

Spatiotemporal commonality of the TCR repertoire in a T-cell memory murine model and in metastatic human colorectal cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-06-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 原口, 瑞樹 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002774

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2487 号

Spatiotemporal characteristics of TCR repertoire in T cell memory acquisition model mouse and in metastasized human cancer

腫瘍免疫記憶獲得マウスモデルおよび転移性腫瘍の臨床検体における T 細胞受容体多様性の時空間解析

原口 瑞樹 (はらぐち みずき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

がん免疫療法は多くのがん腫において重要な治療戦略となっている。免疫チェックポイント阻害薬は長期に効果が持続する患者がいる一方で、治療初期から全く効果を認めない患者や一度は治療効果がみられたものの、腫瘍が増悪してしまう患者もおり、より効果的な治療のためにバイオマーカーの探索や治療戦略の開発は急務であり、そのためにも腫瘍免疫にさらなる理解が求められている。MC38 免疫記憶モデルは MC38 担癌マウスに抗 PD-L1 抗体を投与することで作製した。aPD-L1 抗体を投与することで一部のマウスでは腫瘍の完全退縮 (CR) を誘導することができた。この CR マウスは再移植された MC38 を拒絶することから、MC38 に対する免疫記憶を獲得しているマウスであることが示唆された。また、我々は MC38 担癌マウスに抗 PD-L1 抗体を投与した後に腫瘍が残存してしまったマウスから腫瘍を切除することで、40%以上の個体に MC38 に対する免疫記憶を獲得させられることを明らかにした。これらの免疫記憶マウスにおいては、抗体投与によって CD8 陽性 T 細胞を除去することで免疫記憶はみられなくなったことから、CD8 陽性 T 細胞が腫瘍拒絶に重要な免疫細胞であった。免疫記憶マウスの腫瘍環境を RNA シーケンス、フローサイトメトリー等によって評価したところ、メモリーマウスでは腫瘍に対して迅速かつ活性化した免疫応答が観察された。また、免疫記憶マウスにおいては腫瘍微小環境に多く存在する T 細胞受容体多様性 (TCR レパトア) が、全身でも確認され、個体が長期に亘って保持していることが明らかになった。大腸癌患者においても経時的に切除された腫瘍組織に共通する TCR レパトアが存在していた。本研究において、メモリー T 細胞は腫瘍外に保持され、前臨床研究として MC38 メモリーモデルを用いることでメモリー T 細胞の全身的な挙動を評価できる可能性が示された。