

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 悪性黒色腫局所の微小免疫環境の本態解明に基づく革新的がん免疫療法の開発
2. 研究開発代表者： 氏名 前田優香 国立がん研究センター腫瘍免疫研究分野（当該年度 3 月 31 日時点の所属）
3. 研究開発の成果

### 【悪性黒色腫における Treg による免疫抑制の解明】

本研究では、悪性黒色腫患者の PBMC・局所に浸潤している TIL 中の腫瘍抗原 (Melan-A/MART-1) 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞の、表面マーカーをマルチカラー染色を用いて検討する。Treg により抑制された腫瘍抗原特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞のフェノタイプを検討するため、テトラマー陽性細胞 (腫瘍抗原特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞) にゲーティングし、CCR7/CTLA-4 といった不応答性フェノタイプを持った細胞群の頻度を検討することを目的としている。また、TIL 中の Treg と CD8<sup>+</sup>T 細胞の比率が予後と相関しているという報告があるため、同時に悪性黒色腫検体でも行い予後予測の指標となるか検討する。さらに、免疫チェックポイント阻害剤 (抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体) 治療前後での PBMC・TIL を用いて同様の検討を行う。PBMC・TIL での腫瘍抗原特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞の不応答性フェノタイプ・腫瘍局所での CD8/Treg 比を時系列で比較し、薬剤への反応性・抵抗性との関連を明らかにするために検討を行っている。本年度では、腫瘍局所検体、末梢血からそれぞれ浸潤リンパ球 (TIL)、PBMC を分離し回収・保存を行った。検体回収における手順を基礎から構築し、少人数でもコントロール可能なフローを確立し検体回収・保存・管理を行った。検体の解析に関しては、Treg の頻度・CD8 陽性 T 細胞の機能を中心にフローサイトメトリーを用いて解析を行った。抗 PD-1 抗体投与後に臨床病態が悪化した患者検体では、腫瘍局所に浸潤している CD3 陽性 T 細胞表面マーカーの検討では、免疫グロブリンスーパーファミリーである TIGIT の発現が亢進していた。さらに、そのリガンドである CD155 が高発現していることが分かり免疫チェックポイント阻害剤抵抗性と CD155 の発現に関連がある可能性が示唆された。今後は、さらなるマルチカラーアッセイ・テトラマーの作製し、これらのマーカーがどのように腫瘍抗原特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞の機能と関連があるのかを詳細に検討を行う予定である。

### 4. その他

#### 【作成上の留意事項】

- (1) 日本工業規格 A 列 4 番 (A 4) の用紙を用い、全文を 1 枚以内でまとめてください。
- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とします。
- (3) 当機構に提出の際は PDF に変換したファイルを送付してください。