

# 令和元年度（平成 31 年度）学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	腫瘍に対する新規免疫チェックポイント阻害治療効果増強法の開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部免疫学教室・高村 史記 共同研究者：医学部腫瘍内科学教室・米阪 仁雄	

## 1. 研究目的・内容

CD8T 細胞機能制御因子を阻害することで抗腫瘍免疫を増強する免疫チェックポイント阻害療法は様々ながん種にて良好な治療効果を示す一方、治療無反応患者も多数報告され、更なる免疫応答増強法開発が新たな課題となっている。近年、腫瘍内 CD8T 細胞の中で高い細胞傷害活性を示し、チェックポイント阻害療法に良好な反応性を持つ細胞集団が、従来粘膜組織に滞在し感染防御を担うレジデントメモリー細胞と極めて類似した特徴をもつことが明らかとなった。本研究では腫瘍組織におけるレジデントメモリー様 CD8T 細胞分化機構を解明し、これを効果的に誘導することで癌免疫を増強する新規療法開発の基礎研究を行う。

## 2. 研究経過及び成果

### ヒト腫瘍におけるレジデントメモリー様 CD8T 細胞分化部位の特定

近年、粘膜上皮接着に重要な役割を果たす CD103 を発現し、粘膜に定着して感染防御を担うレジデントメモリーCD8T 細胞と類似した特徴を持つ CD8T 細胞集団がヒト腫瘍にて報告され、その頻度が予後及び免疫チェックポイント阻害療法との相関があることが示された。しかしながら、レジデントメモリー様 CD8T 細胞が腫瘍内にてどのように分化するのかは不明である。また、レジデントメモリー様 CD8T 細胞の腫瘍内における局在も、間質に多く存在するケース、もしくは腫瘍実質に多く存在するケースとの両方が報告されており、統一見解は得られていない。

我々はまずレジデントメモリー様 CD8T 細胞分化部位を特定するため、近畿大学腫瘍内科学教室にて免疫チェックポイント阻害療法を実施した頭頸部がん患者 15 検体の腫瘍パラフィン切片を用いて CD8 及びレジデントメモリーのマーカーCD103 の二重染色を実施した。

腫瘍内における CD8T 細胞浸潤は検体、さらには腫瘍によって様々だが、免疫チェックポイント阻害療法が奏功しなかった患者では腫瘍内における CD8T 細胞浸潤は明らかに少なく、存在してもその局在は主に間質であり、腫瘍実質にはほとんど到達していなかった。一方、免疫チェックポイント阻害療法奏功患者では腫瘍内に多数の CD8T 細胞浸潤を認めた。

CD8T 細胞のうち、CD103 陰性 CD8T 細胞、CD103 陽性 CD8T 細胞は共に腫瘍内の間質に多く存在したが、腫瘍実質内にまで浸潤している大部分が CD103 陽性 CD8T 細胞（レジデントメモリー様 CD8T 細胞）であることが判明した。CD103 陰性 CD8T 細胞も少数であるが腫瘍実質内に存在が確認されたが、これらと比較し CD103 陽性 CD8T 細胞の方がより腫瘍実質深部へと浸潤していることも解った。これらの結果より、腫瘍に浸潤した CD8T 細胞がレジデントメモリー様 CD8T 細胞に分化する部位（即ち CD103 を発現する部位）は腫瘍実質ではなく腫瘍内の間質部位であり、CD103 発現を獲得した細胞が効率的に腫瘍実質深部に浸潤する能力をもつことが示された。

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

今後、腫瘍間質にてレジデントメモリー様 CD8T 細胞が多く存在する腫瘍、また少ない腫瘍を用い、間質に存在する樹状細胞、マクロファージ、CD4T 細胞、B 細胞などの細胞集団（更にはその特定サブセット）と CD8T 細胞の局在の違いを比較検討することで、レジデントメモリー様 CD8T 細胞分化に影響を及ぼす細胞集団を特定する。

また、我々はウイルス感染モデルにて肺におけるレジデントメモリーCD8T 細胞分化部位を特定している (J. Exp. Med. 2016)。今後は肺におけるレジデントメモリーCD8T 細胞分化部位と、上記の腫瘍間質におけるレジデントメモリー様 CD8T 細胞分化部位の特徴を比較検討することで、腫瘍間質におけるレジデントメモリー様 CD8T 細胞分化機構を推測する。

### 4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
International Immunology	雑誌	投稿中