

## 【基盤研究(S)】

生物系(総合生物)



### 研究課題名 がん免疫病態の個体差の解明とその制御による個別化がん治療の開発

慶應義塾大学・医学部・教授

かわかみ ゆたか  
河上 裕

研究課題番号: 26221005 研究者番号: 50161287

研究分野: 総合生物、腫瘍学、腫瘍治療学

キーワード: がん治療、個別化治療、免疫療法、免疫病態、免疫制御

#### 【研究の背景・目的】

がんの免疫病態には個体差が認められ、患者予後や治療反応性との関係が報告されているが、その詳細は不明である。その解明はがん病態における免疫の意義の理解だけでなく、バイオマーカー同定による診断法やその制御による治療法の開発につながる。

研究代表者は、今までの研究から、がん免疫病態の個体差は、がん細胞の内在性腫瘍抗原の状態や患者の免疫応答体質が関与する抗腫瘍免疫誘導系とがん細胞の遺伝子・シグナル異常に起因する免疫抑制系とのバランスにより生じる可能性を提唱してきた。

本研究では、臨床検体を用いたシステム生物学的・免疫学的解析、マウス腫瘍モデルやヒトがん細胞移植ヒト化マウスを用いた *in vivo* 実験等の手法を駆使し、ヒトがん免疫病態の個体差の意義と機序の解明、その結果に基づいた免疫制御による治療効果改善という新しい視点でがん治療法の開発を目指す。

#### 【研究の方法】

##### 1. 抗腫瘍 T 細胞誘導系の解明とその増強法の開発

腫瘍浸潤 T 細胞による自己がん細胞の認識を検証し、がん細胞特異的 T 細胞が樹立できた場合、共通腫瘍抗原や突然変異由来ペプチドなどの内在性腫瘍抗原に対する免疫応答を検討する。

T 細胞誘導系に関与する腫瘍・末梢血中の免疫細胞や免疫調節分子発現の解析による個体差の機序の検討、マウスモデルを用いて免疫誘導性がん細胞死誘導法(抗腫瘍剤等)やアジュバントや T 細胞活性化抗体などを用いた T 細胞誘導増強法を検討する。

##### 2. 腫瘍免疫抑制系の解明とその改善法の開発

各種免疫細胞・間質細胞・がん細胞サブセットにより形成される免疫抑制病態の臨床検体を用いたシステム生物学的・免疫学的手法による個体差の機序の検討、またがん細胞や免疫細胞を用いた各種 *in vitro* 実験、およびマウス腫瘍モデルや各種ヒト化マウスを用いた *in vivo* 実験により、免疫抑制病態の細胞分子機構を解析し、同定した標的に対する薬剤を用いた免疫抑制病態の改善法を検討する。

##### 3. 免疫調節薬併用による各種がん治療の治療効果増強作用の検討

上記で同定した免疫調節薬の併用による、免疫療法や化学療法など各種がん治療の効果増強作用を検討する。同定した治療標的の発現と臨床病理学的因

子との相関解析などにより、標的分子や細胞の診断バイオマーカーや治療標的としての臨床的意義を確認後、意義を検証するための臨床試験を提案する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、がん免疫病態の個体差の細胞分子機構と生物学的意義の解明だけでなく、「がん免疫病態を標的とした新規がん診断法や個別化治療法の開発」を目指すという、概念的にも方法論的にもユニークな研究である。本研究の成果は、がん生物学の発展に加えて、広くがん治療において、効果の期待できる症例の選択や治療効果の増強法の開発につながり、科学的にも社会的にも貢献できる。

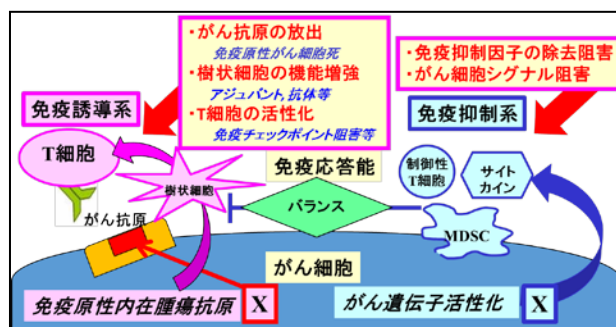


図. 抗腫瘍 T 細胞応答の個体差の原因と免疫病態改善薬によるがん治療の効果増強

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. [Kawakami Y](#), et al. Roles of signaling pathways in cancer cells and immune cells in generation of immunosuppressive tumor associated microenvironments. in “The Tumor Immuno-environment”, Springer Science p307-323, 2013
2. Galon J, [Kawakami Y](#), et al. Towards the introduction of the Immunoscore in the classification of malignant tumors. J Pathol. 232: 199-209, 2014

#### 【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度  
150,100 千円

#### 【ホームページ等】

<http://keiocancer.com/>