

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



直井 勇人

略 歴

- 2010年 3月 私立青雲高等学校 卒業
- 2010年 4月 宮崎大学医学部医学科 入学
- 2016年 3月 宮崎大学医学部医学科 卒業
- 2016年 4月 姫路赤十字病院 初期研修医
- 2018年 4月 姫路赤十字病院 耳鼻咽喉科 専攻医
- 2021年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
- 2021年 10月 岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
- 2025年 3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 修了

研究論文名 CD106 in Tumor-Specific Exhausted CD8⁺T Cells Mediates Immunosuppression by Inhibiting TCR Signaling

掲載雑誌名 *Cancer Research*

研究論文内容要旨

腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞は、抗腫瘍免疫応答において重要な役割を果たすことが報告されているが、腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞は常にかん細胞を攻撃するわけではなく、非特異的なバイスタンダー T 細胞を多く含んでいる。我々は、過去の研究にてシングルセル RNA シーケンス (scRNA-seq) を用いて、疲弊 CD8⁺T 細胞こそが腫瘍細胞を直接攻撃している T 細胞 (腫瘍特異的 T 細胞) であることを明らかにした。さらにその scRNA-seq の結果から、より疲弊 CD8⁺T 細胞に特異的に高発現している CD106 (VCAM1 遺伝子によりコードされている) という分子を同定した。CD106 は、主に血管内皮細胞に発現している接着分子であるが、T 細胞での発現に関する報告はほとんどない。本研究では、腫瘍特異的 T 細胞に発現する CD106 の役割について検討を行った。

まず、臨床検体の解析では免疫細胞の CD106 発現がかん免疫療法の予後と関係していた。*In vitro* で T 細胞に慢性的な TCR 刺激を与えたところ NF- κ B シグナル伝達経路を介して CD106 の発現が増加することが確認された。次に、VCAM1 を過剰発現させた T 細胞を作成し CD106 が T 細胞機能に与える影響を評価した。その結果、CD106 が TCR/CD3 複合体に結合しそれを細胞内膜領域へ局在させることで TCR シグナルを介した T 細胞の活性化を抑制することが示された。さらに、CD8⁺T 細胞特異的なコンディショナルノックアウト (*Vcam1^{fl/fl}Cd8a^{cre}*) マウスを作成し PD-1 阻害を介した抗腫瘍免疫への影響について検討した。*Vcam1* のコンディショナルノックアウトマウスでは腫瘍増殖が抑制され抗 PD-1 抗体の投与によりさらに顕著な腫瘍増殖の抑制がみられた。

これらの結果から、疲弊 CD8⁺T 細胞に発現する CD106 は、TCR シグナルの抑制を介して T 細胞の機能低下に寄与することが明らかになった。CD106 は腫瘍特異的 T 細胞に特異的に高発現しており、本研究の知見から免疫療法の新たなバイオマーカーおよび治療ターゲットとなりうると考えられた。