



2026年5月22日

分野：生命科学・医学系

キーワード：肝がん、複合免疫療法、自然免疫・獲得免疫、シングルセル解析、バイオマーカー

## 肝がん免疫療法、“効く理由”の違いを初解明

～血液による治療効果の予測と、患者さん一人ひとりに適した治療選択（個別化医療）の実現へ～

### 【研究成果のポイント】

- ◆ 肝細胞がんの標準治療である 2 つの複合免疫療法について、血液中の免疫細胞が反応する詳細な仕組みを世界で初めて比較・解明。
- ◆ アテゾリズマブ／ベバシズマブ(Atez/Bev)療法は、単球がNK細胞を活性化する「自然免疫系」の強化が奏効に重要であることを発見。
- ◆ デュルバルマブ／トレメリムマブ(Dur/Tre)療法は、単球がT細胞を活性化する「獲得免疫系」のネットワークと、治療前のT細胞の多様性が奏効の鍵であることを解明。
- ◆ 治療前の血液免疫プロファイルから治療応答を予測できるバイオマーカー候補を同定し、患者ごとのより精密な治療選択や医療資源の最適化に貢献することに期待。

### ❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の西尾啓特任助教（現JCHO 大阪病院）、小玉尚宏教授（消化器内科学）らの研究グループは、進行肝細胞がんに対する 2 つの主要な複合免疫療法（アテゾリズマブ※<sup>1</sup>／ベバシズマブ※<sup>2</sup>療法、およびデュルバルマブ※<sup>3</sup>／トレメリムマブ※<sup>4</sup>療法）について、全身の免疫系がどのように反応し、治療効果（奏効）の差がどこで生まれるのかを単一細胞レベル（シングルセル解析※<sup>5</sup>）で明らかにしました。

肝細胞がんは予後不良で再発率も高いがんであり、近年は免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせた複合免疫療法が第一選択で用いられています。しかし、同じ治療を受けても「効く患者」と「効かない患者」がおり、その理由は十分に分かっていませんでした。

本研究では、進行肝がん患者の血液から採取した免疫細胞を最新の単一細胞 RNA 解析 (scRNA-seq) と T 細胞受容体 (TCR) 解析※<sup>6</sup> によって詳細に調べ、治療の反応性を左右する免疫の特徴を明らかにし

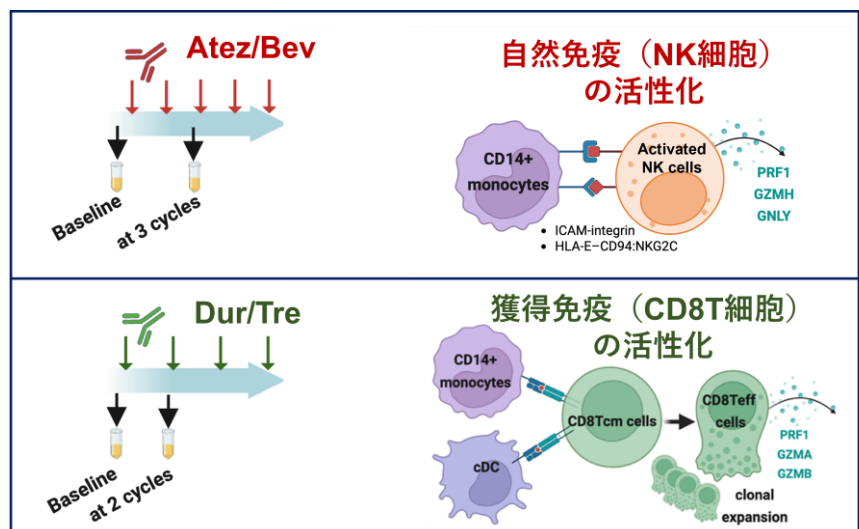


図 1. 肝がん免疫療法の「効く仕組み」の違いを解明

Atez/Bev では単球と活性化 NK 細胞を中心とした自然免疫応答が、Dur/Tre では樹状細胞と CD8T 細胞の活性化・クローン拡大を伴う獲得免疫応答が、奏効例で認められた。

