

研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野
氏 名	熊谷 尚悟
研究テーマ	臓器特異的な腫瘍浸潤制御性 T 細胞の分化過程の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【概要】

腫瘍免疫において、制御性 T (Treg)細胞は、CD8 陽性 T 細胞を含むエフェクターT 細胞を抑制する。これまで Treg 細胞上の PD-1 発現が免疫チェックポイント阻害治療抵抗性を生み出すことが知られていた。本研究では、これらのエフェクターT 細胞と Treg 細胞での PD-1 の発現バランスの違いがなぜ生まれるのかを解明しつつ、臓器特異的な腫瘍浸潤 T 細胞の分化の過程を解明することを目的とした。胃がんや肺がん患者検体から腫瘍に浸潤するリンパ球を抽出し網羅的解析を実施した。また同一患者における肺がん原発性病変と肝転移病変のペア検体の FFPE を多重免疫染色法を用いて解析した。これら臨床検体解析の結果見出された事象を遺伝子改変マウスモデルを用いて検証した。上記の手法を用いて検討した結果、乳酸が Treg 細胞で PD-1 の発現を誘導し、CD8 陽性 T 細胞で PD-1 の発現を抑制することを明らかにした。高濃度の乳酸は、Treg 細胞において細胞内 Ca²⁺と核内 NFAT の量を増加させたが、CD8 陽性 T 細胞においては増加させなかった。FOXP3 は、NFAT との協働により、CD25 や CTLA-4 などの抑制性マーカーをアップレギュレートすることが示されている。その結果、Treg 細胞の機能に関連する抑制性分子も乳酸の濃度に応じて Treg 細胞で高発現していた。したがって、乳酸濃度の上昇による Treg 細胞特有の PD-1 発現の誘導は、特に PD-1 阻害治療において、より本質的な役割を果たすと考えられる。代謝適応機構を備えたエフェクターT 細胞を作成することができれば、エフェクターT 細胞の代謝適応力を増強ことができ、細胞治療の新たな治療戦略となり得る。結論として、肝転移病変などの解糖系が亢進した腫瘍は、グルコースを奪い、PD-1 の発現と Treg 細胞の抑制活性を増強する乳酸を過剰に放出し、これが PD-1 阻害治療の効果が上がらない一因となっている。このような Treg 細胞特有の代謝チェックポイントを介した乳酸による活発な免疫抑制機構は、がん免疫療法として乳酸に対する分子標的治療法を開発するための新しい窓を開くものである。

研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野
氏	名	熊谷尚悟

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<p>S. Kumagai, S. Koyama, K. Itahashi, T. Tanegashima, YT. Lin, Y. Togashi, T. Kamada, T. Irie, G. Okumura, H. Kono, D. Ito, R. Fujii, S. Watanabe, A. Sai, S. Fukuoka, E. Sugiyama, G. Watanabe, T. Owari, H. Nishinakamura, D. Sugiyama, Y. Maeda, A. Kawazoe, H. Yukami, K. Chida, Y. Ohara, T. Yoshida, Y. Shinno, Y. Takeyasu, M. Shirasawa, K. Nakama, K. Aokage, J. Suzuki, G. Ishii, T. Kuwata, N. Sakamoto, M. Kawazu, T. Ueno, T. Mori, N. Yamazaki, M. Tsuboi, Y. Yatabe, T. Kinoshita, T. Doi, K. Shitara, H. Mano and H. Nishikawa. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. Cancer cell. 2022;40(2):201-218.</p>
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		