

## 奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：熊谷 尚悟（国立がん研究センター研究所  
細胞情報学分野）

受賞課題：腫瘍微小環境における制御性 T 細胞に特徴的な代謝チェック  
ポイントの同定



### 【研究内容紹介】

PD-1 阻害剤の治療効果を予測する患者層別化バイオマーカーについて検討し、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞に発現する PD-1 陽性率と Treg 細胞に発現する PD-1 陽性率の比率が精密な PD-1/PD-L1 阻害剤治療の効果を予測するバイオマーカーとなることを見出しました。本研究では、これまで腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞ががん抗原を認識すると T 細胞レセプターに刺激が伝達し、PD-1 発現が誘導されることが知られていましたが、腫瘍浸潤制御性 T 細胞にも PD-1 が発現していることを明らかにしました。制御性 T 細胞における PD-1 の機能や意義については十分に解明されていませんでしたが、制御性 T 細胞上の PD-1 もエフェクター T 細胞の場合と同様に機能疲弊に関与しており、PD-1 シグナルを阻害することで制御性 T 細胞の機能が再活性化（免疫抑制機能が増強）することを見出し、Nature immunology 誌に報告するとともに、患者層別化バイオマーカーについては臨床導入に向けた企業主導治験に展開しました。

さらに腫瘍浸潤制御性 T 細胞上の PD-1 発現が高くなる機序を検討し、制御性 T 細胞の PD-1 発現が高い腫瘍で解糖系に関わる遺伝子発現が高いことを示しました。解糖系が高まる病態として肝転移病変が知られていることから、肺がん原発病変と肝転移病変の両方の検体を検討し、肝転移病変では原発病変と比較して制御性 T 細胞の PD-1 発現が高いことを見出しました。さらに重要なことに、腫瘍浸潤 PD-1 陽性制御性 T 細胞では他のリンパ球と比較して乳酸トランスポーターである MCT1（遺伝子名 SLC16A1）の発現が高まっており、腫瘍の解糖系の最終代謝産物である乳酸を制御性 T 細胞が取り込むことで PD-1 発現を高めていることを発見しました。さらに動物モデルにおいて、MCT1 阻害剤と PD-1 阻害剤を併用することで、これまで難治性と言われていた肝転移性腫瘍の PD-1 阻害治療に対する抵抗性は改善され、がん免疫療法の新たな治療標的となる可能性を示し、上記内容を Cancer cell 誌に報告しました。本発見は、制御性 T 細胞の新たな代謝機構を明らかにするものであり、免疫学全般の発展にも寄与しました。

### 制御性T細胞における乳酸を介したPD-1発現機構

