

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「免疫機構をターゲットとした創薬」（制御性 T 細胞を標的とした新規がん免疫療法の開発）
2. 研究開発代表者：国立大学法人大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学・教授
坂口 志文
3. 研究開発の成果

ヒトがん抗原の発見以来、がん免疫療法開発に向けて様々な研究が進行しているが、がん抗原の多くが正常自己抗原であるため免疫原性が弱く、加えて自己抗原に対する免疫応答（自己免疫）を抑制する免疫制御機構が、がん抗原に対する免疫応答をも抑制している。転写因子 **Foxp3** を特異的に発現し免疫自己寛容の維持に不可欠な制御性 T 細胞(**Regulatory T cell**、以下 **Treg** と略)は、がん組織に浸潤する主要な T 細胞群である。**Treg** は、がん免疫応答の負の制御抑制で中心的役割を担っており、有効な抗腫瘍免疫応答の活性化を阻害している。また、**Treg** の浸潤度は、多くのがんの予後不良因子である。本研究開発では、がん組織に浸潤する **Treg** を特異的に除去することで、負の制御機構を克服し、有効ながん免疫応答を惹起する創薬の開発を目的とし、がん組織浸潤 **Treg** に特異的に発現する分子、あるいは分子シグナルを標的とした新規がん免疫療法の開発を行っている。

がん組織浸潤 **Treg** に特異的に発現する分子標的として、悪性黒色腫を含む多くの腫瘍局所で浸潤が認められる活性型 **Treg** で強発現される **CC** ケモカインレセプター4(**CCR4**)分子などを中心とした研究開発を行った。実際、**CCR4** 分子を標的として活性型 **Treg** を除去すると、がん・精巣抗原特異的 **CD4⁺/CD8⁺T** 細胞応答が誘導され、**CCR4** を標的とした **Treg** 除去による腫瘍免疫増強の可能性が示唆された(Sugiyama et al., PNAS. 2013)。本年度は、特に、抗 **CCR4** 抗体による選択的 **Treg** の除去が効果的ながん種の検証と最適化として、胃がん、大腸がん、卵巣がんのがん組織浸潤 **Treg** などで、**CCR4** および表面分子の発現レベルおよびその表現型解析を進め、データを集積した。特に、大腸がんでは、最近我々が **Foxp3⁺T** 細胞の構成が予後に重要であることを示し(Saito et al., 2016 Nat Med)、その指標となる活性型 **Treg** と非抑制性サイトカイン産生性 **Foxp3⁺T** 細胞 (**Non-Treg**)の浸潤比率と比較した解析を行った。また、がん組織浸潤 **Treg** から、活性型 **Treg** を単離し、次世代シーケンサーによる遺伝子発現レベルの解析を行い、近年開発した **Immuno-Navigator** プログラム(Vandenbon et al., PNAS 2016)などを用い、膨大な遺伝子データから特異的発現を示す遺伝子群の制御遺伝子の抽出、およびがん組織浸潤 **Treg** で標的となりうる候補遺伝子群を検証した。

また、がん組織浸潤 **Treg** の分子シグナルを標的とした新規がん免疫療法の開発として、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI 製剤) による **Treg** 特異的な除去法の研究開発を行った。慢性骨髄性白血病(**CML**)患者などに投与されている TKI 製剤が標的とする分子群のいくつかは、**Treg** を含む正常の活性化 T 細胞に対しても増殖抑制効果が認められる。本年度は、特に、**CML** 患者で TKI 製剤の投与を受け **complete molecular remission (CMR)**:分子遺伝学的完全寛解)となった患者群と **Non-CMR** の患者群について、**Treg** の動態を解析した。**CMR** で特に減少した活性型 **Treg** は、恒常的に高い増殖能を示すことを明らかにした。また、試験管内 T 細胞培養系に TKI 製剤を添加した解析では、活性型 **Treg** の選択的除去、そして腫瘍抗原特異的エフェクター T 細胞の増殖・活性化が認められた。さらに、TKI 製剤の標的分子群から、**Treg** で選択的な標的となりうるチロシンキナーゼ分子候補を同定した。これらの結果は、TKI 製剤により **Treg** のチロシンキナーゼを選択的に阻害し、**Treg** を除去する可能性を意味し、がん免疫治療の新しいメカニズムが示唆される。