

論文内容の要旨

〔目的〕

次世代のがん免疫治療として、腫瘍特異的T細胞あるいは腫瘍特異的T細胞受容体導入T細胞を用いた養子T細胞療法が期待されている。養子T細胞療法においては、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）が腫瘍特異的T細胞の主要な供給源であるが、その表現型に対する機能の解析は十分ではない。

本研究では、大腸がん、乳がん、および同時多発がんのCD8⁺ TILをPD-1⁺とPD-1⁻のポピュレーションに分け、そのT細胞受容体（TCR）のレパトアを単一細胞レベルで解析し、PD-1の発現とTILのTCRレパトアとの関連を明らかにする。さらに、TILから取得したTCR遺伝子の中から腫瘍特異的TCR遺伝子を同定し、TCRの腫瘍反応性との関連を明らかにすることを目的とする。

〔方法並びに成績〕

大腸がん患者21名、乳がん患者10名の腫瘍よりCD8⁺ TILをPD-1⁺とPD-1⁻のポピュレーションを調整し、そのTCRβのレパトアを単一細胞レベルで解析した。その結果、大腸がんおよび乳がんにおいては、同じTCRβを発現したT細胞の増殖、すなわち、クローナルに増殖しているポピュレーションが、PD-1⁺CD8⁺ TILの40～60%を占めていた。一方、PD-1⁻CD8⁺ TILでは、クローナルな増殖を示すポピュレーションは、乳がんではその14%に過ぎず、健常人の末梢血リンパ球におけるクローナルな増殖を示すポピュレーションの頻度と有意な差はなかった。それに対して、大腸がんのPD-1⁻CD8⁺ TILでは、約40%のポピュレーションがクローナルな増殖を示していた。

次に、PD-1⁺CD8⁺ TILとPD-1⁻CD8⁺ TILにおけるTCRレパトアが重なっているか否かを大腸がんにおいて調べた。その結果、大腸がんでは、PD-1⁺CD8⁺ TILとPD-1⁻CD8⁺ TILのTCRレパトアはほとんど重なっていなかった。また、原発巣と転移巣におけるCD8⁺ TILのTCRレパトア解析を行ったところ、同じTCRを発現したCD8⁺ TILが原発巣と転移巣の両方でクローナルに増殖していることが観察された。さらに、腫瘍の原発巣でPD-1⁺のCD8⁺ TILクローンは転移巣においてもPD-1⁺であり、原発巣でPD-1⁻CD8⁺ TILクローンは転移巣においてもPD-1⁻であることが明らかになった。

また、大腸がんと肝がんを併発した1症例についてもTILのTCRレパトアを解析した。その結果、異なる組織由来の腫瘍であるにもかかわらず、同じTCRを発現したCD8⁺ TILが両方の腫瘍でクローナルに増殖しており、大腸がんではPD-1⁺CD8⁺ TILクローンは肝がんにおいてもPD-1⁺であり、大腸がんではPD-1⁻CD8⁺ TILクローンは肝がんにおいてもPD-1⁻であることが明らかになった。

〔総括〕

本研究の結果は、1) 腫瘍内微小環境の違い（大腸がん和乳がんでの違い）によって、PD-1⁻のポピュレーションの中にもクローナルな増殖を示すものが出現すること、2) 腫瘍の原発巣においてクローナルな増殖を示すPD-1⁺のCD8⁺ TILは、転移巣あるいは異なる組織由来の腫瘍においてもPD-1⁺になり、PD-1⁻CD8⁺ TILは転移巣あるいは異なる組織由来の腫瘍においてもPD-1⁻になることを示している。このことから、腫瘍の微小環境および腫瘍に浸潤したナイーブCD8⁺ TILクローンのTCRの機能により免疫チェックポイント分子PD-1の発現が制御される可能性が示唆された。その制御機構の解明が、今後のがんの免疫学的治療、免疫チェックポイント阻害療法の適用において重要な情報をもたらすことが期待される。