

2024年9月14日

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
シカゴ大学
公益財団法人がん研究会

分野：生命科学、医学、免疫学

キーワード：がん、ゲノム、免疫療法、ネオアンチゲン

ネオアンチゲン特異的 CD4+ Tリンパ球が 腫瘍増殖を抑制する機構の解明 ～治療が難しかったがんに対する、新たな治療法の開発に期待～

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(大阪府茨木市、理事長:中村祐輔) 難病・免疫ゲノム研究プロジェクトの清谷一馬プロジェクトリーダー(旧所属:公益財団法人がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター 免疫ゲノム解析グループリーダー)らの研究グループは、シカゴ大学を中心とする共同研究で、ネオアンチゲンを特異的に認識する CD4+ Tリンパ球が間質細胞に変化を起こし、腫瘍増殖を抑制することを明らかにしました。

(これまでの研究について)

腫瘍組織には、細胞障害性 T 細胞と呼ばれる CD8+ Tリンパ球が入り込んでいます。その CD8+ Tリンパ球はがん細胞の目印となる抗原を見つけ、がん細胞を攻撃することがわかっています。近年、ヘルパーT細胞と呼ばれる CD4+ Tリンパ球もがん治療において重要な役割を果たすことが知られてきました。我々は、がんの目印に結合する Tリンパ球の受容体(TCR)を遺伝子導入した CD4+ Tリンパ球が、長期間にわたり、強い腫瘍増殖抑制効果を示すことを明らかにしてきました。しかし、その詳細なメカニズムについてはまだよくわかっていませんでした。

今回の研究では、マウスモデルを使い、がん細胞のみに存在する目印であるネオアンチゲンと、ネオアンチゲンに結合するTCRを複数種類見つけ出しました。これらのTCR遺伝子を導入した CD4+ Tリンパ球を作製し、その腫瘍抑制メカニズムを検討しました。

(研究成果のポイント)

- ◆ 作製した CD4+ Tリンパ球は、がん細胞を直接攻撃するのではなく、がん細胞の周辺に存在する間質細胞を変化させて、がん細胞の増殖を抑えることを明らかにしました。
- ◆ マウスで長期間にわたり腫瘍抑制活性を示す CD4+ Tリンパ球には、一つの抗原に対して複数種類の TCR が存在することを見出しました。

以上の結果から、これまで注目されてきた CD8+ Tリンパ球を用いたがん免疫療法に加え、ネオアンチゲンを標的とした CD4+ Tリンパ球も重要であることがわかりました。このことにより、新たながん免疫細胞療法が展開し、これまでの治療法でも効果のなかったがんに対する選択肢となることが期待されます。

本研究成果は、2024年9月14日に国際科学誌「Science Immunology」に発表されます。

ウェブサイト: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.adp6529>

Press Release

❖ 用語解説

CD8+ T リンパ球: 細胞表面に CD8 分子を発現している T 細胞で、細胞傷害性 T 細胞またはキラー T 細胞とも呼ばれます。がん細胞やウイルス感染細胞などを認識して攻撃し、破壊する細胞です。

CD4+ T リンパ球: 細胞表面に CD4 分子を発現している T 細胞で、多くはヘルパー T 細胞として細胞傷害性 T 細胞や B 細胞の活性を促進する細胞です。

ネオアンチゲン: がん細胞で起こる遺伝子変異(遺伝子の傷)により生じ、正常細胞には存在しない新たながん特異的な抗原です。T 細胞ががん細胞を攻撃するとき、がん細胞の目印となります。

間質細胞: 生体組織の支持構造・環境を提供する細胞です。がん細胞との相互作用により腫瘍の成長や転移などを助けることが知られています。マクロファージ、樹状細胞や線維芽細胞などから成ります。

❖ 論文情報

論文タイトル:

CD4+ T cells with convergent TCR recombination reprogram stroma and halt tumor progression in adoptive therapy

著者:

Steven P. Wolf^{1,2}, Matthias Leisegang^{1,3,4}, Madeline Steiner², Veronika Wallace², Kazuma Kiyotani^{5,6}, Yifei Hu^{7,8}, Leonie Rosenberger³, Jun Huang^{7,9}, Karin Schreiber^{1,2}, Yusuke Nakamura^{5,6}, Andrea Schietinger¹⁰, Hans Schreiber^{1,2,9}

¹ David and Etta Jonas Center for Cellular Therapy, The University of Chicago, Chicago, USA.

² Department of Pathology, The University of Chicago, Chicago, USA.

³ Institute of Immunology, Campus Buch, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

⁴ German Cancer Consortium (DKTK), partner site Berlin, and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

⁵ Project for Immunogenomics, Cancer Precision Medicine Center, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan.

⁶ Laboratory of Immunogenomics, Center for Intractable Diseases and ImmunoGenomics (CiDIG), National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Ibaraki-shi, Osaka, Japan.

⁷ Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago, Chicago, USA.

⁸ Pritzker School of Medicine, University of Chicago, Chicago, USA.

⁹ Committees on Cancer Biology and Immunology and the Cancer Center, The University of Chicago, Chicago, USA.

¹⁰ Immunology Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; New York, USA.

掲載雑誌:

Science Immunology

DOI: 10.1126/sciimmunol.adp6529

❖ **医薬基盤・健康・栄養研究所について**

2015年4月1日に医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所が統合し、設立されました。本研究所は、メディカルからヘルスサイエンスまでの幅広い研究を特長としており、我が国における科学技術の水準の向上を通じた国民経済の健全な発展その他の公益に資するため、研究開発の最大限の成果を確保することを目的とした国立研究開発法人として位置づけられています。

ウェブサイト: <https://www.nibiohn.go.jp/>

❖ **シカゴ大学について**

The University of Chicago Medicine & Biological Sciences is one of the nation's leading academic medical institutions. It comprises the Pritzker School of Medicine, a top medical school in the nation; the University of Chicago Biological Sciences Division; and the University of Chicago Medical Center. Twelve Nobel Prize winners in physiology or medicine have been affiliated with the University of Chicago Medicine.

ウェブサイト: <https://www.uchicago.edu/>

❖ **がん研究会について**

がん研究会は1908年に日本初のがん専門機関として発足して以来、100年以上にわたり日本のがん研究・がん医療において主導的な役割を果たしてきました。基礎的ながん研究を推進する「がん研究所」や、新薬開発やがんゲノム医療研究を推進する「がん化学療法センター」「がんプレジジョン医療研究センター」、さらに新しい医療の創造をする「がん研有明病院」を擁し、一体となつてがんの克服を目指しています。

ウェブサイト: <https://www.jfcr.or.jp/>

❖ **本件に関する問合せ先**

<報道に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 戦略企画部 広報チーム

TEL: 072-641-9832

E-mail: pr@nibiohn.go.jp (※に@を入力して送信願います。)