

発表論文:

Chen Wang

Circadian tumor infiltration and function of CD8+ T cells dictate immunotherapy efficacy

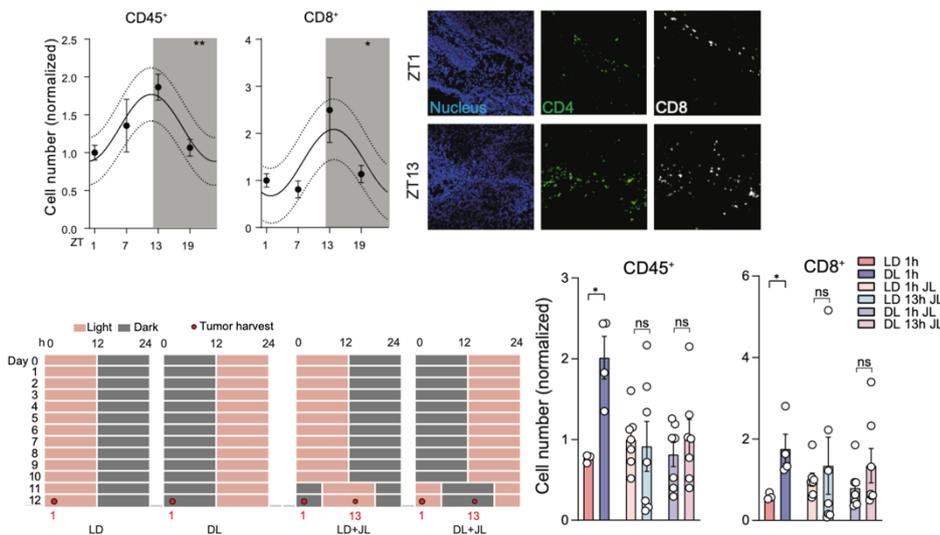
Cell, 23 May 2024

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.015>

研究目的および概要:

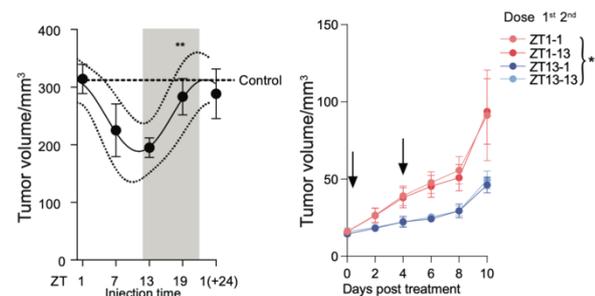
がん免疫療法の文脈における概日リズムの影響を明らかにするため、腫瘍微小環境(TME)が概日振動を示すかどうかを明らかにすることを目的とした。腫瘍内の T 細胞の量および質が日内変動することが示され、免疫療法の効果が投与のタイミングによって変化することを示唆する結果が得られた。

(図 1)



マウスにがん細胞株を皮下移植し、成長した腫瘍から白血球を回収すると、腫瘍内白血球数は日内変動を示し、ZT13に回収した場合で最多であった。明暗周期を逆転させた場合(DL)ではピークの時間帯が変化し、急性に明暗リズムをずらした Jet lag (JL)では日内変動が消失した。(図 1)

(図 2)



腫瘍を移植したマウスへ免疫チェックポイント阻害薬を投与すると、投与の時間帯によって効果が変動を示した。また4日間隔で2回の投与を行った場合は、1回目の投与の時間帯によって腫瘍増殖抑制効果が異なり、2回目の投与時間帯には依存しなかった。(図2) 腫瘍免疫の状態が日内変動し、免疫療法の効果に影響することを示した。

先行研究と比べて何がすごい？ 技術やアプローチのキモはどこ？:

- がん患者で示唆されていた、免疫療法の効果の日内変動について、そのメカニズムを示唆する結果を示した。
- 概日リズム研究のノウハウを活かして腫瘍免疫の日内変動を解析し、免疫療法の効果の日内変動に話を繋げた。

どうやってこの手法/仮説の有効性を検証したのか:

- 複数のタイムポイントでの解析により、時間帯による腫瘍へ浸潤するT細胞の数の変化と、その血管上皮のICAM-1の日内変動との相関を示した。
- CAR-T細胞療法、免疫チェックポイント阻害薬の効果が投与時間依存的に変化することを示した。
- ヒトの癌においても、T細胞の浸潤の程度に時間帯の影響があることを示した。

その他、議論した内容:

- 「免疫の状態がocillationしている」と主張しているが、24時間(1サイクル)しか解析していない。複数サイクルを解析し、真にocillationしていることを示すべきでは。
- マウスとヒトの標本で、T細胞の浸潤が多い時間帯が一貫しない。本文中で、マウスの夕方とヒトの夕方を同義に扱うような記述の仕方をしており、ミスリーディング。
- マウスの結果からは日中に治療を行うことがメッセージになるが、それは現在と同じ。医療への貢献に乏しい。
- Fig.6のヒトの組織での解析は質が低い。
- 免疫系のマウス実験をする場合、時間を厳格に揃えることを求められるようになるかも。それは大変。
- 新薬の開発のみでなく、時間帯の工夫によって治療効果が向上するなら、それは重要。他にも可能な工夫があるかも知れない。

この研究をさらに発展させるとしたら:

- 免疫のocillationについて、複数サイクルの結果を示す。
- マウスの実験で示された現象を、ヒトのサンプルの文脈で示す。
- 免疫療法の治療スケジュールの最適化。