

膀胱癌に対する $\gamma\delta$ T細胞膀胱注入療法時に生じる癌微小環境による免疫疲弊の解明

① アピールポイント

我々は、癌治療の新たなツールとして末梢血から容易に体外大量培養が可能な $\gamma\delta$ T細胞に注目をしました。膀胱内 $\gamma\delta$ T細胞注入療法は静脈内輸注療法に比較して、癌組織へのエフェクター細胞の直接の接触が可能な理想的な投与方法であり、今後、膀胱癌新規治療へ向けた展開が期待できると考えています。

② 研究の出口のイメージ

癌組織内においては $\gamma\delta$ T細胞が疲弊させられ、有効なエフェクター機能を保った状態で癌細胞にアプローチできないことが想定されます。本研究では癌微小環境による免疫疲弊のメカニズムの一端を明らかにして**膀胱癌のみならず、他固形癌へのより有効な $\gamma\delta$ T細胞免疫細胞療法の確立を期待します。**



客員講師
清水 輝記

教授
浮村 理

キーワード

膀胱癌、癌免疫微小環境、免疫疲弊、癌線維芽細胞、抑制性T細胞、サイトカイン、

研究内容

- 膀胱癌に対する $\gamma\delta$ T細胞膀胱内注入療法は強力な抗腫瘍効果を発揮することを正所性膀胱癌モデルマウスを用いた検討で明らかにしました (Shimizu T, Ukimura O, Ashihara E, et al. *Oncoimmunology*, 2018; 7(5):e1424671.)。 (図1)
- しかしながら、癌組織内においては免疫疲弊を示す癌の逃避メカニズムが存在していると想定されます。癌微小環境を構成するCAF, MDSC, TAM, Tregなどに着目し、また各構成細胞から分泌/放出されるサイトカインを定量して、抗腫瘍効果を負に制御する因子の特定を目指します。 (図2)
- $\gamma\delta$ T細胞が癌微小環境の構成成分による相互作用を受けて $\gamma\delta$ T細胞上に負のチェックポイント分子がupregulationされると仮説を立てて癌組織との共培養後の $\gamma\delta$ T細胞上の抑制性チェックポイント分子であるPDL1, PD1, PDL2, TIM3, LAG3などの表面マーカーの発現の変化をフローサイトメトリーやRT-PCR法で検討します。 (図2)

