

がん免疫療法における重要な標的遺伝子の発見  
 — 疲弊した免疫を回復する新規抗がん剤の開発に期待 —

慶應義塾大学医学部の吉村昭彦教授とアメリカ合衆国ラホヤ免疫アレルギー研究所の Anjana Rao 教授らのグループは、マウスモデルを用いて、腫瘍内の免疫細胞（T 細胞）を疲弊化する分子メカニズムを解明し、これを阻害することでより効果的ながん治療へ応用できることを証明した。

近年、オプジーボ（抗 PD-1 抗体）などのがん免疫療法が注目を集めている。免疫チェックポイントとは、主に T 細胞に発現して過剰な免疫応答を抑制するシステムである。抗 PD-1 抗体は免疫チェックポイントを阻害して T 細胞の活性化を亢進することでがんへの攻撃力を強める。しかし、がん組織に集積している T 細胞の多くは何度も刺激を受けることで複数の免疫チェックポイント分子を高度に発現するために『疲弊』と呼ばれる機能不全状態に陥ることが知られている。完全に疲弊化に陥った T 細胞は、もはや抗 PD-1 抗体では再活性化することはできず、がん免疫療法の効果を著しく損なうと考えられている。

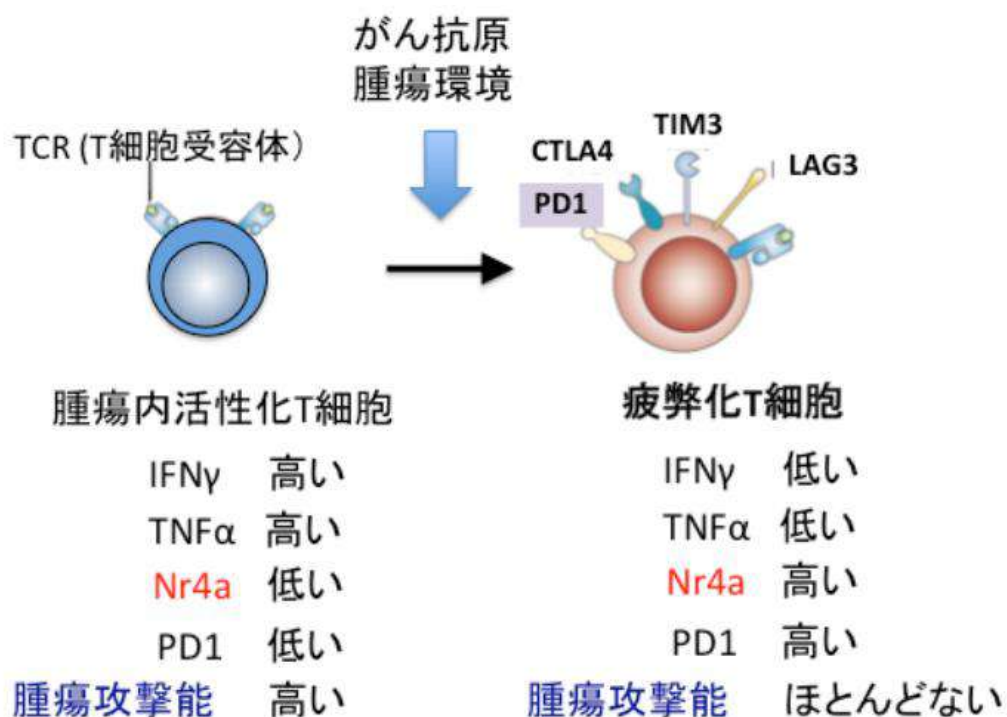


図1 活性化T細胞と疲弊化T細胞の違い

これまで、T 細胞の疲弊化を生み出す分子メカニズムは全く不明でした。研究グループは疲弊化によって特異的に発現する Nr4a という転写因子に注目した。今回、Nr4a が PD-1 遺伝子のエンハンサーと呼ばれる領域に結合し、PD-1 の発現を増大し安定化させることを発

見した。Nr4a 遺伝子を欠損させることで T 細胞は疲弊に陥ることなく長く活性化された。

さらに、マウス腫瘍モデルに野生型 T 細胞を投与しても 90 日後にはすべてがんによって死亡したが、Nr4a を欠損した T 細胞を投与した場合は 70%以上が生存した。すなわち転写因子 Nr4a が腫瘍内に集積する T 細胞の『疲弊化』に中心的な役割を果たし、抗腫瘍効果に決定的に重要であることが明らかとなった。Nr4a 阻害剤の開発が効果的ながん免疫療法につながると期待される。

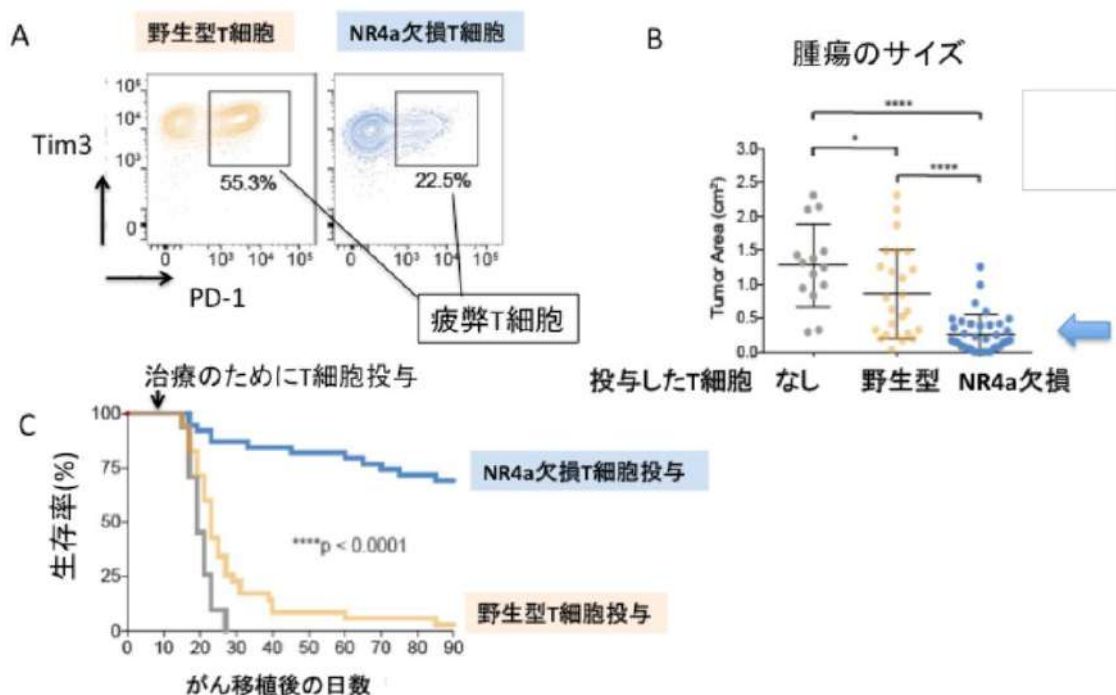


図 2 Nr4a 遺伝子を欠損する T 細胞は疲弊化しにくく、抗腫瘍能力が高い

本研究成果は 2019 年 2 月 27 日に英科学雑誌『Nature』のオンライン速報版に公開された。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布全文 <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/2/28/190228-1.pdf>