

Title	Immunotherapeutic potential of CD4 and CD8 single-positive T cells in thymic epithelial tumors
Author(s)	山本, 陽子
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77604
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	山本 陽子
論文題名 Title	Immunotherapeutic potential of CD4 and CD8 single-positive T cells in thymic epithelial tumors (胸腺上皮性腫瘍におけるCD4, CD8 single-positive T細胞の免疫学的解析)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>近年、胸腺上皮性腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験が開始されており、その有効性を示唆する結果が報告されているが、胸腺上皮性腫瘍の腫瘍内T細胞の腫瘍免疫応答に関する報告は認めない。胸腺上皮性腫瘍はT細胞の分化・成熟に重要な役割を果たす胸腺上皮に由来し、正常胸腺と類似した機能を持ち、その多くが functional tumorであり未分化なT細胞、すなわちCD4+CD8+ Double-Positive T (DPT) 細胞が多数存在する。胸腺上皮性腫瘍は病理組織学的にWHO分類が広く用いられ、腫瘍細胞の形態と、腫瘍細胞と随伴するDPT細胞の数の比率から組織型が決定される。しかし、癌免疫療法の領域では腫瘍細胞表面分子のMHC class Iに提示された腫瘍抗原を細胞傷害性T細胞がT細胞受容体を介して認識し腫瘍細胞を傷害するという過程が中心であり、癌免疫においてDPT細胞の関与は認めない。このような背景から、胸腺上皮性腫瘍内のCD4, CD8 Single-Positive T (SPT) 細胞に着目し免疫療法の基盤となるT細胞機能を明らかにすることを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>大阪大学医学部附属病院にて外科的切除を実施した胸腺上皮性腫瘍31例を対象に、採取した新鮮腫瘍組織よりT細胞を分離し、T細胞表面分子 (CD45, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD25, PD-1, Tim3, ICOS, 4-1BB, OX40, CD103) の発現率をフローサイトメトリー (FCM) にて、免疫プロファイリングを作成し、臨床病理学的因子との関連を検討した。CD4およびCD8SPTにおける免疫チェックポイント分子の発現率のクラスター解析の結果、胸腺腫B3および胸腺癌C (以下B3/C, n=7) は、免疫チェックポイント分子の高発現群 (Hot cluster) に分類された。B3/Cでは、B3/C以外の組織型 (non-B3/C, n=24) と比較するとTim3陽性、CD103陽性および制御性T細胞の頻度が有意に高かった。したがって、免疫プロファイルと胸腺上皮性腫瘍の病理学的分類に強い関連を認めることが示唆された。</p> <p>次に、T細胞機能解析として、サイトカイン産生能および細胞傷害能を検証した。Phorbol 12-Myristate 13 Acetate (PMA) /Ionomycin刺激によるサイトカイン (IFN-γ, TNF-α, IL-2) 産生能をFCMで解析した。B3/Cでは、CD4およびCD8SPT細胞のIFN-γ, TNF-α, IL-2を産生する細胞の割合はそれぞれnon-B3/Cと比較すると有意に高値を示した。細胞傷害活性の評価法としてT細胞上のCD3を認識する抗体と腫瘍細胞上の腫瘍抗原の一つであるEphA2を認識する抗体の抗原認識部位を直列に繋げた二重特異性分子 (Bispecific T-cell Engager: BiTE) を用いて、物理的にT細胞と腫瘍細胞を近接させることで腫瘍内微小環境を模した環境を構築した。この細胞傷害活性の測定法に抗PD-1抗体 (Nivolumab) 投与の有無による細胞傷害活性、および活性の補助評価としてIFN-γを産生するCD8SPTの割合をFACSで解析した。B3/Cの腫瘍内T細胞は、non-B3/Cと比較すると抗PD-1抗体を投与することにより細胞傷害活性の有意な亢進が認められ (p=0.0157)、IFN-γを産生するCD8SPTの割合は有意に亢進した (p=0.0043)。また、組織型毎にCD8SPTの割合が異なることから、腫瘍内T細胞からCD8SPTのみを抽出して同様に評価したところ、non-B3/Cと比較するとB3/CのCD8SPTでは、抗PD-1抗体を投与することにより細胞傷害活性およびIFN-γを産生するCD8SPTの頻度が亢進した。以上の結果より、B3/C腫瘍内T細胞ではnon-B3/C腫瘍内T細胞に比して強い細胞傷害能を有し、抗PD-1抗体による免疫賦活効果が高いことが示された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>胸腺上皮性腫瘍の組織型と腫瘍免疫活性には関連性が認められ、胸腺腫B3および胸腺癌Cでは免疫治療が有効となる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 陽子

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 新谷 康
	副 査	大阪大学教授 竹田 潔
	副 査	大阪大学教授 奥山 宏臣

論文審査の結果の要旨

近年、胸腺上皮性腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験が開始されており、その有効性を示唆する報告がされているが、胸腺上皮性腫瘍の腫瘍内T細胞の腫瘍免疫応答に関する報告はこれまでに認めない。山本陽子君は、胸腺上皮性腫瘍における腫瘍免疫応答を明らかにするために、臨床検体を用いて腫瘍内T細胞のプロファイリングを行い、胸腺上皮性腫瘍の組織型と腫瘍免疫活性に関連があることを明らかにした。また、T細胞機能解析によって胸腺上皮性腫瘍WHO分類typeB3/C内のT細胞が他のtypeの腫瘍内T細胞に比して強いサイトカイン産生能を有し、さらに免疫チェックポイント阻害剤による免疫賦活効果が高い事を明らかにした。以上の事から、WHO分類typeB3/Cでは免疫治療が有効となる可能性を提唱した。この研究成果は今後、臨床において胸腺上皮性腫瘍の新たな治療法開発に繋がる可能性があり、学位の授与に値すると思われる。