

Title	CCR8-targeted specific depletion of clonally expanded Treg cells in tumor tissues evokes potent tumor immunity with long-lasting memory
Author(s)	Kidani, Yujiro
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89474
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	木谷 友次朗
論文題名 Title	CCR8-targeted specific depletion of clonally expanded Treg cells in tumor tissues evokes potent tumor immunity with long-lasting memory (CCR8を標的としたクローン増殖した腫瘍浸潤制御性T細胞の特異的除去は、長期の免疫記憶を伴った強力な抗腫瘍免疫応答を惹起する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>制御性T細胞 (Tregs) は免疫恒常性維持に必須な免疫抑制性のT細胞である。Tregsはがんに対する免疫応答も抑制するため、Tregsの機能抑制あるいは数を減少させることはがん免疫応答を活性化させる治療法になると考えられている。しかし、全身性にTregsを標的のすると、がん組織のみならず、自己正常組織に対する免疫応答活性化も引き起こしてしまう。そこで本研究は、全身性Tregs抑制による自己免疫炎症発生の副作用を回避し、がん免疫応答抑制に関わるTregsのみを標的とする治療法の開発を目的として行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>マウスCT26担がんマウスモデルを用いて、腫瘍浸潤T細胞のシングルセル免疫プロファイリング（遺伝子発現およびTCRレパトア解析）を行い、腫瘍浸潤かつクローン増殖Tregs選択的マーカーとしてCCR8を同定した。このCCR8に対するモノクローナル抗体を担がんマウスに投与すると、全身性の自己免疫炎症は観察されず、腫瘍内のTregsが選択的に減少して、腫瘍完全退縮を含む強い抗腫瘍効果が得られた。また、既存の免疫療法の一つである抗PD-1抗体と抗CCR8抗体の併用によって相乗的な抗腫瘍効果が観察された。抗CCR8抗体投与後の腫瘍浸潤T細胞のシングルセル遺伝子発現解析およびフローサイトメトリー解析により、抗CCR8抗体投与は、抗PD-1抗体投与と異なり、CD8だけでなくCD4 T細胞および抗原提示細胞も活性化した。さらに、抗CCR8抗体によって腫瘍が治癒したマウスに再度腫瘍を移植すると、その移植腫瘍は速やかに拒絶された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>抗CCR8抗体による腫瘍浸潤クローン増殖性Tregs除去は、がん免疫応答に関わるTregsのみを選択的に標的としていると考えられ、強力ながん免疫応答誘導およびがん免疫記憶促進を可能にするこの治療法は、全身性の自己免疫炎症発生の回避した新規のTregs標的免疫療法となりうる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 木谷 友次朗

	(職)	氏 名	署名
論文審査担当者	主 査	大阪大学特任教授	坂口 志文
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔
	副 査	大阪大学教授	山崎 晶

論文審査の結果の要旨

本論文は制御性T細胞（Tregs）を標的とした新規がん免疫療法の可能性を示した。木谷友次朗氏は、腫瘍浸潤かつクローン増殖したTregs選択的な分子としてケモカインレセプターCCR8を同定した。抗CCR8抗体を担がんマウスに投与すると、全身性自己免疫炎症発症なしに、腫瘍内浸潤Tregsを選択的に減少させて抗腫瘍効果が得られた。このメカニズムとして、既存の免疫チェックポイント阻害剤抗PD-1抗体と異なり、抗CCR8抗体投与はCD8だけでなくCD4 T細胞および抗原提示細胞も活性化することが明らかとなった。さらに、抗CCR8抗体によって惹起されたがん免疫応答は、免疫記憶として長期にわたって維持されていた。本論文で示された抗CCR8抗体によるTregs選択除去は、Tregsを標的とする際の懸念点であった全身性自己免疫炎症発症を回避した新規Tregs標的免疫療法となりうる。これらの発見を基にして抗CCR8抗体の臨床応用が進められており、基礎および応用の両面でこの論文は学位論文に値する。