

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： T 細胞応答の多様性回復によるがん免疫併用療法の開発

2. 研究開発代表者： 氏名 西川博嘉 （国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫トランスレーショナルリサーチ分野）

3. 研究開発の成果

免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1 抗体など）が悪性黒色腫をはじめとする種々のがん腫で劇的な臨床効果を示し、がん免疫療法が注目を集めている。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤による治療ではそれらの併用療法においても半数を超える患者で臨床効果が認められず、治療効果を予測するバイオマーカーの同定もしくは新規の併用療法の開発が重要課題である。

免疫抑制性の制御性 T 細胞は、がん（自己）抗原特異的 CD8+T 細胞の活性化を抑制し、免疫チェックポイント分子(CTLA-4)発現を含む特徴的なフェノタイプをもつ不可逆的な不応答 CD8+T 細胞に陥らせる (Maeda Y and Nishikawa H et al. **Science** 2014)。これらの不応答性 T 細胞は易アポトーシスのため、がん局所でアポトーシスに陥りやすく、がん免疫療法の治療効果と負の相関をもつがん局所の CD8+T 細胞浸潤の低下及び T 細胞レセプター(TCR)の多様性（レパトアサイズ）の縮小に参与している。

一方、TCR のレパトアサイズは加齢でも縮小する。がん患者の多くが高齢であることを鑑みると、がん局所での CD8+T 細胞応答の多様性を確保し抗腫瘍活性を増強するには、制御性 T 細胞のコントロールによる末梢での不応答性エフェクター T 細胞誘導の阻害に加えて、胸腺での TCR レパトアサイズの回復が必要であることが示唆される。以上より本研究では

1) 制御性 T 細胞の免疫抑制克服による不応答 CD8+T 細胞誘導阻害

2) 胸腺での T 細胞レパトアサイズ回復からがん局所でのがん免疫応答の多様性の回復を期待した新規併用療法の基礎的開発研究を行った。

がん局所の制御性 T 細胞は免疫抑制活性の強い活性化状態にあることから (Sugiyama D and Nishikawa H et al. **PNAS** 2013)、制御性 T 細胞の活性化にかかわる T 細胞シグナルの下流のチロシンキナーゼに対する阻害による制御性 T 細胞およびエフェクター T 細胞への影響を検討した。加えて選択的制御性 T 細胞の低下およびエフェクター T 細胞の活性化に伴う抗腫瘍活性をマウスモデルで検討した。異なる 2 つのラボでの独立した検討により、チロシンキナーゼ阻害剤によりがん局所の制御性 T 細胞が特異的に低下し、それにともない腫瘍増殖の抑制がみられることが共通して示された。次年度はマウスモデルを拡大するとともに、より詳細にエフェクター T 細胞への影響を検討していく。

一方で、加齢による T 細胞レパトアサイズの低下が抗腫瘍免疫応答の増強に対する阻害要因の一つと考え、高齢マウスによる検討を試みた。実験に用いる十分な非感染の高齢マウスを作成した。さらにがん局所などの組織に浸潤する T 細胞の TCR レパトアサイズを測定するための解析条件を決定した。これにより次年度に 2 つのマウスモデルで、TCR レパトアサイズの増大および抗腫瘍効果への影響の検討を進める。

4. その他

特記事項なし