


## Ursula and Fritz Melchers Travel Award を受賞して

注) 本参加記は手書きでなく、ワープロを使用して作成してください。

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| 氏名           | 青木 寛泰   |  |
| 所属           | 東京大学大学院 医学系研究科 衛生学教室  |   |
| 発表論文<br>タイトル | Antibody-mediated transient depletion of CD4 <sup>+</sup> cells enhances the remodeling of the T-cell receptor repertoire and promotes anti-tumor immune responses in cancer patients |   |

この度は、Ursula and Frits Melchers Travel Award に選出していただき大変光栄に存じます。Melchers 博士御夫妻ならびに選考委員の先生方に深く御礼申し上げます。また、指導教員の石川俊平先生、そして日々研究のご指導を頂いております松島綱治先生をはじめ、研究を支えてくださった研究室の皆様、この場を借りて深く感謝申し上げます。

私は現在、T 細胞受容体 (T cell receptor; TCR) レパトア解析による、がん免疫療法の治療効果のモニタリングに取り組んでいます。TCR レパトアとは、胸腺における遺伝子再構成と、末梢中の抗原に対するクローン選択によって作り出された TCR のコレクションを指します。TCR は個々の T 細胞クローンの抗原特異性を規定することから、TCR レパトア解析は個体内の T 細胞応答を抗原特異性に基づいて評価する新しい免疫モニタリング手法として期待されています。抗 CD4 除去抗体は制御性 T 細胞を含む CD4<sup>+</sup> 細胞を一過性に除去することで腫瘍特異的な CD8<sup>+</sup> T 細胞応答を伴う強力な抗腫瘍効果を発揮しますが、私はヒト化型抗 CD4 抗体 (IT1208) の医師主導治験に参加し、その付随研究として、抗 CD4 抗体を投与された進行期消化器癌患者の TCR レパトアがどのように変動するのかを解析しました。その結果、抗 CD4 抗体を投与された患者では末梢血の CD4<sup>+</sup> ならびに CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの入れ替わりが促進されていることを示しました。加えて、末梢血の T 細胞レパトアのうち腫瘍生検サンプルにおいても検出された T 細胞クローン (腫瘍-末梢血重複クローン) に着目することによって、末梢血中で抗腫瘍応答に関連する TCR レパトアを濃縮することを試み、抗 CD4 抗体投与後に腫瘍径が縮小した患者では腫瘍-末梢血重複クローンの末梢血中での増殖が促進されていることを明らかにしました。さらに、抗 CD4 抗体投与に伴う末梢血 TCR レパトアの入れ替わりの増大は、末梢血中の CD8<sup>+</sup> エフェクター T 細胞の増加と相関していることを見出しました。これらから、私は、「CD4<sup>+</sup> 細胞を一過性に除去することによって、担癌患者の循環 T 細胞プールにクローン増殖のための余地 (Space) を生じさせ、腫瘍反応性の新たな CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの増殖を促す」という、T 細胞応答に着目した抗 CD4 抗体療法の新しい作用機序を提示することができました。

私は、以上のような内容を第 48 回日本免疫学会学術集会にてポスター・口頭発表させていただきました。今回は私にとって英語で口頭発表を行う初めての機会であり、英語でプレゼンテーション・ディスカッションをする際の難しさを実感しました。今回の経験を、今後海外の研究者に対して研究発表を行う場面へと活かしていくことができれば、と思っております。また、ポスター発表においては、多くの先生方とのディスカッションの中で、自分の発表において分かりにくかった点、クリアな説明ができなかった点などを再認識でき、今後研究を行う上での目標を得ることができました。国際シンポジウムや本席先生の特別講演等において、国内外の著名な先生方の講演を拝聴できたことも、大変貴重な経験になったと感じております。

今回、私は日本免疫学会学術集会に初めて参加させていただきましたが、懇親会や同窓会等で研究室外の先生方とお話しする機会も多く、非常に充実した 3 日間となりました。この学術集会を通して学んだことをもとに、今後一層研究に励んでいきたいと思っております。