

**【目的】** 現在、臨床での免疫チェックポイント阻害剤の成功によってがん免疫療法に多くの注目が集まっているが、十分な薬効を得られずに未だその利益を受けられないがん患者がいることも事実であり、このようながん免疫療法への responder/non-responder の判別やバイオマーカー探索が大きな課題である。また、最近の研究結果からがん細胞はがん抗原の発現低下やがん抗原特異的 T 細胞疲弊の誘導によって免疫監視から逃避すること、化学療法や分子標的治療と同様にがん免疫療法に対する治療抵抗性を獲得することなど課題が明らかになりつつある。一方、このようながん細胞の免疫逃避メカニズムやがん免疫療法に対する抵抗性の獲得メカニズムは明らかでない。

本研究課題では、これらがん免疫療法に応答性を示さない患者背景には「がん虚」、つまりがん患者特有の身体症候が大きく関わりと考へ、有効ながん免疫治療のためには「がん虚」の理解によるがん細胞の免疫抵抗性獲得メカニズムの解除を目指した研究を行なった。また、がん細胞の免疫抵抗性獲得機構とがん微小環境における免疫機能の補助による抗腫瘍免疫応答の効果的な誘導法について理解することで、さらに漢方薬、特に補剤の有用性について探索を行なった。

**【方法】** B6 マウス由来 B16 メラノーマ細胞に ovalbumin (OVA) を強制発現させた B16OVA 細胞のルシフェラーゼ安定発現細胞株 (B16OVA-Luc2) を取得して樹立した。OVA に対する抗原特異的免疫応答を OVA 抗原と complete Freund's adjuvant で誘導した C57BL/6J マウスに B16OVA-Luc2 細胞を移植し生物発光イメージングを用いてがん細胞の増殖をモニタリングした。腫瘍浸潤リンパ球の解析はフローサイトメトリーにより行った。

**【結果】** がん細胞増殖をルシフェラーゼ発光活性の *in vivo* イメージングにより測定することで、これまで肉眼的には評価不可能であった移植後のがん細胞増殖期 (~7 日目)、その後の排除期 (8 日後)、平衡期 (12 日後)、続く逃避期 (19 日後) が検出可能であることを示した。この結果に基づく抗原特異的 T 細胞応答の経時解析の結果から、がん細胞の免疫逃避にはすでに指摘されている機能的な T 細胞疲弊ではなく、がん抗原特異的 T 細胞受容体の多様性の拡大によってがん細胞が T 細胞による免疫監視を逃避している可能性が示唆された。またがん細胞の免疫逃避期では CD8<sup>+</sup>T 細胞でエフェクター T 細胞からメモリー細胞へと分化誘導させるために重要であることが示唆されている Eomes の発現減少が認められた。十全大補湯投与群は対照群と比較して、B16OVA-Luc2 の増殖を顕著に抑制したが、一方で腫瘍浸潤 T 細胞の CD4/CD8 T 細胞浸潤の割合、ならびに OVA 特異的 T 細胞浸潤の割合に大きな変化は認められなかった。これらの結果は少なくとも十全大補湯の投与による B16OVA-Luc2 に対する抗腫瘍効果は、がん抗原特異的な T 細胞の増加やヘルパー T 細胞の増加といった T 細胞性免疫応答を直接的に増強する機序ではなく、その他の制御性メカニズムを介した機序であることを示唆すると考えられる。

腫瘍内浸潤がん抗原特異的 T 細胞の経時的解析

