

<p>26 腫瘍内高浸潤型CD8T細胞分化機構の解明</p>	<p>高村 史記</p>
--------------------------------	--------------

【目的】 粘膜上皮に定着し、感染防御に重要な役割を果たす組織滞在型メモリー (T_{RM}) と極めて類似した特徴を持つ細胞集団、T_{RM} 様腫瘍内 CD8T リンパ球 (T_{RM}-like CD8 TIL) は高い抗腫瘍活性を示すと共に、免疫チェックポイント阻害 (ICB) 療法への反応性も高い。しかしながら、一般的ながん細胞のマウス皮下移植モデルでは T_{RM}-like CD8 TIL は誘導されないため、その分化機構は未だ不明である。本研究では、ヒト頭頸部がん組織を用いて T_{RM}-like CD8 TIL の分化部位を特定し、その分化機構を解析することを目的とした。

【方法】 本研究ではヒト頭頸部がん患者より採取したがん組織切片を用いて、多重免疫染色にて T_{RM}-like CD8 TIL の分化部位を探索した。また、該当部位に関して空間トランスクリプトームによる T_{RM}-like CD8 TIL の性状解析を実施した。

【結果】 CD103 陰性の CD8 TIL と、CD103 陽性の T_{RM}-like CD8 TIL の局在を比較したところ、間質にはこの両者とも存在したが、腫瘍実質内部に浸潤していたのは大部分が T_{RM}-like CD8 TIL であり、CD8 TIL はほとんど見られなかった。このことより、T_{RM}-like CD8 TIL が優れた腫瘍内部への浸潤能を持つこと、そして、T_{RM}-like CD8 TIL は腫瘍実質内部に浸潤する以前、即ち、間質にて T_{RM} 様の上皮細胞結合能を獲得 (T_{RM}-like CD8 TIL 分化) していると考えられた。この仮説のもと、我々は、抗腫瘍免疫が活発に誘導されている部位の腫瘍と間質の境界部に CD8 TIL と T_{RM}-like CD8 TIL が共局在している領域を発見し、この部位を Differentiation site (DS) と命名した。また、がん細胞が壊死した後の修復巣にも同様の共局在が確認された。この部位は DS とは異なり、組織修復の指標でもある筋線維芽細胞が豊富に存在していたことより Remodeling side (RS) と命名した。DS 及び RS の形態学的な特徴より、DS に存在する T_{RM}-like CD8 TIL はこれから腫瘍細胞を攻撃するエフェクタータイプ、RS の T_{RM}-like CD8 TIL は死滅した腫瘍組織の修復巣に定着したメモリータイプの細胞集団であると考えられた。空間トランスクリプトームにて両者の遺伝子発現を比較したところ、DS の T_{RM}-like CD8 TIL は RS のものより強い活性化型を示した。我々は過去に感染排除後に形成される組織修復巣が T_{RM} 分化部位であることを突き止めていることより、RS の T_{RM}-like CD8 TIL は通常の T_{RM} であり、腫瘍細胞を攻撃する DS の T_{RM}-like CD8 TI とは別物である可能性が高い。従って、各々の T_{RM}-like CD8 TIL 分化機構を解析するには、腫瘍組織から分離された CD8T 細胞を一緒くたに解析するのではなく、各部位にて引き起こされるイベントを別々に解析しなくてはならないことを意味する。今後はさらに解析を進め、各局所における T_{RM}-like CD8 TIL 誘導機構を解明し、新規免疫療法開発に繋げたい。

異なる性質の分化部位にて、異なるタイプの T_{RM}-like CD8 TIL が分化する

