

## がん微小環境の免疫抑制克服による新規がん免疫療法の開発

— 珠玖先生から学んだ mechanism-oriented TR の実践 —

西川 博嘉<sup>1), 2)</sup>

1) 国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 / 先端医療開発センター 免疫 TR 分野、2) 名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学

がん免疫療法の臨床での成功により、その治療効果が患者毎に異なることが明らかになった。その原因として、患者毎に発がんの過程で免疫系の関わりに違いがあり、高免疫原性および低免疫原性腫瘍と呼ばれる違いが生じるためと考えられている。発がんにおける免疫系の関わりをまとめたがん免疫編集説(Cancer Immunoediting)に従えば、がん細胞は免疫系からの攻撃を受けにくい免疫原性の低いがん細胞を選択する(免疫選択)とともに、生体に備わっている様々な免疫抑制機構を用いて免疫系から逃避(免疫逃避)することで、生体内で増殖して臨床的「がん」となる。患者毎に発がん過程での免疫選択と免疫逃避への依存性が異なることにより腫瘍微小環境の違いが生じる。よって、個々のがん患者のがん細胞の特性をゲノム解析により解明するとともに、腫瘍微小環境での免疫応答を統合的に検討する(免疫ゲノム解析)ことにより、がん免疫療法の治療効果を層別化するバイオマーカーや治療抵抗性機序に基づいた免疫プレシジョン医療の展開が求められている。

我々は、生検組織などの微細ながん組織を用いて腫瘍微小環境での免疫応答をがん細胞のゲノム変異と統合的に検討する手法を確立して、がん免疫療法のバイオマーカーやがんゲノム異常による治療抵抗性機序を見出した。腫瘍微小環境の解析から、エフェクターT細胞であるCD8陽性T細胞と免疫抑制細胞である制御性T細胞に発現

する PD-1 の発現強度の違いが抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体の治療効果と相関する精度の高い効果予測バイオマーカーとなることを明らかにした。またこの様にエフェクター T 細胞側と制御性 T 細胞側で PD-1 分子の発現差が見られる機構を検討したところ、糖代謝が亢進している MYC 増幅腫瘍および肝転移病変で制御性 T 細胞に PD-1 が高発現することを見出した。これにより、制御性 T 細胞が乳酸代謝を介した独自の PD-1 発現機構を持っていることを発見した。つまり、腫瘍微小環境での代謝環境を変化させることで制御性 T 細胞の増殖・活性化を誘導してがん局所に免疫抑制環境を形成し、免疫チェックポイント阻害剤への抵抗性に関与していることが示された。

以上より、腫瘍微小環境を免疫ゲノム解析により詳細に解析し、がんが有する様々な免疫抑制機構を詳かにし、それに基づいた適切ながん治療、すなわち免疫ゲノムプレジジョン医療を展開することが重要であると考えられる。今後も免疫ゲノムプレジジョン医療をの実践に向けて mechanism-oriented TR (translational research)を進めていきたい。