# 大腸がん組織のFOXP3$^+$CD4$^+$ T細胞サブポピュレーションは炎症の有無により予後を相反する方向に制御する

## Two FOXP3$^+$CD4$^+$ T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers according to the existence of inflammation

西塔 拓郎[1,2]／坂口 志文[3]
*Takuro Saito* *Shimon Sakaguchi*

大阪警察病院消化器外科副医長[1]
大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学[2]／教授[3]

KEY WORDS
◆がん免疫療法 cancer immunotherapy
◆制御性T細胞(Treg) regulatory T cell (Treg)
◆腫瘍微小環境 tumor microenvironment
◆腸内細菌 intestinal bacteria

**SUMMARY** 制御性T細胞(Treg)はFOXP3を発現するCD4$^+$ T細胞であり，抗腫瘍免疫を抑制すると考えられている。多くのがん腫において，腫瘍への豊富なFOXP3$^+$CD4$^+$ T細胞浸潤は予後不良因子であると報告されているが，大腸がんにおいては評価が一定していない。FOXP3$^+$CD4$^+$ T細胞は，FOXP3とCD45RAをマーカーとして評価すると3つのサブポピュレーションに分類され，特にFOXP3$^{lo}$CD45RA$^-$ T細胞は免疫抑制能をもたないnon-Tregである。今回，大腸がんより抽出した腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の解析より，このFOXP3$^{lo}$ T細胞が多数浸潤する腫瘍が存在し，その程度により大腸がんが2つのタイプに分類できることが明らかになった。FOXP3$^{lo}$ T細胞が多く浸潤するタイプの大腸がんでは，腸内細菌が腫瘍内に浸潤することで炎症反応が亢進していた。腫瘍内炎症のない腫瘍では，高度のFOXP3$^+$CD4$^+$ T細胞浸潤は予後不良因子であったが，腫瘍内炎症が高度の腫瘍では逆の傾向を示した。以上より，大腸がんに浸潤するFOXP3$^{lo}$ T細胞とFOXP3$^{hi}$ T細胞は，抗腫瘍免疫を相反する方向に制御することが明らかになった。加えて，腸内細菌が腫瘍内炎症を介して抗腫瘍免疫応答を亢進する可能性があることが示され，腸内細菌叢の制御が大腸がん治療に応用されることが期待された。

FOXP3$^+$CD4$^+$ regulatory T cells (Tregs) are thought to hinder effective immune responses against cancer cells. Abundant FOXP3$^+$ Treg infiltration into tumors is associated with poor clinical outcomes in various types of cancers. However, the role of Tregs is controversial in colorectal cancers (CRCs), in which FOXP3$^+$ Treg infiltration indicated better prognosis in some studies. Here we show that CRCs, which are commonly associated with infiltration by suppression-competent FOXP3$^{hi}$ Tregs, can be classified into two types based on the degree of additional infiltration of FOXP3$^{lo}$ non-suppressive T cells. The latter is distinguished from FOXP3$^+$ Tregs by being CD45RA$^-$ and demonstrating unstable FOXP3 expression. Indeed, CRCs for which abundant infiltration of the FOXP3$^{lo}$ T cells is observed showed a significantly better prognosis than those with predominant FOXP3$^{hi}$ T cell infiltration. Development of such inflammatory FOXP3$^{lo}$ non-Tregs was correlated with the tumor invasion of intestinal bacteria. Thus, functionally distinct subpopulations of tumor-infiltrating FOXP3$^+$ T cells oppositely contribute to determining CRC prognosis. Moreover, some types of intestinal bacteria can increase tumor immunity by increasing the inflammatory responses in tumors, which implies that the control of these intestinal bacteria may be utilized for the treatment of CRC.

## はじめに

近年，抗programmed death-1(PD-1)抗体薬や抗細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen；CTLA)-4抗体薬などの免疫チェックポイント阻害薬の出現によりがん免疫療法は劇的な進歩を遂げ，現在日本においても悪性黒色腫，肺がんなどで免疫チェックポイント阻害薬が保険認可されている。しかしながら，治療効果が認められるのはこれらがん腫のなかでも2～3割に留まり，治療効果を改善するとともに，治療効果の高い患者群を予測する必要がある。

制御性T細胞(regulatory T cell；Treg)はFOXP3を発現するCD4$^+$ T細胞であり，さまざまな免疫細胞を抑制する機能をもつ[1)2)]。ヒト末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cells；PBMCs)においてFOXP3とCD45RAをマーカーとして分類すると，FOXP3$^+$CD4$^+$ T細胞は3つのサブポピュレーションに分類される[3)4)]：naïve Treg(nTreg)であるFraction Ⅰ(Fr-Ⅰ)細胞(FOXP3$^{lo}$CD45RA$^+$)，Fr-Ⅰ細胞より分化，活性化したeffector Treg(eTreg)であるFr-Ⅱ細胞(FOXP3$^{hi}$CD45RA$^-$)，免疫抑制能をもたず炎症性サイトカインを分泌するnon-TregであるFr-Ⅲ細胞(FOXP3$^{lo}$CD45RA$^-$)。一般的にTregは抗腫瘍免疫を阻害すると考えられており，多くのがん腫において腫瘍へのFOXP3$^+$CD4$^+$ T細胞浸潤は予後不良因子であると示されている[2)5)6)]。逆に，大腸がんにおいては腫瘍への豊富なFOXP3$^+$CD4$^+$ T細胞浸潤が予後良好因子であるとの報告もなされており，大腸



SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.