。このことは既に多く存在しているgeldanamycinなどhsp90の阻害剤が同様の機序を用いる毒素に対する治療薬になる可能性を有していることを示している。

### おわりに

今回のKey wordはHSPと免疫について抗腫瘍免疫を中心に解説をさせていただいた。ここでは獲得免疫についてのみの解説であったが、gp96はTLRsのマスター分子との報告などもあり<sup>13)</sup>、HSPは自然免疫系も含めた免疫系に大きな影響を及ぼしている。

HSPは生命活動の様々な場所に顔を出す分子群である。そのためHSPの働きと考えられているものの多くは混入したエンドトキシン等による影響であって、その実、免疫においてHSP自体はたいした働きを持たないのではないと言われることもしばしばあった<sup>14)</sup>。しかしながら近年の研究はその疑いを晴らしつつある。今回お示した事例を凌

駕するようなHSPの新たな役割が明日報告されるかもしれない。HSPはその期待を抱かせるに十分な分子群である。

### 文 献

- 1) Udono H, Srivastava PK : Heat shock protein 70-associated peptides elicit specific cancer immunity. *J Exp Med* (1993) 178, 1391-1396.
- 2) Udono H, Levey DL, Srivastava PK : Cellular requirements for tumor-specific immunity elicited by heat shock proteins : tumor rejection antigen gp96 primes CD8<sup>+</sup>T cells in vivo. *PNAS* (1994) 91, 3077-3081.
- 3) Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, Mulders P, Zielinski H, Hoos A, Teofilovici F, Isakov L, Flanigan R, et al. ; C-100-12 RCC Study Group : An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96 ; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma : a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* (2008) 372, 145-154.
- 4) Binder RJ, Han DK, Srivastava PK : CD91 : a receptor for heat shock protein gp96. *Nat Immunol* (2000) 1, 151-155.
- 5) Delneste Y, Magistrelli G, Gauchat J, Haeuw J, Aubry J, Nakamura K, Kawakami-Honda N, Goetsch L, Sawamura T, Bonnefoy J, Jeannin P : Involvement of LOX-1 in dendritic cell-mediated antigen cross-presentation. *Immunity* (2002) 17, 353-362.
- 6) Zhou Z, Hartwig E, Horvitz HR : CED-1 is a transmembrane receptor that mediates cell corpse engulfment in *C. elegans*. *Cell* (2001) 104, 43-56.
- 7) Vabulas RM, Braedel S, Hilf N, Singh-Jasuja H, Herter S, Ahmad-Nejad P, Kirschning CJ, Da Costa C, Rammensee HG, Wagner H, Schild H : The endoplasmic reticulum-resident heat shock protein Gp96

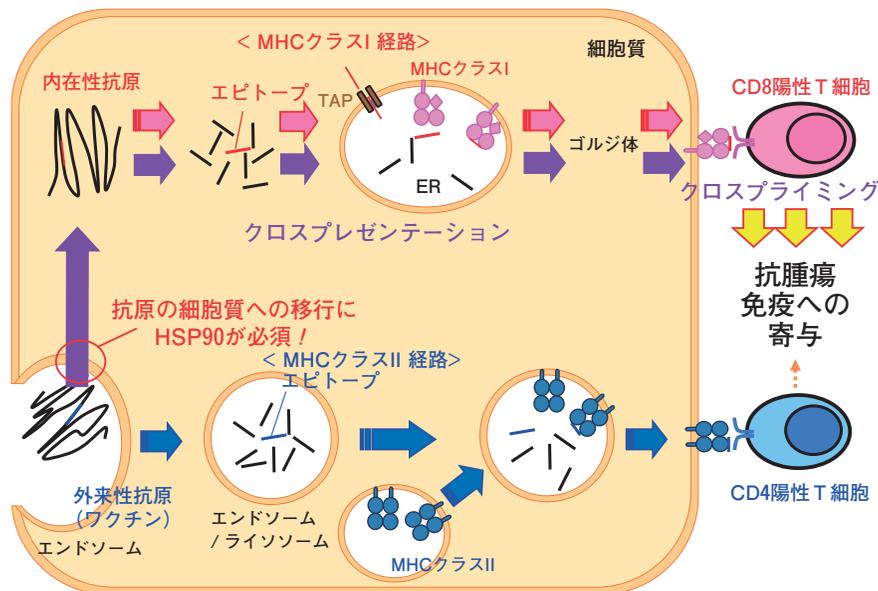


図1 古典的抗原提示経路とクロスプレゼンテーション

- activates dendritic cells via the Toll-like receptor 2/4 pathway. *J Biol Chem* (2002) 277, 20847-20853.
- 8) Bevan MJ : Cross-priming for a secondary cytotoxic response to minor H antigens with H-2 congenic cells which do not cross-react in the cytotoxic assay. *J Exp Med* (1976) 143, 1283.
  - 9) Ichiyanagi T, Imai T, Kajiwara C, Mizukami S, Nakai A, Nakayama T, Uono H : Essential role of endogenous heat shock protein 90 of dendritic cells in antigen cross-presentation. *J Immunol* (2010) 185, 2693-2700.
  - 10) Imai T, Kato Y, Kajiwara C, Mizukami S, Ishige I, Ichiyanagi T, Hikida M, Wang JY, Uono H : Heat shock protein 90 (HSP90) contributes to cytosolic translocation of extracellular antigen for cross-presentation by dendritic cells. *PNAS* (2011) 108, 16363-16368.
  - 11) Bohnert S, Schiavo G : Tetanus toxin is transported in a novel neuronal compartment characterized by a specialized pH regulation. *J Biol Chem* (2005) 280, 42336-42344.
  - 12) Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Laureto P, DasGupta BR, Montecucco C : Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* (1992) 359, 832-835.
  - 13) Yang Y, Liu B, Dai J, Srivastava PK, Zammit DJ, Lefrançois L, Li Z : Heat shock protein gp96 is a master chaperone for toll-like receptors and is important in the innate function of macrophages. *Immunity* (2007) 26, 215-226.
  - 14) Marinček BC, Kühnle MC, Srokowski C, Schild H, Hämmerling G, Momburg F : Heat shock protein-antigen fusions lose their enhanced immunostimulatory capacity after endotoxin depletion. *Mol Immunol* (2008) 46, 181-191.