

胸部外科学講座 山口歩子先生が筆頭著者、同今井一博教授、微生物学講座/感染制御総合センター感染分子病態研究部門/重点研究ラボ 海老原敬教授/部門長が責任著者となる学術論文が国際誌『OncoImmunoogy』に掲載されました

論文タイトル

PD-1 genetic fate mapping uncovers immune cell diversity mediating the efficacy of combined PD-1 blockade and chemotherapy

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2026.2639723>

著者および共同研究機関

山口歩子*^{1,2}、鈴木陽香*^{1,2}、高須賀俊輔*¹、立松恵¹、瀧向茜¹、遠藤天太郎^{1,3}、加谷悠^{1,3}、森下葵^{1,2}、関信輔⁴、今井一博**²、海老原敬**^{1,5}

1 秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学系 微生物学講座

2 秋田大学大学院医学系研究科腫瘍制御医学系 胸部外科学講座

3 秋田大学大学院医学系研究科機能展開医学系 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

4 秋田大学バイオサイエンス教育・研究サポートセンター動物実験部門

5 秋田大学 感染統括制御・疫学・分子病態研究センター 感染分子病態研究部門

*co-first author

**co-corresponding author

掲載誌

OncoImmunoogy (IF 2024 6.3, Q1 oncology journal)

研究等概要

胸部外科学講座 山口歩子先生が筆頭著者、同今井一博教授、微生物学講座/感染制御総合センター感染分子病態研究部門/重点研究ラボ 海老原敬教授/部門長が責任著者となる学術論文が国際誌『OncoImmunoogy』に掲載されました。

がん細胞は、自らの表面に「PD-L1」という分子を発現し、免疫細胞の表面にある「PD-1」と結合することで、免疫応答にブレーキをかけ、攻撃から逃れる仕組みを持っています。抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体は、この相互作用を阻害することで T 細胞の働きを回復させる治療法であり、現在多くのがん種で使用されています。しかし、腫瘍における PD-L1 発現が低い場合には、抗 PD-1/PD-L1 抗体単独では十分な効果が得られないことがあります。そのため臨床では細胞傷害性抗がん剤との併用療法が行われることがありますが、その相乗効果の分子機構については、いまだ十分には解明されていません。

本研究では、抗 PD-1 治療中に PD-1 を発現し、治療に反応した免疫細胞を赤色で標識し、その後も追跡できる世界初のマウスモデルを開発しました。このモデルを用いて、抗 PD-1 抗体と細胞傷害性抗がん剤を併用した場合に、腫瘍微小環境内の免疫細胞がどのように変化するかを解析しました (図 1 A)。その結果、併用療法によってがんを攻撃する CD8T 細胞(細胞障害性 T 細胞)がより活性化し、その多様性が拡大することが明らかになりました(図 1 B, C, 図 2)。また、本来過剰な免疫反応を抑える働きを持つ制御性 T 細胞にも変化が見られ、免疫抑制機能が低下した制御性 T 細胞の割合が増加していました (図 1B,C)。これは併用療法において、細胞障害性 T 細胞の働きが抑制されることなく、がんを攻撃し得ることを示しています。

