

【目的】 膵癌は予後不良な癌であり、新たな治療戦略の開発が望まれる。複数の悪性腫瘍に対し、免疫チェックポイント分子阻害剤を中心とした免疫療法が臨床的に使用されるようになってきたが、膵癌においては未だ治療選択肢とはなっていない。本研究では、膵癌特異的癌抗原に対し、患者由来末梢血単核球細胞 (PBMC) を用いた膵癌特異的免疫応答反応の検出 assay を構築し、腫瘍関連抗原 (tumor-associated antigen : TAA) 反応 CD8⁺T 細胞と病態との関連についての検討を行った。

【方法】 TAA データベースより膵癌で発現する癌抗原を同定し、膵癌患者の実際の PBMC を用いて癌抗原特異的免疫応答反応の実験系を確立する。さらに Stage I ~ III の未治療膵癌患者 58 名から採取した PBMC を用い、抗原特異的反応の臨床的意義について検討した。

【結果】 403 種類の TAA が登録されている TAA データベースから、過去の報告をもとに CEACAM5 (CEA)、MUC1、TERT、WT1、NY-ESO-1 (CTAG1A)、TRP2 (DCT) の 6 種類を選択した。次に 1,404 種類の細胞株の RNAseq による mRNA 発現データセットを用いて、選択した 6 種類の TAA について発現を調べたところ、CEACAM5、MUC1、TERT、WT1 の 4 種類について複数の膵癌細胞株での発現を認めた。最後に TCGA に登録されている 178 膵癌検体の遺伝子発現データにより、ヒト膵癌検体で実際に高発現していることを確認した。以上より、CEACAM5、MUC1、TERT、WT1 を PBMC 刺激に用いる TAA として選択した。次に、様々な治療フェーズにおける膵癌患者由来 PBMC 検体を用いて、TAA 特異的 CD8⁺T 細胞反応を検出した。本研究では検出感度を上げるために、まず PBMC をペプチドプールで刺激後、IL-2 存在下で 10 日間培養し、さらにペプチドプールで再刺激し、フローサイトメーターを用いて TAA 特異的 CD8⁺T 細胞を検出した。その結果、44.00% のドナーで各 TAA 特異的 CD8⁺T 細胞反応を検出することができた。最後に total Taas 特異的 CD8⁺T 細胞反応の有無と術前治療開始時患者背景の関連性に関して検討した。IFN γ ⁺/4-1BB⁺total Taas 特異的 CD8⁺T 細胞反応の有無は、年齢、性別、血算などを含むその他の治療開始時の患者背景と、有意な相関は認められなかった。一方、IFN γ ⁺/4-1BB⁺total TAAs 特異的 CD8⁺T 細胞反応の頻度は術前療法前後の CA19-9 変化率との間に有意な逆相関が見られた ($R = -0.56$, $p = 0.011$) (図)。これにより TAA 特異的 CD8⁺T 細胞反応は、術前治療の効果に関与している可能性が示唆された。

膵癌患者の PBMC における膵癌特異的癌抗原免疫応答反応の臨床的意義

