

研究助成 2023 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科/女性外科
氏 名	日下部美佐子
研 究 テーマ	HPV 関連子宮頸部腫瘍の免疫逃避機構の層別化とその可逆性についての検討

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 (図表、写真等の貼付を含む)

【研究の背景と目的】

子宮頸癌における免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果は症例間で大きく異なる。その背景には、抗腫瘍免疫の中心的役割を担う CD8 陽性 T 細胞の浸潤抑制、または腫瘍細胞のヒト白血球抗原 class I (human leukocyte antigen class I: HLA-I) 分子の発現低下を中心とした腫瘍免疫環境の変化が関与すると考えられる。そこで本研究では、臨床コホートにおける CD8 陽性 T 細胞浸潤と HLA-I 発現の関連を組織型別に評価するとともに、HLA-I 発現低下の分子基盤を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】

- 1-1. 子宮頸癌 98 例を対象に、CD8 陽性 T 細胞浸潤と HLA-I 発現を免疫組織学的に評価した。
- 1-2. HLA-I 発現低下の分子基盤を探索するため、HLA-A 遺伝子領域における target bisulfite sequencing を行い、HLA-I 発現との相関について解析を行った。
- 1-3. RNA-seq を用いた HLA-I 陽性群 vs HLA 陰性群の 2 群解析を行い、HLA-I 陰性群における pathway 解析を行った。

【研究結果】

CD8 陽性 T 細胞浸潤は予後と有意に相関し ($p < 0.0001$)、Absent 群は予後不良であった。浸潤パターンは組織型ごとに異なり、SCC では CD8 浸潤が豊富であった一方、GAS や Small では乏しく、immune cold 腫瘍の特徴を示した。HLA-I 発現と CD8 浸潤には強い相関があり ($p = 0.0025$)、HLA-I 陰性例では CD8 浸潤が著しく低下していた。組織型別にみると、SCC や AC の一部で HLA-I 陰性が認められたのに対し、GAS や Small では大多数が陰性であった。HLA-A 領域の DNA メチル化は HLA-I 発現低下と有意に相関し ($p = 0.035$)、特に GAS で顕著であった。さらに RNA-seq 解析では、HLA-I 陰性群および小細胞癌群に共通して MAPK 経路の活性化が認められた。

【考察】

本研究により、子宮頸癌における「immune cold」の主因は **HLA-I 発現低下** であり、その背景として、(i) **HLA 領域の DNA メチル化**、(ii) **MAPK 経路などのシグナル伝達異常** の 2 つの分子機構が関与することが明らかとなった。

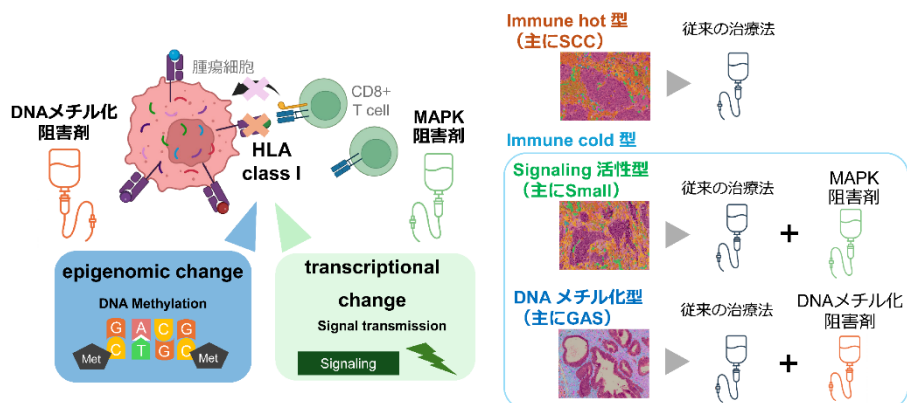


図: 子宮頸癌における HLA-I 発現低下の分子基盤を踏まえた個別化医療の展望

さらに、HLA-I 発現低下の背景因子は**組織型ごと**に異なる特徴が示され、胃型腺癌では DNA メチル化依存性、小細胞癌ではシグナル伝達系異常に特徴づけられていた。これらの知見は、HLA-I 発現低下の分子基盤を理解することで免疫環境を層別化できることを示し、これまで治療抵抗性を示してきた子宮頸癌に対し、DNA メチル化阻害剤や MAPK 阻害剤といった、**分子機構に基づいた個別化治療戦略の可能性**を提示するものである。

研究助成 2023 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科/女性外科
氏 名	日下部美佐子
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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こと。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>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	Yoshimoto D, Iuchi H, Taguchi A, Sone K, Tamai K, Mori A, Kitamura S, Anh Quynh Duong, Ishizaka A, <u>Kusakabe M</u> , Yamamoto Y, Takase A, Ikemura M, Matsunaga H, Iriyama T, Kukimoto I, Kawazu M, Hamada M, Ushiku T, Oda K, Takeyama H, Hirota Y, Osuga Y. Downregulation of HLA Class I Expression Through HLA-A DNA Methylation Is Associated with Reduced CD8 T-Cell Infiltration in Cervical Cancer <i>Cancer Immunol Res.</i> 2025 査読あり
2	Taguchi A, Yoshimoto D, <u>Kusakabe M</u> , Baba S, Kawata A, Miyamoto Y, Mori M, Sone K, Hirota Y, Osuga Y. Impact of human papillomavirus types on uterine cervical neoplasia <i>J Obstet Gynaecol Res.</i> 50(8):1283-1288. 2024 査読あり
3	Toyohara Y, Taguchi A, Ishii Y, Yoshimoto D, Yamazaki M, Matsunaga H, Nakatani K, Hoshi D, Tsuchimochi S, <u>Kusakabe M</u> , Baba S, Kawata A, Ikemura M, Tanikawa M, Sone K, Uchino-Mori M, Ushiku T, Takeyama H, Oda K, Kawana K, Hippo Y, Osuga Y. Identification of target cells of humanpapilloma virus 18 using squamocolumnar junction organoids. <i>Cancer Sci.</i> 115(1):125-138. 2023 査読あり
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、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年7月	第67回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 良元大介、田口歩、曾根献文、井内仁志、玉井佳奈、森礼子、北村周平、 Anh Quynh Duong、石坂彩、日下部美佐子、山本陽子、池村雅子、松永浩 子、入山高行、柊元巖、浜田道昭、織田克利、竹山春子、廣田泰、大須賀穰 演題名：子宮頸部小細胞癌・胃型腺癌における免疫回避メカニズムの分子基盤
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		