ました。

その結果、アテゾリズマブ／ベバシズマブ療法は、活性化NK細胞※7サブセット(PRKCH高発現NK細胞)と単球※8を中心とする「自然免疫※9」を強く働かせる治療である一方、デュルバルマブ／トレメリムマブ療法は、CD8<sup>+</sup>T細胞※10と樹状細胞による「獲得免疫※11」を活性化し、TCR多様性※12の高い患者でより効果が出やすいことが分かりました。このことから両者が全く異なる免疫スイッチを入れて抗腫瘍効果を発揮していることが初めて示されました。

さらに、治療開始前の血液検査により、免疫細胞の構成やTCR多様性を調べることで、「どちらの治療がより効きやすいか」を事前に予測できる可能性も見いだされました。これは、患者さんごとに最適な治療を選ぶ「個別化免疫治療」の実現に向けた大きな一歩です。

本研究成果は、国際がん免疫学誌 Journal for ImmunoTherapy of Cancer(JITC) に2026年3月30日付で公開されました。

#### 【小玉教授のコメント】

肝がん免疫療法は大きく進歩していますが、どの患者さんにどの治療が奏効するのかを判断するには、まだ多くの課題があります。今回の研究では、治療前後の末梢血を解析することで、2つの複合免疫療法が異なる免疫経路を活性化することを明らかにしました。自然免疫と獲得免疫の動員の違いや、治療前の免疫プロファイルと奏効の関連は、今後の治療選択に有用な示唆を与えるものです。本研究が、一人ひとりに適した免疫治療を届けるための基盤になることを期待しています。

#### ❖ 研究の背景

肝細胞がん(HCC)は世界的に死亡率の高い難治性のがんの一つであり、診断時にすでに進行している症例では薬物療法が治療の中心となります。近年、免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせた複合免疫療法(アテゾリズマブ／ベバシズマブ療法、およびデュルバルマブ／トレメリムマブ療法)が相次いで登場し、進行肝がんの予後は劇的に改善しました。

しかし、これらの強力な治療法をもってしても、長期間の治療効果が得られる患者さんは一部に限られており、初期から効果を示さない症例も認められます。現在、臨床現場では性質の異なる複数の治療選択肢が存在していますが、「どの患者さんに、どちらの薬剤がより有効か」を治療開始前に見極めるための確実な指標(バイオマーカー)は依然として確立されていません。そのため、個々の患者さんに対して最適な薬剤を精密に選択するための科学的根拠が切実に求められてきました。

また、がんに対する免疫応答は、腫瘍内部だけでなく全身の免疫系が連動して起こる複雑な反応です。特に血液中の免疫細胞(末梢血単核球:PBMC)は、全身の免疫状態をリアルタイムに反映する鏡のような存在であり、低侵襲な検査対象として注目されています。しかし、作用機序の異なる2つの治療法が、全身の免疫細胞にどのような違いをもたらし、それが治療効果の差(奏効・無効)としてどのように現れるのか、その詳細なシステム免疫学的メカニズムはこれまで十分に解明されていませんでした。

こうした背景のもと、本研究では最先端のシングルセル解析技術を用いることで、全身の免疫細胞が治療に対してどのように応答し、どのような患者さんで効果が得られるのかを、細胞レベルで明らかにすることを目指しました。

#### ❖ 研究の内容

本研究では、進行肝細胞がんに対して現在第一選択として用いられている2つの複合免疫療法(アテゾリズマブ／ベバシズマブ(Atez/Bev)、デュルバルマブ／トレメリムマブ(Dur/Tre))が、全身の免疫細胞にどのような変化を誘導し、それが奏効・無効の違いとしてどのように現れるのかを明らかにすることを目的としました。この目的のため、患者さんの末梢血を用いて、単一細胞RNA解析(scRNA-seq)とT細胞受容体(TCR)解析を組み合わせた包括的な免疫プロファイル解析を実施しました。

まず、治療前後の主要免疫細胞の変化を網羅的に比較したところ、両治療群で共通してCD14<sup>+</sup>単球が最も大きく変化を示す細胞集団であることが分かりました(図2上段)。しかし、その変化の“方向性”は治療法によって大きく異なりました。

Atez/Bev 奏効例では、CD14<sup>+</sup>単球が抗原提示関連経路(MHC-II)を中心とした自然免疫活性化に向かう一方、Dur/Tre 奏効例では I 型/II 型インターフェロン応答および炎症関連経路の誘導が顕著で、獲得免疫を立ち上げる方向に再プログラムされていました(図2下段)。

