

奨励賞受賞者の横顔紹介

受賞年度【領域】：2025 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：日比野 沙奈（国立がん研究センター研究所
腫瘍免疫研究分野）

受賞課題：腫瘍微小環境における、抗腫瘍 T 細胞応答の新規ネガティブ
レギュレーターの同定



【研究内容紹介】

免疫チェックポイント阻害剤やキメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞（CAR-T 細胞）といったがん免疫療法の近年の躍進は、従来のがん治療に大きなパラダイムシフトをもたらしました。しかしながら、その効果は一部のがん種・患者に限定的であり、全体の奏功率は 20～30% 程度にとどまっているのが現状です。がん免疫療法に対する治療抵抗性を克服するためには、治療応答の本態となるエフェクター T 細胞が腫瘍局所においてどのように機能制御されているか、分子レベルで理解することが喫緊の課題です。このような状況にあって、我々は腫瘍微小環境における免疫抑制メカニズムに関する複数の重要な知見を見出し、がん免疫療法のさらなるブレークスルーへ向けた基盤構築に取り組んできました。

第一に、免疫抑制細胞の 1 つである制御性 T 細胞（Regulatory T cell: Treg）に着目した研究に取り組みました（[図 1](#)）。Treg の機能維持に必須の転写因子である核内受容体 Nr4a に着目し、Treg 特異的 Nr4a ノックアウトマウスを用いた解析から、Nr4a の機能を阻害することで Treg を介したがんに対する免疫寛容が破綻し、抗腫瘍 T 細胞応答を賦活化できることを見出しました（[Hibino et al. Cancer Res. 2018](#)）。加えて、Treg を標的とした新規治療戦略

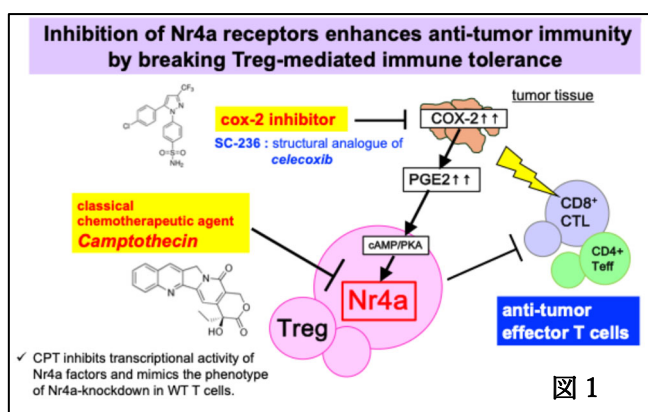


図 1

として、既存の薬剤（古典的抗がん剤カンプトテシン及び COX-2 阻害剤）を Nr4a 阻害剤として同定することにも成功しています。注目すべきことに、最近では、Nr4a が腫瘍浸潤 T 細胞の疲弊化を制御する因子でもあるとの報告が相次いでいます（Chen et al. *Nature*. 2019, Srirat et al. *Cell Rep*. 2024, Nakagawara et al. *J Immunother Cancer*. 2024）。現在、Nr4a はがん免疫療法の有望な治療標的分子として注目を集めていますが、我々の発表した論文はその標的妥当性を初めて証明したものであり、今後の治療戦略の開発や臨床展開へ向けての礎となる研究成果であると考えています。

また、進行性固形がんの病理学的特徴から着想を得て、病態進展の過程で生じる広範な組織壊死が免疫抑制性の微小環境の形成に寄与するという興味深い事象も明らかにしています(図2)。死んだがん細胞から放出される分子群に着目した解析から、造腫瘍性代謝物(オンコメタボライト)であるスペルミジンがT細胞機能のネガティブレギュレーター

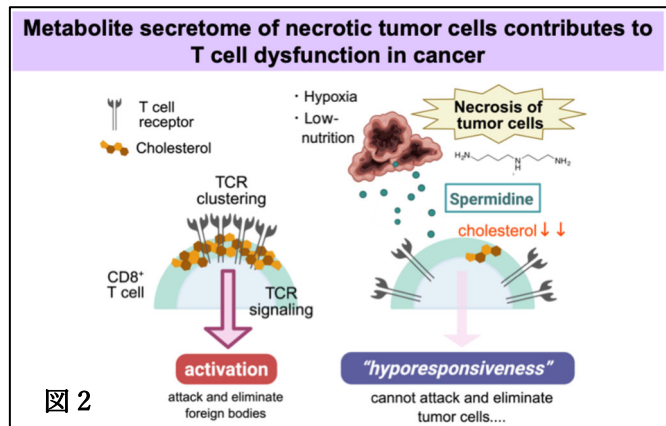


図 2

として機能することを見出し、その治療標的としての有効性を証明しました(**Hibino et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023**)。我々のグループは、上記以外にも免疫応答の負の調節因子として機能する複数のがん死細胞由来因子の同定にも成功しています (Hangai and **Hibino et al. *Nat Immunol*. 2021**)。これらの一連の成果は、新たながんの免疫逃避機構を明らかにするとともに、がん死細胞由来分子ががん免疫療法のターゲットとなりうることを示唆する画期的な研究であると言えます。