

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、マウス大腸癌 MC38 細胞に対する腫瘍免疫記憶マウスモデルおよび臨床検体の解析から、個体に記憶・保持される抗腫瘍免疫応答の様子を明らかにした臨床的にも意義深い論文である。

申請者は MC38 細胞を用いて、再移植を拒絶する MC38 免疫記憶マウスモデルを作製した。この MC38 免疫記憶マウスの抗腫瘍免疫を抗体投与による各種リンパ球の除去、RNA シーケンス、フローサイトメトリー等によって解析した結果、CD8 陽性 T 細胞が記憶維持に不可欠な免疫細胞であり、その迅速な腫瘍応答が特徴であることを明らかにした。さらに腫瘍環境に存在する T 細胞受容体多様性 (TCR レパトア) は全身的に認められ、異所かつ異時性に移植した腫瘍内にも共通する TCR レパトアが確認された。申請者は免疫記憶マウスにおいて腫瘍浸潤 T 細胞 (TIL) のうち約 20% の TCR レパトアが末梢血にも存在していることを明らかにした。一方で、所属リンパ節では末梢血と比べ、TIL と共通する TCR レパトアが高頻度で確認された。近年、術前に免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) を投与するネオアジュバント療法の有用性が注目されている。本研究では MC38 担癌マウスに抗 PD-L1 抗体投与後に残存腫瘍を切除することで、ネオアジュバント療法を模擬したところ、40% 以上の個体で MC38 に対する免疫記憶が獲得された。この切除腫瘍と再移植した MC38 腫瘍では約 43% もの TCR レパトアが共通していた。また、実臨床においても、大腸癌手術検体の解析から、経時的に切除された各腫瘍に共通する TCR レパトアの存在が明らかになり、これらが宿主に長期に保存されている可能性を示した。本論文は ICI のバイオマーカー探索や治療感受性・抵抗性機構の解明、さらには新規治療戦略の開発につながる優れた研究成果である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。