

第12回 統合病理学教室セミナー

共催:北海道癌談話会、日本生化学会北海道支部、日本病理学会北海道支部

とがし ようすけ

演者 **富樫 庸介 先生**

岡山大学学術研究院医歯薬学域(医)
腫瘍微小環境学分野 教授、岡山大学病院
呼吸器・アレルギー内科 教授(兼任)



演題 **腫瘍浸潤リンパ球の解析から見えて来たもの**

2025年5月29日(木)17:00~

北大医学部 臨床講義棟1階 第3講堂

要旨

免疫チェックポイント阻害薬は腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を活性化して効果を発揮していることから、TIL解析が抗腫瘍免疫応答の本態解明には最も重要と考えている。TILは非常に不均一であるため、1細胞レベルで解析を行う必要がある。我々はヒト臨床検体由来のTILを1細胞解析することで、PD-1陽性制御性T細胞が抗PD-1抗体の耐性に寄与していることを実験も交えて明らかにした(*Nat Immunol* 2020)。また、シングルセルシーケンスでTILの中からがん細胞を直接攻撃しているT細胞を正確に同定し、それがPD-1などを発現した疲弊T細胞であることも明らかにした(*Cell Rep* 2022; *Cancer Res* 2024)。更にこのような疲弊の原因として代謝異常・ミトコンドリア障害が存在していたため、TILのmtDNAのシーケンスを行った。すると40%程度のTILに高アレル頻度のmtDNA変異が見つかり、更にその変異が同じ患者由来の腫瘍細胞と共通していた。実験的にもミトコンドリア伝播を証明し、部分的には変異型ホモプラスミーに置換してしまうものも出現した。更にその置換にはマイトファジー感受性の違いが寄与していることを明らかにした。mtDNA変異型TILは細胞老化が進み、機能低下を来し、メモリー形成が障害された。マウスモデルでもミトコンドリア障害・伝播により抗腫瘍免疫応答が低下した。200例程度のメラノーマや肺癌患者の腫瘍組織のmtDNA変異を解析したところ40%程度で同様の変異が見つかり、抗PD-1抗体療法の予後不良因子であった。以上から、がん細胞は変異型ミトコドリア伝播を介してTILを抑制し、巧みに抗腫瘍免疫応答から逃れ、生き残りをはかっていることを明らかにした(*Nature* 2025)。

参考文献:

Ikeda H, **Togashi Y*** et al. Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment. *Nature*. 2025

Naoi Y, **Togashi Y*** et al. CD106 in Tumor-Specific Exhausted CD8+ T Cells Mediates Immunosuppression by Inhibiting TCR Signaling. *Cancer Res*. 2024

Nagasaki J, **Togashi Y*** et al. PD-1 blockade therapy promotes infiltration of tumor-attacking exhausted T cell clonotypes. *Cell Rep*. 2022

Kumagai S, **Togashi Y** et al. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat Immunol*. 2020

責任者:統合病理学教室 谷口 浩二(内線5050)

E-mail: path1@med.hokudai.ac.jp