

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) 革新的がん医療実用化研究事業

(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Development of novel cancer immunotherapy based on tumor microenvironment analyses of Melanoma

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4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 患者検体の供与と新規併用療法の開発

開発課題名： (英語) Provide Melanoma samples and develop novel combination therapy

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

分担研究 (日本語) 患者検体の分類・病理学的解析、バイオバンク担当
開発課題名: (英語) Classification of Melanoma samples and pathological analyses, biobank
contact person

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 中央病院病理科 医員 森 泰昌

所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Central Hospital, Department of Pathology,
Medical staff, Taisuke Mori

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 和文

悪性黒色腫に対する抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫療法は、併用により飛躍的に奏効率が上昇した。しかしながら、効果がみられない患者も約半数に上る。近年 Treg による抗腫瘍免疫応答の抑制により、がん免疫療法の効果が十分に発揮されていないことが指摘されている。本研究は、腫瘍微小環境での Treg による抗腫瘍免疫応答の抑制と病態・予後との相関関係を明らかにし、併用療法における奏効率を向上させること、また、薬剤耐性腫瘍出現時の腫瘍微小環境での免疫抑制状態を明らかにし、ひいては薬剤耐性腫瘍をコントロール可能な併用療法の開発を目指している。研究代表者らは、制御性 T 細胞(Regulatory T cell:Treg)が自己反応性 CD8⁺T 細胞を安定した不応答(アネルギー)状態に陥らせることにより長期に免疫寛容を成立させていること、またこれらの不応答性 T 細胞が特徴的なフェノタイプ(CCR7⁺CTLA-4⁺)を持つことを報告した。さらに腫瘍局所への Treg と CD8⁺T 細胞の浸潤比が予後と相関しているという報告もある。本研究では、悪性黒色腫検体を用いて、腫瘍微小環境での Treg によるエフェクターT細胞(特に CD8⁺T 細胞)への不応答状態を表面マーカーで検討している。さらに、免疫療法(免疫チェックポイント阻害剤)の介入後の腫瘍局所でのがん(自己)抗原特異的 CD8⁺T 細胞の不応答性と予後・病態が相関しているのか現在モニタリング中である。

英文

Cancer immunotherapies are becoming important strategies to treat cancer. Particularly, immune checkpoint inhibitors such as anti-CTLA-4 mAb and anti-PD-1 mAb have opened a new era of cancer immunotherapy. However, the clinical effects of the immune checkpoint inhibitor are still limited, and immune mediated adverse effects are also observed. Therefore, identifying biomarkers to stratify responders to cancer immunotherapy and to predict adverse effects is urgently required. In this study, we investigated correlation between clinical courses and Treg

suppression to anti-tumor immune responses in tumor microenvironment to develop novel combination therapies such as immune resistant mechanisms. We have reported a specific anergic phenotype of self-tumor-antigen-specific CD8⁺ T cells suppressed by Tregs (i.e.,hypo-proliferative, cytokine hypo-producing upon antigen re-stimulation) owing to inhibition of co-stimulation via antigen-presenting cells. These Treg-suppressed T cells were identified by expression of CCR7 and CTLA-4. Furthermore, it has been reported that the ratio of CD8 and Tregs in tumor local site correlates with prognosis of various types of cancer patients. In the present study, we examined how Tregs regulated effector T cells in tumor microenvironment focusing on anergic phenotypes of CD8⁺ T cells. Additionally, We investigated the correlation between anergic state of tumor(self)-antigen-specific CD8 T cells and clinical responses for immune checkpoint inhibitors using pre- and post treatment samples.

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⁺CD4⁺ 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

(4) 特許出願