

血液中のがん反応性 T 細胞で治療効果を予測

免疫療法に反応する希少な血中のがん反応性 T 細胞の発見

概要

体内には、様々な異物を見分けるための T 細胞がたくさん存在します。その中で、がんを攻撃できる T 細胞(がん反応性 T 細胞) (注 1)は、がん免疫療法の効果を左右する重要な細胞です。しかし、この細胞は血液にごくわずかしかな存在せず、詳しい性質は分かっていませんでした。

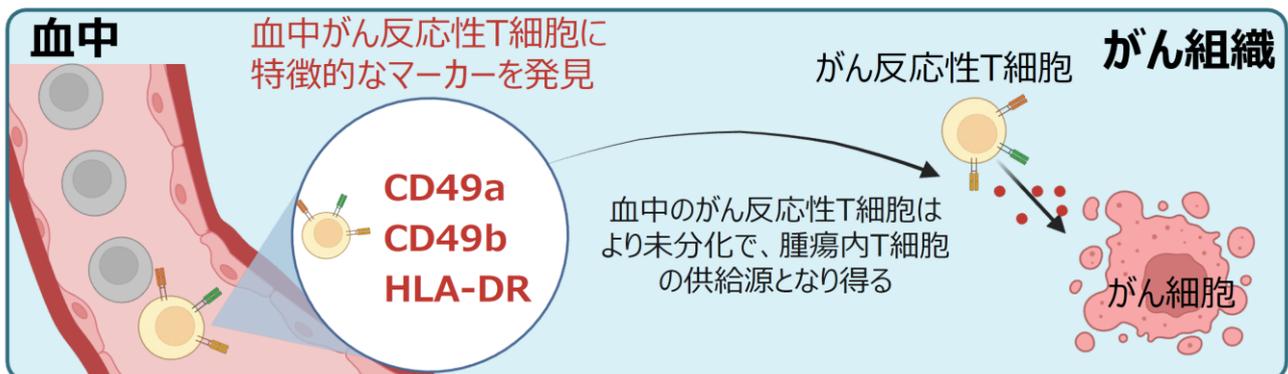
谷口智憲 京都大学大学院医学研究科特定准教授、茶本健司 同教授、伊藤克弘 同博士課程学生 (研究当時、現 Yale 大学ポスドク研究員) らと、猪爪隆史 千葉大学大学院医学研究院教授らによる共同研究グループは、血液中にわずかに存在するがん反応性 T 細胞を、血中で見分けるマーカーを発見しました。このマーカーをもつ T 細胞は、がん組織内で働く T 細胞のもとになる細胞である可能性が示されました。さらに、免疫チェックポイント阻害剤(注 2)によるがん免疫療法で治療効果が見られた肺がん患者さんでは、この血中のがん反応性 T 細胞の性質が、治療で変化することが分かりました。

本研究により、血液検査でがん免疫療法の効果を予測できる可能性が示され、患者さん一人ひとりに適した治療選択につながると期待されます。さらに、血液中からがん反応性 T 細胞を取り出して利用できる可能性があり、新しいがん治療法の開発につながることも期待されます。

本研究成果は、2026 年 2 月 17 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載されました。

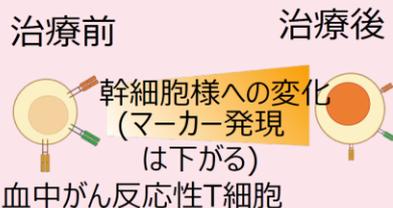
血液中から希少ながん反応性 T 細胞を同定

—がん免疫療法の効果予測に応用—



血中がん反応性 T 細胞で免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の効果予測が可能

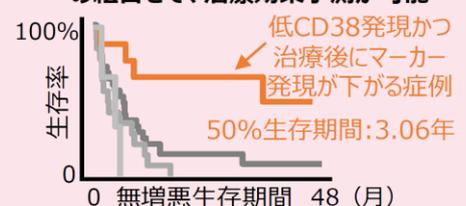
治療効果のある症例



治療効果のない症例



CD38と血中がん反応性 T 細胞マーカーの組合せで、治療効果予測が可能



(上図) 血液中にわずかに存在するがん反応性 T 細胞は特徴的な表面分子(CD49a, CD49b, HLA-DR)を発現し、がん組織内 T 細胞に比べ、疲弊が少なく未分化である。これらの特徴から供給源である可能性が示唆される。(下図) 血中のがん反応性 T 細胞は、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果の有無によって性質が異なり、効果予測マーカーとして応用可能である。(BioRender で谷口智憲、伊藤克弘により作成。)