本成果は、併用療法が効果を発揮する免疫学的な仕組みの一端を示すものであり、今後のより効果的ながん免疫療法の開発につながることを期待されます。

PD-1阻害療法・併用療法中にPD-1を発現した免疫細胞が赤くなるマウス

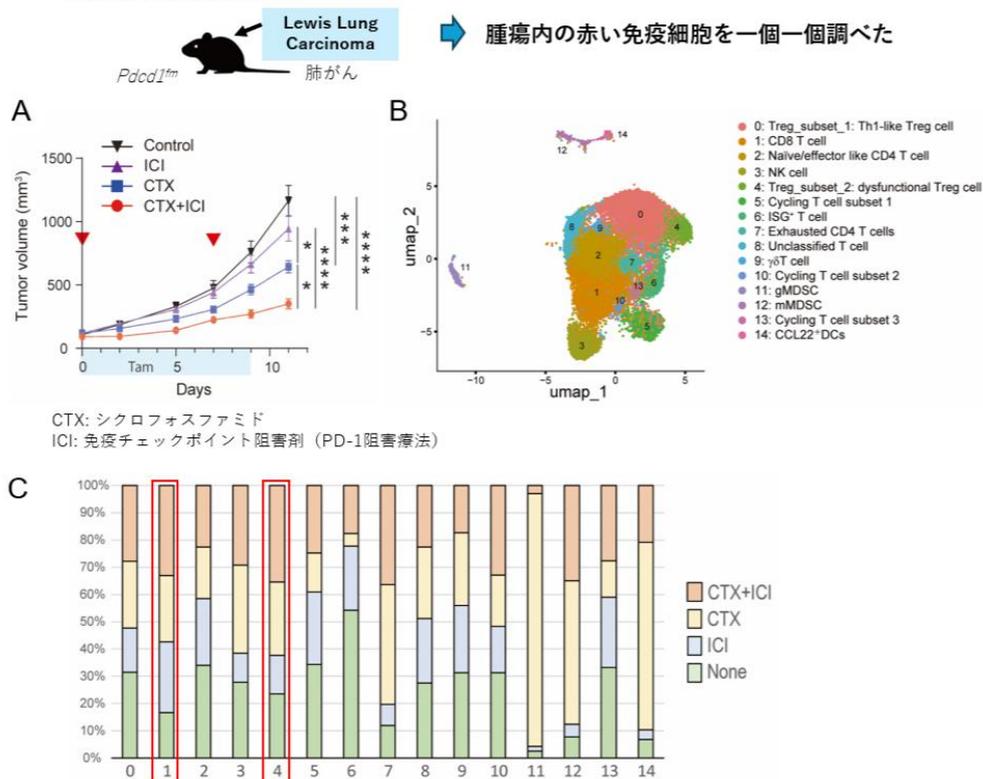


図 1：抗 PD-1 抗体と殺細胞性抗がん剤との併用療法を行った際の腫瘍内 PD-1 陽性細胞の網羅的解析。併用療法では CD8T 細胞と機能不全型 Treg の割合が増加しました。A: 併用療法は最も治療効果がありました。B: 治療中に PD-1 を発現した免疫細胞を一個ずつ調べました。15 種類に分類されました。C: B の各細胞サブセットの治療群ごとの割合です。併用療法で最も割合が高いのは、# 1 と # 4 でした。ICI: 免疫チェックポイント阻害 (PD-1 阻害抗体)。CTX: シクロフォスファミド。