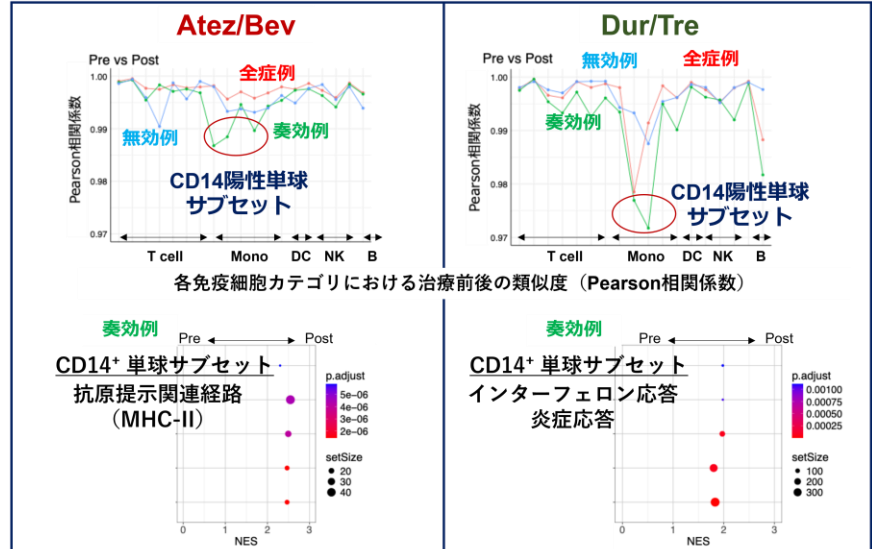


図2. レジメン毎で異なる免疫経路に再プログラムされるCD14<sup>+</sup>単球  
Atez/Bev では CD14<sup>+</sup>単球が抗原提示関連経路(MHC-II)を中心に活性化し、自然免疫系の促進に向かう一方、Dur/Tre では CD14<sup>+</sup>単球がインターフェロン応答や炎症関連経路が顕著に誘導され、T 細胞活性化に向かう獲得免疫型の変化が認められた。

次に、単球の変化が引き金となって活性化される下流のリンパ球集団を解析したところ、Atez/Bev の奏効例では NK 細胞が強い細胞傷害プログラム(PRF1, NKG7, GZMH を中心とした細胞傷害分子)を獲得しており、単球との相互作用により自然免疫系が強く賦活化されることが分かりました。一方、Dur/Tre では、CD8<sup>+</sup>中心メモリーT 細胞(Tcm)がエフェクター機能を備えた“effector-ready”状態へと転換し、単球や樹状細胞(cDC)による共刺激を受けながら獲得免疫が主体となって活性化していました(図3)。

さらに、Dur/Tre の奏効例では、治療前から TCR 多様性が高いこと、そして治療後に特定の T 細胞クローンが顕著に拡大するという特徴的なダイナミクスが確認されました(図4)。一方、無効例では多様性が低く、治療後のクローン拡大もほとんど認められませんでした。この“治療前の多様性 × 治療後のクローン拡大”という組み合わせは Atez/Bev では認められず、Dur/Tre 特有の奏効パターンであることも明らかになりました。

