

令和4年度学術賞受賞者

西川 博嘉 博士

名古屋大学大学院医学系研究科
微生物・免疫学講座分子細胞免疫学 教授
国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野
分野長



研究業績 がん微小環境における免疫抑制機構の解明と治療への展開
Elucidation of immunosuppressive mechanisms in the tumor
microenvironment and clinical application

西川博嘉博士のプロフィール

西川博嘉博士は1970年に三重県松阪市に生まれました。自然あふれる環境で伸び伸びと育つなかで医学への道を志し、三重大学医学部医学科に進学されました。学生時代に血液腫瘍内科の珠玖洋教授（当時）の「腫瘍学」の講義に感銘を受け、血液腫瘍内科に入局してがん治療の道に進まれました。当時の化学療法は進行期のがん患者に対する治療効果は残念ながら低く、研究によって新しいがん治療法を開発したいとの思いで大学院を志されたそうです。その研究の過程で「ある腫瘍株を拒絶したマウスは同じ腫瘍株にのみ抵抗性になる」という抗腫瘍免疫の抗原特異性を見出し、発展途上ではありましたが、がん免疫の可能性を信じて腫瘍免疫学の道に進まれました。

西川博士は、大学院修了後は、世界の腫瘍免疫学研究の中心であったスローン・ケッタリングがん研究所のロイドオールド博士の教室に留学されました。ロイドオールド博士からは、純系マウスモデルを中心とした従来の研究だけでは克服できない、ヒトにおけるがんの多様性を最初から意識した研究に挑戦するよう、大変重要な指導を受けたそうです。

帰国後は、免疫システムの根幹である自己・非自己に対する「免疫寛容」と「免疫監視」の調節機構をさらに学ぶために、制御性T細胞の発見者である坂口志文教授の教室で基礎免疫学の研鑽を積み重ねました。そこで、世界で初めてヒトで自己抗原に対する免疫不応答（アネルギー）細胞を発見されました。その後は、国立がん研究センターおよび名古屋大学において、免疫細胞とがん細胞が直接相互作用するがんの微小環境について独自の研究を展開され、詳細な免疫解析とゲノム解析を融合した新しい研究領域で次々と重要な成果を挙げられています。西川博士のアプローチはがん領域のみならず免疫疾患領域においてもまさにゲームチェンジャーとなるものであり、今後とも新規がん免疫療法の開発さらには発がん予防へと世界をリードしていくと予想されます。（文責 間野 博行）

業績のあらまし

がん免疫療法は、免疫チェックポイント阻害剤の臨床的な成功により一挙にがん研究・がん医療の中心に躍り出ました。しかしその有効性は依然として限定的であり、がん免疫の本態解明による効果予測バイオマーカーの同定・新規治療法の開発が待たれています。そのためには、これまで研究が困難とされてきた「免疫細胞とがん細胞が直接対峙する場」であるがんの微小環境でどのように相互作用して免疫応答が変化するかを解明することが重要な鍵を握ると考えられていました。この様な状況にあって、西川博嘉博士はヒトゲノム解析データおよび網羅的免疫応答解析データを基盤とした統合解析によって明らかになった現象をマウスモデルにて普遍化するという独自の研究スタイルを確立しました。本研究スタイルにより次世代のがん免疫研究を切り拓き、次々とがん免疫の分子基盤を解明し続けています。

さらに西川博士は、がん細胞が持つ遺伝子異常が直接的に免疫応答を制御するというがん生物学の新たな概念も提唱しています。本邦の肺腺がんの約半数を占める *EGFR* 変異は、がん微小環境への免疫細胞の浸潤を制御する化学メディエーター（ケモカイン）発現を直接調節していることなどを解明しました。これにより、ゲノム医療により抗腫瘍免疫を調節するという新たな概念の治療法（免疫ゲノム治療）へと展開しています。また近年は、免疫チェックポイント阻害剤の治療抵抗機序の解明にも大きな成果をもたらしました。肝転移したがんは PD-1 阻害剤の有効性が低いことに着目し、肝転移巣では糖代謝が活発になっているために乳酸が蓄積して免疫応答に影響を与えていることを発見しました。特に、制御性 T 細胞は他の T 細胞にはない乳酸代謝経路を持つことで乳酸が豊富な環境（肝転移巣など）で活性化されて強い免疫抑制機能を発揮する、という全く新しい制御性 T 細胞の活性化機構を解明しました。

さらに西川博士は、独自のがん微小環境解析手法を PD-1/PD-L1 阻害剤治療を受けた患者のがん組織の免疫細胞の解析に応用し、「CD8陽性 T 細胞と制御性 T 細胞間の PD-1 発現比」で治療効果が予測可能なことを初めて明らかにしました。これは全く新しい PD-1/PD-L1 阻害剤の効果予測バイオマーカーであり、医療診断機器企業と測定システムを開発して臨床治験を行うなど、西川博士の業績は新しい治療法の実用化まで及んでおり、今後も益々の研究の発展が期待されます。（文責 間野 博行）

略 歴

- 1995年 三重大学医学部医学科卒業
- 2002年 三重大学大学院医学研究科内科学専攻修了 学位：博士（医学）
三重大学医学部附属病院内科医員
- 2003年 スローン・ケッタリングがん研究所リサーチフェロー
- 2006年 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座講師
- 2010年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学特任准教授
- 2015年 国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野分野長、現在に至る
- 2016年 名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞免疫学教授、現在に至る