1. 背景

免疫チェックポイント阻害剤は、T 細胞が本来持つ「がんを攻撃する力」を回復させるがん免疫療法です。しかし、体内にはがんとは無関係な T 細胞も多数存在しており、**実際のがんを認識している T 細胞だけを見分けることが、治療効果を理解する上で重要な課題**となっていました。

近年の研究から、がん組織内には「がん反応性 T 細胞」と呼ばれる、がんを特異的に認識する T 細胞が存在し、これらの細胞が免疫療法の効果に深く関わっていることが分かってきました。一方で、がん組織を繰り返し採取することは患者さんの負担が大きく、**血液中に存在するがん反応性 T 細胞に着目することが、より実用的なアプローチとして注目されています。**

しかし、血液中のがん反応性 T 細胞がどのような性質を持ち、免疫療法によってどのように変化するのは、これまで十分に解明されていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究では、非小細胞肺癌、悪性黒色腫の患者さんから、がん組織および末梢血を採取し、単一細胞 RNA 解析と T 細胞受容体 (TCR) (注 3)解析を組み合わせ、T 細胞の性質を詳細に解析しました。

最初に、がん組織内の T 細胞集団を解析し、遺伝子発現プロファイルから、がん抗原を特異的に認識するがん反応性 T 細胞を予測しました。さらに TCR 配列を手がかりに解析を進めたところ、同一クローンに由来するがん反応性 T 細胞が、血液中にもごくわずかに存在することが明らかになりました。

次に、この血液中のがん反応性 T 細胞の性質を詳しく調べた結果、**CD49a、CD49b、HLA-DR などの表面分子の組み合わせにより、がん反応性 T 細胞を血液中から高精度に同定できる**ことが明らかになりました。さらに、血液中のがん反応性 T 細胞は、がん組織内で実際のがんを攻撃する T 細胞と比べて、未分化で疲弊の少ない、前駆細胞様 (progenitor-like) の性質を示すことが分かりました。これらの結果から、血液中のがん反応性 T 細胞が、がん免疫反応の“供給源”として機能している可能性が示されました。

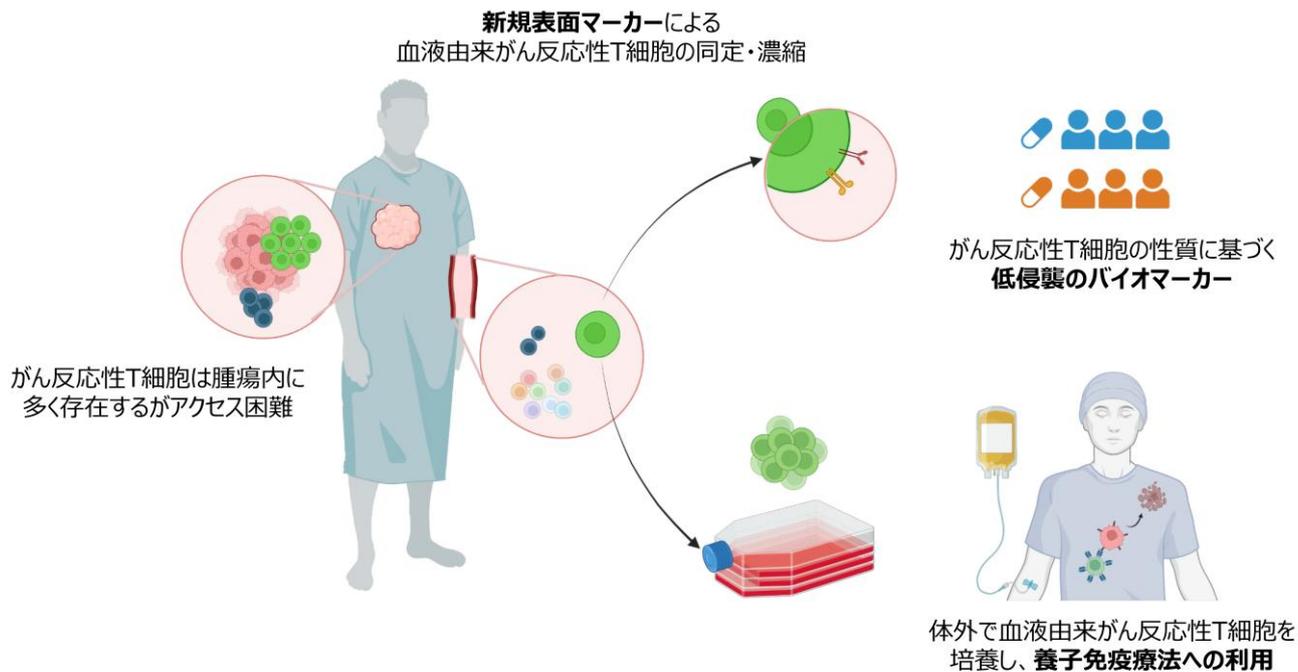
さらに、免疫チェックポイント阻害剤治療を受けた肺癌患者さんの治療前後の血液で、単一細胞 RNA 解析を行いました。その結果、**治療効果が認められた患者さんでは、治療前のがん反応性 T 細胞における CD38 の発現が低く、治療後には TCF1 や IL7R などの未分化な性質に関わる遺伝子の発現が高まる**ことが分かりました。一方、治療効果が認められなかった患者さんでは、このような変化は認められませんでした。

