

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



むこはら
向原 史晃

略 歴

2015年3月 香川大学医学部医学科 卒業
2015年4月 国立病院機構 岡山医療センター 初期臨床研修医
2017年4月 国立病院機構 岡山医療センター 外科 専修医
2020年4月 国立病院機構 岡山医療センター 外科 レジデント
2021年4月 国立病院機構 岡山医療センター 外科 医師
2022年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 入学
2022年10月 岡山大学病院 呼吸器・乳腺内分泌外科 医員
2024年4月 国立療養所 邑久光明園 外科 医師
2025年4月～現在 香川県立中央病院 外科 医長

研究論文名 Somatic mutations in tumor-infiltrating lymphocytes impact on antitumor immunity

掲載雑誌名 *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

研究論文内容要旨

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) のうち、がん細胞を直接攻撃できる T 細胞 (がん特異的 T 細胞) を増殖させ、疲弊した CD8⁺T 細胞を再活性化させることにより、様々な種類のがんに対して臨床効果を発揮する。TIL の体細胞変異を同定した報告もあるが、抗腫瘍免疫に対するその影響は不明なままである。本研究では、メラノーマ患者の TIL から、疲弊表現型を有するいくつかのがん特異的 T 細胞クローンを樹立することに成功した。これらの T 細胞クローンについて全ゲノムシーケンスを行い、高いクローン性を持つ T 細胞クローンにおける様々な体細胞変異を同定した。同定した体細胞変異のうち、SH2D2A 機能喪失フレームシフト変異と TNFAIP3 欠失は、*in vitro* で T 細胞のエフェクター分化を活性化することができた。さらに、CD8⁺T 細胞特異的 *Tnfaip3* ノックアウトマウスを作成し、CD8⁺T 細胞における TNFAIP3 機能欠損が抗腫瘍免疫を亢進させ、*in vitro* での PD-1 阻害に顕著な反応をみせることを示した。これらの発見は、TIL の体細胞変異が抗腫瘍免疫に影響を与えることを示唆しており、新規バイオマーカーと治療標的の発見に繋がると期待される。