

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) CD8 陽性 T 細胞活性化特性に基づくがん免疫療法効果予測法の確立  
(英語) Development of prediction criteria based on characteristic of CD8<sup>+</sup> T cell activation
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 腫瘍免疫研究分野  
研究員 前田優香
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Research Institute, Division of Cancer Immunology, Assistant member, Yuka Maeda
- 実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 研究立案とヒト検体を用いた研究の遂行・統括  
開発課題名： (英語) Intend the project and supervise research of clinical specimens
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 腫瘍免疫研究分野  
研究員 前田優香
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Research Institute, Division of Cancer Immunology, Assistant member, Yuka Maeda
- 分担研究 (日本語) 患者検体の供与と免疫学的効果予測因子の開発  
開発課題名： (英語) Provide Melanoma samples and develop immunological prediction markers
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院皮膚腫瘍科  
科長 山崎直也
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Central Hospital, Department of Dermatologic Oncology, Chief, Naoya Yamazaki

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

自己の免疫を賦活化させて腫瘍の拒絶を導くがん免疫療法は目覚ましい成果を挙げている。しかしながら依然としてこの恩恵を受けることができない患者が一定数存在する。免疫療法のレスポナー・ノンレスポナーを区別可能なバイオマーカーの探索が希求されており、世界中で研究が行われている。免疫療法の治療効果は宿主の免疫に拠るため、汎用的なバイオマーカーの検討・探索には自己反応性 T 細胞の免疫寛容成立などの本態について深く理解をすることが重要である。そこで本研究では、健康人ドナーの末梢血単核球(PBMC)を用いて non-self (Flu/CMV/ EBNA)/self antigen (Melan-A) 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞の特徴を網羅的に解析し、患者腫瘍局所で誘導される免疫応答の種類を予測することを目指している。抗原特異的免疫応答（自己 vs 非自己）の種類により免疫療法（免疫チェックポイント阻害剤）の反応性が異なることが予想されるので、免疫療法が奏功するかどうか、投与前に予測することも可能であると考えられる。健康人ドナーを用いた誘導実験により、各種抗原に対して特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞が誘導できることを確認した。外来抗原特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞の場合、Treg の存在下・非存在下にかかわらず誘導された。Treg 存在下で誘導されたグループで免疫チェックポイント分子の発現を検討したところ免疫チェックポイント分子の発現が亢進していた。Neo-antigen が外来抗原の一種であるという考えに基づけば、Neo-antigen 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞が誘導できた症例で免疫チェックポイント阻害剤が効く理由の一つであることが示唆された。

### 英文

The clinical application of cancer immunotherapy reveals the importance of comprehensive cancer research to identify predictive biomarkers for responders. Anti-tumor immunity is basically dependent on CD8<sup>+</sup> T cells against cancer antigens specifically present in tumor cells. There are two types of tumor antigens: tumor-specific antigens (TSAs), which are either oncogenic viral proteins or abnormal proteins stemming from somatic mutations (neoantigens), and tumor-associated antigens (TAAs), which are highly or aberrantly expressed normal proteins. Self-tolerance are generally established for TAAs by regulatory T cells (Tregs), resulting in weak immune responses against these antigens. Therefore, it is necessary to elucidate the different mechanism(s) to control self vs non-self reactive T-cell responses to find predictive markers of cancer immunotherapy such as immune checkpoint inhibitors. In this study, we comprehensively analyzed immune suppression against non-self (Flu/CMV/EBV)/self antigen (Melan-A) specific CD8<sup>+</sup> T cells. We hypothesized that immune suppressive mechanisms such as Tregs differently control effector T-cell responses depending on antigen specificity, analyzing the status of suppressed effector T cells could discern which immune responses were dominantly occurred in cancer patients, leading to predict whether immune checkpoint blockade successfully re-activate effector T-cell responses. We then induced self and non-self antigen-specific T-cell responses in healthy individuals. Non-self-antigen specific CD8<sup>+</sup> T cells were induced with or without Treg condition while self-antigen specific CD8<sup>+</sup> T-cell induction was totally abrogated. Non-self-antigen specific CD8<sup>+</sup> T cells induced with Tregs highly expressed several immune checkpoint molecules. It is suggested that patients who induced neo-antigen specific CD8<sup>+</sup>T cells could be an optimal candidate for immune checkpoint blockade treatment, partly in accordance with current genome assays.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

#### 国際誌

1. Saito T, Nishikawa H, Wada H, Nagano Y, Sugiyama D, Atarashi K, Maeda Y, Hamaguchi M, Ohkura N, Sato E, Nagase H, Nishimura J, Yamamoto H, Takiguchi S, Tanoue T, Suda W, Morita H, Hattori M, Honda K, Mori M, Doki Y and Sakaguchi S.: Two FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. **Nat Med.** 22(6):679-684 2016

#### 国内誌

1. 前田優香: がん免疫療法における T 細胞応答の効果予測因子としての可能性 医学のあゆみ 258:5:465-470, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Perspective of T cell responses as predictive markers in cancer immunotherapy、口頭、前田優香、第 75 回日本がん学会学術総会腫瘍別シンポジウム、2016/10/06、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし