

**【目的】** 骨転移病変固有の免疫応答や代謝産物を含めた微小環境の観点から、がんの進化とそれに伴う病変内もしくは病変間の不均一性を包括的に機能解析し、さらにはがん免疫治療の治療効果との関連を解き明かそうとする報告は限られている。本研究課題では原発巣および骨転移巣を始めとしたその他の転移性病変を比較検討し、転移巣の免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) 治療抵抗性をもたらす因子をゲノム異常、免疫応答、代謝環境などの観点から明らかにする。これにより、がんゲノム異常に加えて骨転移病変に特異的な免疫応答の詳細を検討することで、環境に応じてがんが持つ免疫逃避機構を打破する機構を明らかにし、新たな患者層別化バイオマーカーや治療標的を見出すための基盤とすることを目的とする。

**【方法】** 肺癌患者症例の中で骨転移性病変や脳転移性病変と原発性病変を手術した症例の患者検体からDNA/RNA を抽出しシーケンスを実施した。さらにはホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin fixed paraffin embedded : FFPE) 検体を用いて多重免疫染色を実施し、免疫応答を解析した。

**【結果】** 脳転移病変では神経伝達物質の一部でありグルタミン酸からのシグナルを起点として、抑制性の細胞集団である制御性 T 細胞が活性化し免疫応答を抑制していることが判明した。さらに骨転移性病変における免疫応答に関しては現在検討を進めており、同様に骨転移性病変において制御性 T 細胞が活性化している可能性を想定している。

骨転移病変における抗腫瘍免疫応答の概略図