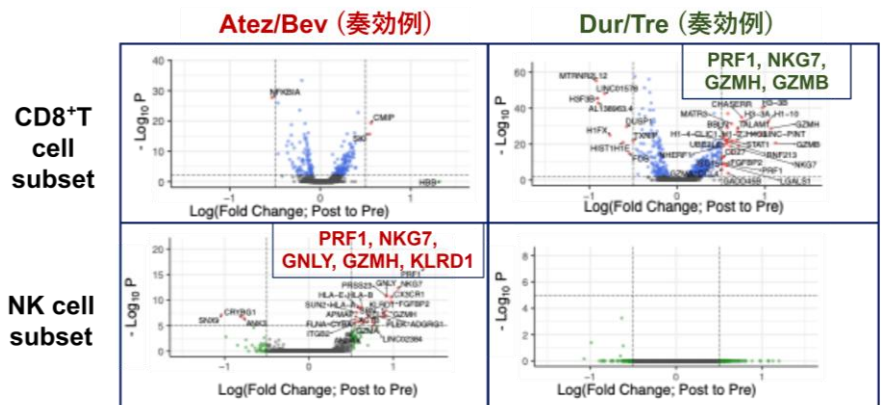


図3. Atez/Bev は NK 細胞、Dur/Tre は CD8<sup>+</sup>T 細胞を中心に活性化する  
奏効例では、Atez/Bev では NK 細胞で PRF1、NKG7、GZMH などの細胞傷害関連遺伝子が顕著に上昇し、自然免疫系による抗腫瘍反応が強く誘導された。一方、Dur/Tre では CD8<sup>+</sup>T 細胞で PRF1、GZMB などのエフェクター分子が治療後に大きく増加し、獲得免疫系が主体となる免疫活性化が認められた。

以上より、Atez/Bev は単球-NK 細胞軸による自然免疫活性化を、Dur/Tre は単球-T 細胞軸による獲得免疫活性化を誘導するという、全く異なる免疫経路によって奏効に至ることが示されました。また、Dur/Tre では治療前の TCR 多様性を含む血液中の免疫プロファイルが奏効と密接に関連しており、治療前の血液検査から治療効果を予測できるバイオマーカー候補として期待されま

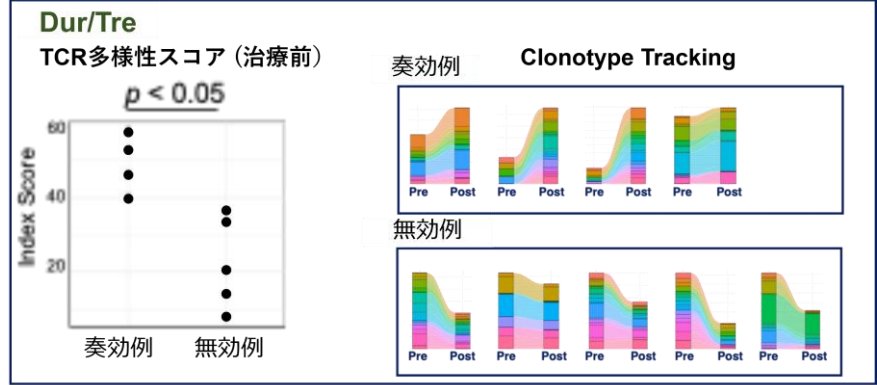


図 4. Dur/Tre 奏効例では治療前の TCR 多様性が高く、治療後に特定クローンの拡大が観察された。この“治療前の多様性 × 治療後のクローン拡大”は Atez/Bev ではみられず、Dur/Tre 特有の奏効パターンであった。

#### ❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究により、「Atez/Bev が効きやすい患者」「Dur/Tre が効きやすい患者」を事前に見分けるための手がかりが得られました。Atez/Bev では自然免疫(特に単球-NK 細胞軸)の活性化が奏効に重要であり、Dur/Tre では獲得免疫(CD8<sup>+</sup>T 細胞)および治療前の TCR 多様性が奏効に関連していました。

これらの指標は、非侵襲的に測定可能なバイオマーカーとして、より精密な治療選択や医療資源の最適化に貢献することが期待されます

#### ❖ 特記事項

本研究成果は、国際がん免疫学誌 Journal for ImmunoTherapy of Cancer(JITC) に2026年3月30日付でオンラインに掲載されました。

【論文タイトル】Systemic immune profiling uncovers divergent mechanisms and predictive biomarkers of response to combination immunotherapies in hepatocellular carcinoma

【著者】Akira Nishio<sup>1,2, †</sup>, Takahiro Kodama<sup>1, †</sup>, Kazuma Daiku<sup>1</sup>, Kazuki Maesaka<sup>1</sup>, Satoshi Tanaka<sup>3</sup>, Yasutoshi Nozaki<sup>4</sup>, Tomohide Kurahashi<sup>5</sup>, Kengo Matsumoto<sup>6</sup>, Takatoshi Nawa<sup>7</sup>, Seiichi Tawara<sup>8</sup>, Yuki Tokuda<sup>2</sup>, Tasuku Nakabori<sup>9</sup>, Ryotaro Sakamori<sup>3</sup>, Kazuyoshi Ohkawa<sup>9</sup>, Masanori Miyazaki<sup>10</sup>, Shuhei Yamamoto<sup>1</sup>, Satoshi Shigeno<sup>1</sup>, Yuta Myojin<sup>1</sup>, Yuki Tahata<sup>1</sup>, Hayato Hikita<sup>1</sup>, and Tetsuo Takehara<sup>1</sup>