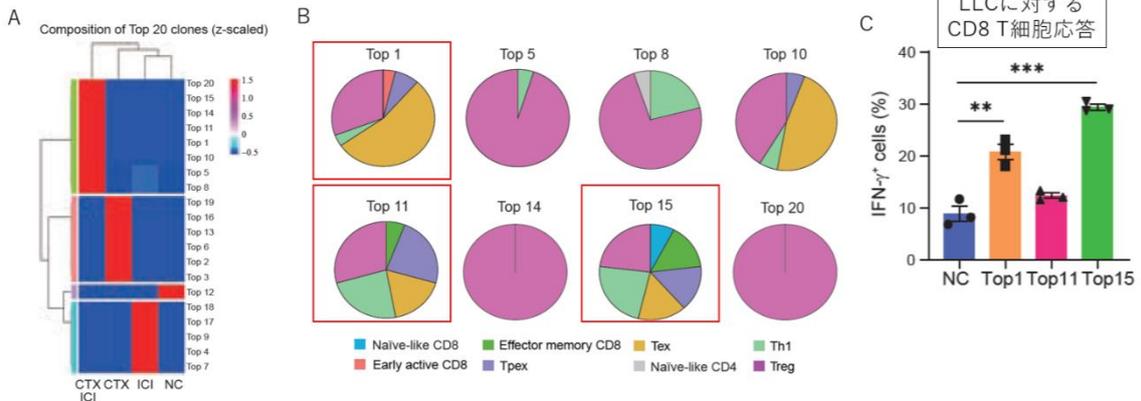


図2：治療に反応する腫瘍内 CD8 T 細胞の解析。併用療法で細胞傷害性 CD8 T 細胞の多様性が生まれることが示唆されました。

A: 各治療で誘導される T 細胞受容体の種類。B: 併用療法で良く誘導される T 細胞受容体がどの T 細胞か検討した。Top1, 11, 15 は主に CD8 T 細胞の受容体であることが分かった。C: 各 T 細胞受容体を移入した CD8 T 細胞の LLC に対する応答。Top1 と 15 は LLC に対して応答する CD8 T 細胞であることが分かった。

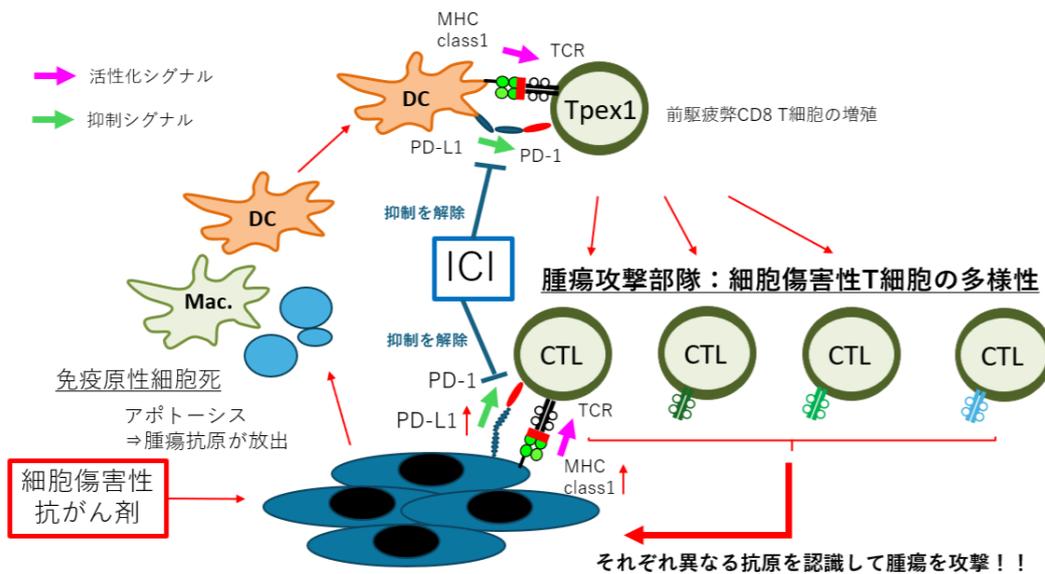


図3：低 PD-L1 発現のがんに PD-1 阻害療法（ICI）と細胞傷害性抗がん剤を併用した時の作用機序モデル。細胞傷害性抗がん剤は、がん細胞に「免疫原性細胞死」と呼ばれる免疫を活性化しやすい形の細胞死を引き起こします。その結果、がん細胞から腫瘍抗原が放出されるとともに、腫瘍抗原を提示する MHC class I 分子や PD-L1 の発現が増加します。放出された腫瘍抗原は、腫瘍内に存在する抗原提示細胞（樹状細胞やマクロファージ）に取り込まれます。特に樹状細胞による抗原提示によって、がんを攻撃する前駆疲弊 CD8 T 細胞が増えます。ICI はこの T 細胞の働きをさらに高めることで、さまざまな腫瘍抗原を認識する細胞傷害性 T 細胞を増やし、より強い抗腫瘍免疫反応を誘導します。