



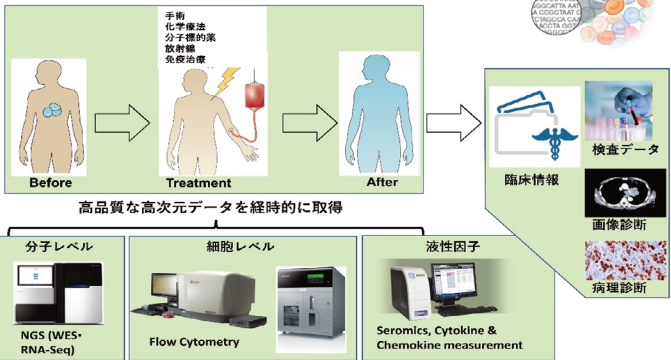
がん免疫治療法の開発 長岡孝治、小林由香利、垣見和宏

がんに対する免疫応答を、いかに制御して治療に役立てるか?」をテーマに、腫瘍に対する免疫応答を詳細に解析し、新しい免疫治療法の開発や免疫治療の効果を予測するバイオマーカーの探索を行っています。

腫瘍免疫の統合的解析

Deep-phenotyping

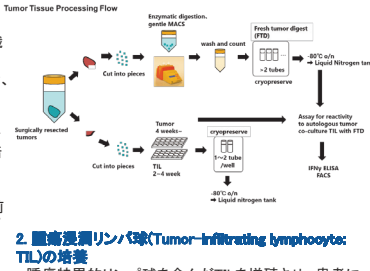
by Comprehensive immuno-profiling of cancer patients



腫瘍に対する免疫応答には、多彩な細胞・分子が関連している(図\*)。腫瘍局所のみならず、リンパ組織、血管・リンパ管などの解剖学的な空間でダイナミックな反応が経時的に進行する。そのため、腫瘍免疫の理解には、個体レベルでの時間と空間を意識した研究が必要である。

1. 抗腫瘍免疫応答の解析

免疫細胞治療学講座には、毎週複数の腫瘍組織と血液検体が届く。東大病院の外科の先生が、手術室から、あるいは病理棟本室から連絡をくれたら、直ちにスタッフが出勤して検体を受け取り、研究室で処理を開始する。学外の施設からも、温度・安全管理の下、検体が届くことから、多数の臨床検体を解析することが可能である。

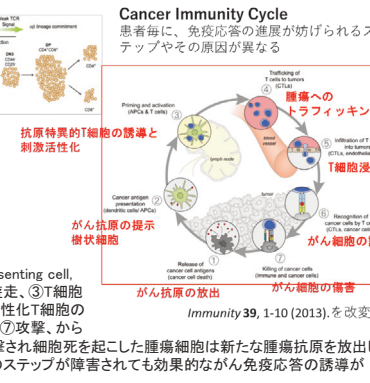


2. 腫瘍浸潤リンパ球(Tumor-infiltrating lymphocytes: TIL)の培養

腫瘍特異的リンパ球を含んだTILを増殖させ、患者に投与するTIL治療は非常に強力な治療であるが、マウス以外のがんでは、TILの培養増殖は容易ではない。腫瘍内の免疫抑制的な環境により、疲弊状態に陥ったTILは、短期間の培養にたげることが多い。そこで、TILを培養中に、その抗原特異性を評価し、ネオアンチゲンに反応する腫瘍特異的T細胞を同定することが可能であれば、そのTCR遺伝子をクローニングして、新たに増殖能を持った患者のT細胞を導入して腫瘍特異的T細胞を複製可能である。

3. イムノグラム

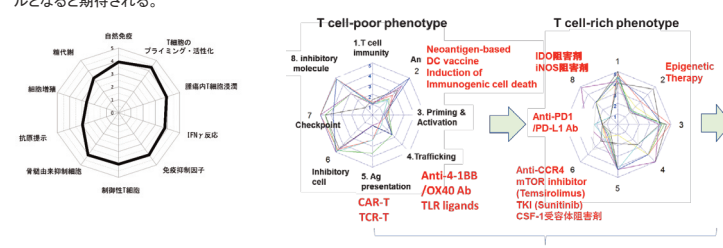
がん免疫のダイナミックな相互作用は、免疫細胞の「腫瘍-リンパ組織-末梢組織-血液」などの解剖学的な部位の移動と経時的な変化の影響下にあるため、ダイナミックなシステムとして捉えて評価することが必要である。



腫瘍免疫反応は多くの因子の微妙なバランスによって成立しており、鍵となる因子を同定できれば、その因子を制御することで、閾値を変化させ、non-inflamedタイプの腫瘍をinflamedタイプに変化させることが可能になると期待される。したがって、バイオマーカーの統合的解析、あるいは多因子からなるバイオマーカーの網羅的なネットワークが求められる。

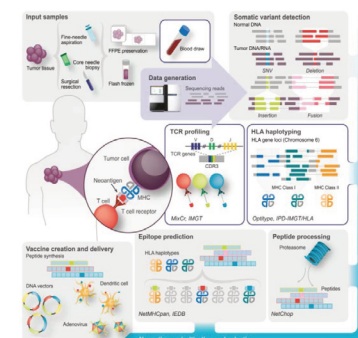
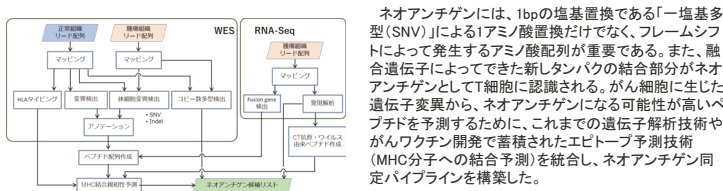
我々は、これまでに蓄積された腫瘍免疫学に基づくKnowledge-basedのバイオマーカーを用いて、網羅的遺伝子解析データのなかから、がん免疫サイクルの各ステップに関連する因子について、それに関わる遺伝子群の発現データを抽出してスコア化し、レーダーチャートを用いて可視化するがんイムノグラム(Cancer Immunogram)解析を構築した。

一人ひとりの患者において、免疫サイクルのどこに問題があるのか? その問題を見つけることが医師に求められている。抑制されているポイントは一つは限らない。複数の免疫制御が必要であることから、複合的がん免疫治療が必要である。そして、その組み合わせ(複合的がん免疫治療)も、一人ひとり異なることから、個別化がん免疫治療としての対応が必要である。



4. ネオアンチゲン

免疫チェックポイント阻害剤が奏功した患者に対する解析が進む中で、免疫チェックポイント阻害剤において活性化されたリンパ球が認識しているのはがん細胞の遺伝子変異産物であり、特にアミノ酸変異を含んだ変異タンパクが抗原として認識されていることが明らかになった。



免疫細胞治療学講座の抗腫瘍免疫応答解析技術、ネオアンチゲン同定技術と、タカラバイオのNGS解析技術、TCR遺伝子解析技術を融合して、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫細胞治療法の開発に取り組んでいます。

5. 共同研究ネットワーク