(†責任著者)

DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2025-013648>

#### 【所属】

1. 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学
2. 地域医療機能推進機構(JCHO)大阪病院 消化器内科
3. 国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科
4. 関西労災病院 消化器内科
5. 大阪労災病院 消化器内科
6. 市立豊中病院 消化器内科
7. 東大阪市立医療センター 消化器内科
8. 大阪急性期・総合医療センター 消化器内科

9. 大阪国際がんセンター 肝胆膵内科

10. 大阪けいさつ病院 消化器内科

#### 【資金・助成】

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)肝炎等克服実用化研究事業「肝炎等克服緊急対策研究事業「NAFLD/NASH および非ウイルス性肝がんの病態解明と治療法開発」、次世代がん医療加速化研究事業「革新的な腫瘍不均一性モデル動物と多施設共同臨床研究による肝癌複合免疫療法効果予測バイオマーカー探索」、革新的がん医療実用化研究事業「がん進展過程における疑似時間解析を利用したがん微小環境構成細胞間のネットワーク解明と新規治療標的の探索」、日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金研究の一環として行われました。

#### ❖ 用語説明

##### ※1 アテゾリズマブ

PD-L1 を標的とする免疫チェックポイント阻害剤。

がん細胞が利用する“免疫のブレーキ”を解除し、T 細胞による抗腫瘍免疫を高める。

##### ※2 ベバシズマブ

VEGF を標的とする抗体薬。

腫瘍血管の異常を抑え、免疫細胞が腫瘍へ到達しやすい環境を整える作用がある。

##### ※3 デュルバルマブ

PD-L1 を標的とする免疫チェックポイント阻害剤。

免疫抑制を解除して抗腫瘍免疫を促進する。

##### ※4 トレメリムマブ

CTLA-4 を標的とする免疫チェックポイント阻害剤。

T 細胞の初期活性化(プライミング)を強化し、抗腫瘍応答を高める。

##### ※5 シングルセル解析

Single-cell RNA sequencing。

1 つ 1 つの細胞がどの遺伝子を発現しているかを網羅的に調べる解析技術。

血液中の免疫細胞の“個々の状態”を精密に把握できる。

##### ※6 T 細胞受容体(TCR)解析

T 細胞が持つ受容体(TCR)の種類や多様性を解析する手法。

どの T 細胞クローンが増えるか、治療に反応するかを調べることができる。

##### ※7 NK 細胞

Natural Killer 細胞。

ウイルス感染細胞やがん細胞を直接攻撃できる自然免疫の細胞。

Atez/Bev の奏効に重要な役割を果たす。

##### ※8 単球

Monocyte。

血液中に存在する免疫細胞の一種。

炎症反応や抗原提示を担い、免疫治療に対する反応性を大きく左右する。

※9 自然免疫

自然免疫はウイルスやがん細胞を即時に攻撃する生体防御。

※10 CD8<sup>+</sup>T細胞

ウイルスやがん細胞を攻撃する“キラーT細胞”。

Dur/Tre では、この細胞が強く活性化され、治療効果に結びつく。

※11 獲得免疫

獲得免疫は記憶をもつ高度な免疫応答で、T細胞が中心となる

※12 TCR多様性

T細胞が持つ受容体(TCR)の種類の豊富さを指す。

多様性が高いほど、治療後に反応できるT細胞の種類が多く、  
免疫療法の奏効と関連することが示されている。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

小玉 尚宏(こだま たかひろ)

大阪大学 大学院医学系研究科 消化器内科学 教授

TEL:06-6879-3621 FAX: 06-6879-3629

E-mail: [t-kodama@gh.med.osaka-u.ac.jp](mailto:t-kodama@gh.med.osaka-u.ac.jp)

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報ブランディングオフィス

TEL: 06-6879-3387

Email: [medpr@office.med.osaka-u.ac.jp](mailto:medpr@office.med.osaka-u.ac.jp)