



## がんの免疫逃避機構を打破するがん免疫治療法の開発研究

病理病態学、感染・免疫学およびその関連分野



研究者所属・職名 :  
医学部病理学講座免疫病理分野・准教授

ふりがな おおくり たかゆき

氏名 : 大栗 敬幸

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「がん免疫治療の奏効率向上を目指した腫瘍微小環境内の良質な炎症状態の誘導戦略」\(2023-2025\)](#)
- [基盤研究\(C\)「がんの免疫逃避機構を利用したがん免疫治療法の確立に向けた基盤研究」\(2020-2022\)](#)

分野 : がん免疫分野

キーワード : がんの免疫逃避機構、ステルスがん抗原、がん特異的T細胞、抗原提示細胞

### 課題

#### ● 研究の背景・目的

がん細胞は、遺伝子変異によって増殖・生存シグナルに異常をきたすことによって生じる。遺伝子変異によってアミノ酸配列が変異したタンパクは、非自己としてT細胞から認識されるにも関わらず、それを発現するがん細胞は生体内で排除されることなく、腫瘍組織を形成するまでに増殖する。これは、がん細胞に免疫応答から逃避する能力が備わっているからである。

本研究は、がん細胞の免疫逃避機構を打破するための新しいがん免疫治療法を開発するために、「**がん細胞の免疫原性の高い抗原タンパクの表出・増強**」に着目して研究をおこなっている(図1)。また、これまでの研究成果(Journal of Experimental Medicine 2021)を基にした「**炎症惹起による獲得免疫の活性化**」に関する研究を進めている。

#### ● 研究の手法

「**がん細胞の免疫原性の高い抗原タンパクの表出・増強**」:免疫原性の高い抗原タンパクがエピジェネティックに発現抑制されていることを評価するために、3日間DNAメチル化阻害剤を処理して遺伝子やタンパク質の発現を評価した。新鮮がん細胞を評価するために、採取直後のがん性胸水に含まれるがん細胞を免疫不全マウスに移植するモデルを確立した。

「**炎症惹起による獲得免疫の活性化**」:自然免疫を活性化させるパターン認識受容体に対するアゴニストを野生型マウスに正着させた腫瘍組織内に直接投与し、その後の所属リンパ節や腫瘍組織に存在する免疫細胞の活性化状態を解析した。

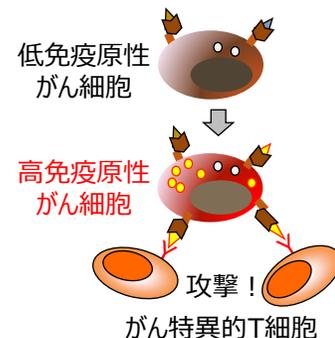


図1 がん細胞の免疫原性を高めて排除されやすくする



## がんの免疫逃避機構を打破するがん免疫治療法の開発研究

病理病態学、感染・免疫学およびその関連分野

### 研究成果

#### ●研究成果

**「がん細胞の免疫原性の高い抗原タンパクの表出・増強」**：ヒトがん細胞株や新鮮肺がん細胞において、DNAメチル化阻害剤によって発現上昇するがん抗原分子を同定、『ステルスがん抗原』と名づけた。ステルスがん抗原は免疫原性が高く、効果的にがん特異的ヒトT細胞の増殖・活性化することをヒトリンパ球を用いて確認した（Cancer Science 2021）。また、T細胞を活性化させるエピトープを含むステルスがん抗原ペプチドは、日本（特許第6857930号）を含む数カ国で特許を取得した。

**「炎症惹起による獲得免疫の活性化」**：マウス移植腫瘍モデルを用いて検討した結果、腫瘍組織内で活性化させるパターン認識受容体の種類によって、腫瘍組織内に浸潤する免疫細胞の種類に差異が認められることが明らかになった。また、所属リンパ節へ遊走する単球由来樹状細胞の量やそのT細胞活性化能にも差異が認められた。

さらに、単一ではなく複数のパターン認識受容体を活性化することにより、腫瘍組織へのがん特異的T細胞の浸潤や、所属リンパ節におけるがん特異的T細胞の分裂・活性化が促進された。

以上のことから、腫瘍組織中の炎症の質によって、腫瘍組織/リンパ節間の細胞移動が効率よく循環し（図2）、高い抗腫瘍効果を誘導可能であると示唆された。

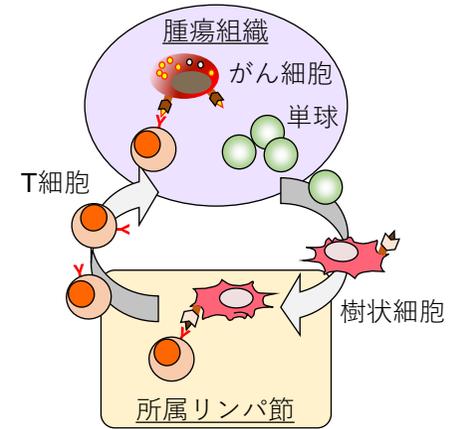


図2 腫瘍組織の炎症による理想的な腫瘍組織/リンパ節間の細胞循環

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

**「がん細胞の免疫原性の高い抗原タンパクの表出・増強」**：がん免疫治療の標的抗原として、ステルスがん抗原が一般的ながん抗原（正常細胞に比べてがん細胞で高発現されるタンパク分子：gp100やCEAなど）に比べて有効であるかを検討するために、マウスがん細胞株由来のステルスがん抗原を同定し、マウス移植腫瘍モデルを用いて検討する。

**「炎症惹起による獲得免疫の活性化」**：様々なパターン認識受容体の活性化（インプット）による炎症の質の違いを生み出す分子メカニズムを、免疫細胞の動態といった観点から免疫学的解析により解明し、効果的に腫瘍増殖抑制（アウトプット）を導く新しいがん免疫治療法の開発につなげたい（図3）。

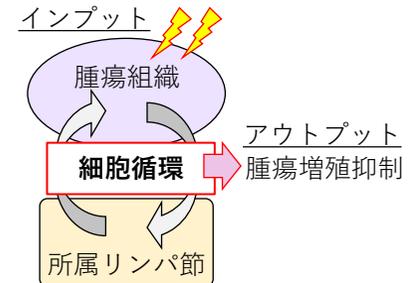


図3 細胞循環を指標としたインプット/アウトプットの関連性の解明