以上の結果から、血液中のがん反応性 T 細胞は、がん組織内の免疫応答を反映する重要な細胞集団であり、免疫チェックポイント阻害剤治療の効果予測や治療モニタリングに有用であることが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究成果は、血液検査のみで免疫療法の効果を予測・モニタリングできる可能性を示すものです。これにより、治療効果が期待できる患者さんを事前に見極め、不要な副作用を避ける治療選択につながることで、治療効果が期待されます。また、今回同定した表面分子の組み合わせを用いることで、血液中からがんを認識する T 細胞を選び出し、数を増やして患者さんに戻す養子免疫治療など、新たな治療法の開発にもつながる可能性があります。腫瘍組織を採取せずに血液から治療用の免疫細胞を準備できれば、患者さんの負担を抑えた、より安全で個別化された免疫治療の実現につながると考えられます。

今後は、実際にこれらの細胞を用いた治療効果の検証や、臨床応用に向けた研究を進めていく予定です (下図)。



4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（JSPS KAKENHI JP24K02325, JP21H03087, JP24K22068）、AMED（JP23zf0127004, JP24ama221330）、Menarini Biomarkers Singapore PtE Ltd、中外創薬科学財団(C-FINDs)、柳井基金、明治ホールディングス株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社の支援を受けて実施されました。また、京都大学を中心に複数の研究機関との共同研究として行われました。

<用語解説>

(注1) がん反応性T細胞：

がん細胞を特異的に見分けて攻撃し、排除する能力を持つ免疫細胞。

(注2) 免疫チェックポイント阻害剤：

PD-1、PD-L1 や CTLA-4 という分子を標的にして、T細胞にかかっているブレーキを外し、がんへの攻撃力を高める薬。

(注3) T細胞受容体(TCR)：

T細胞が抗原を認識するための分子。抗原ごとに形が異なり、T細胞のクローンの違いを決める。

<研究者のコメント>

がんの中のT細胞はどこからきて、どこへ行くのか？という疑問に、少しだけ答えることができました。血液中のがん反応性T細胞は干し草の中の針のようなものですが、塵も積もれば山となるように、たくさん集めて増やすことができれば、新しい治療につながる可能性があります。今回の発見を臨床に役立てることができるよう、今後さらに研究を進めていきたいと考えています。(伊藤克弘)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Phenotype of Circulating Tumor-Reactive T Cells Predicts Immune Checkpoint Inhibitor Response in Non-Small Cell Lung Cancer

循環腫瘍反応性 T 細胞の表現型は、非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する

著者：Katsuhiko Ito, Kei Iida, Tomoko Hirano, Merrin Man Long Leong, Kenji Morii, Toshi Menju, Hiroshi Date, Hiroaki Ozasa, Hironori Yoshida, Toyohiro Hirai, Shusuke Kawashima, Kazuhiro Aoyama, Yuka Saeki, Takashi Inozume, Takashi Kobayashi, Kenji Chamoto, Tomonori Yaguchi

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-026-69680-x