The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	T cell immunity in interstitial lung disease with non-small cell lung cancer patients
Author(s)	磯野, 友美
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96308
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	磯野 友美
論文題名 Title	T cell immunity in interstitial lung disease with non-small cell lung cancer patients (間質性肺疾患合併非小細胞肺癌におけるT細胞性免疫)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）に対する免疫チェックポイント阻害剤（Immune Checkpoint Inhibitor：ICI）は良好な治療成績を示し標準治療となっているが、副作用としてしばしば免疫関連有害事象(immune-related Adverse Events: irAE)を発症する。irAEの一つである間質性肺疾患（ILD）は時に致死的であり、特にILD合併NSCLCに対するICI投与は、ILDの増悪をきたす可能性が高いことから、原則として禁忌となっている。しかし、ILD合併症例におけるICIによるILD増悪について、分子学的な機序は明らかになっていない。ILDにおける肺の免疫プロファイルについては、PD-1などの免疫チェックポイント分子を高発現するCD8+陽性T細胞が増加していることが報告されている。一方、制御性T細胞(Treg)は免疫応答の制御に重要な役割を果たし、腫瘍免疫に注目した癌治療の開発に向けても近年注目を集めているが、ILDにおける役割は明らかになっていない。ILDにおけるT細胞に関する研究は、主に気管支洗浄液あるいは気管支鏡検査で得た生検標本を用いたものが多く、検体過少のため、肺組織に浸潤したリンパ球を十分に解析することが困難である。そこで、本研究では、肺癌手術時に得られる背景肺組織を用いて、ILD合併NSCLCとILDを合併しないNSCLCにおける肺組織のT細胞の免疫プロファイルを解析することで、irAEとしての肺障害が引き起こされる機序を明らかにすることを目的とした。

〔方法〕(1) フローサイトメトリー(FCM)を用いた肺組織内T細胞の免疫プロファイルの解析を調べるため、ヒトの肺癌手術検体で得られた背景肺組織を用いて、酵素処理にて細胞分散の後、肺組織中にあるT細胞について、リンパ球ならびにT細胞とそのサブグループの指標であるCD45、CD3、CD4、CD8、CD45RA、免疫チェックポイント分子であるPD-1、Tim-3、ICOS、OX-40、4-1BB、tissue-resident memory T細胞の指標であるCD103、Tregの指標であるFoxP3の発現をFCMで解析した。(2) T細胞のサイトカイン分泌能の解析肺組織中にあるT細胞の各populationにおけるサイトカイン産生能の違いを調べるため、 (1)と同様にして得られたT細胞をPMA/ionomycinで刺激し、T細胞のサイトカイン産生能としてIFN-γ，TNF-αの細胞内発現量をFCMで解析した。

〔成績〕＜患者背景＞ 患者数107例。年齢71(38-89)(単位：歳、平均値(最小値-最大値))。性別 男64(59.8%)、女43(40.2%)。喫煙歴あり73(68.2%)、喫煙歴なし34(31.8%)。肺癌の組織型 肺腺癌73(26.1%)、扁平上皮癌28(26.1%)、その他6(5.6%)であった。これら全107例の患者を、ILDのガイドラインに基づきILDを有する症例をUIP/indeterminate UIPに分け、UIP群(n=15)、indeterminate UIP群(n=9)、non-ILD群(n=83)の3群で比較した。UIP群とindeterminate UIP群は、全例喫煙歴があり(UIP群 vs indeterminate UIP群 vs non-ILD群: 100% vs 100% vs 59.0%、p<0.0001)、non-ILD群と比して有意に扁平上皮癌が多かった(80.0% vs 33.3% vs 15.7%、p<0.0001)。＜T細胞プロファイル＞ 全リンパ球中のT細胞の割合、T細胞中のCD4+細胞の割合、T細胞中のCD8+細胞の割合は3群間において有意差は認められなかった。CD4陽性T細胞における免疫チェックポイント分子の発現割合は、UIP群/indeterminate UIP群がnon-UIP群と比較して、inhibitory signalであるTim-3(4.6% vs 3.4% vs 2.4%、p=0.0083)、stimulatory signalであるICOS(16.2% vs 9.0% vs7.2%、p=0.0078)、4-1BB(4.3% vs 6.9% vs 1.8%、p<0.0001)、OX-40(5.3% vs 5.1% vs 2.9%、p=0.0465)、tissue-resident memory T細胞であるCD103+ CD8+ T細胞(35.9% vs 17.1% vs 21.5%、p=0.0080)とTreg(CD45RA-FoxP3hi in CD4+T細胞)(7.5% vs 4.3% vs 2.4%、p=0.0006)の割合が高かった。4-1BB(p=0.0461)とCD103+CD8+ (p=0.0133)以外は、UIPとindeterminate UIP間での有意差は認められなかった。＜サイトカイン産生＞ CD103+CD8+ T細胞の割合と IFNγ産生は正の相関(R=0.34、 p=0.018)、Tregの割合とIFNγ産生(R=-0.50、p=0.0008)、TNFα産生(R=-0.39、p=0.011)とは負の相関を認めた。CD4+ T細胞のTNFα産生能はILD群の方がnon-UIP群より低かった(ILD群 vs non-ILD群、11.7±3.7 vs 12.6±2.1、p=0.047)。

〔総　括〕手術適応があるILD合併NSCLCの肺組織では、免疫チェックポイント分子を高発現するCD4+T細胞、CD103+CD8+T細胞、Tregが多く存在し、各T細胞の炎症性サイトカイン分泌能とTregに負の相関があることが示され、各T細胞分画を介して免疫均衡を保っている可能性が示唆された。手術可能なレベルに制御されているILD合併NSCLCにICIを用いると、高発現している免疫チェックポイント分子の活性が阻害されたりTregの機能に影響が与えられ、炎症性サイトカインの分泌が制御されなくなり、ILDの増悪を引き起こしうるなどの機序が考えられた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）磯野　友美

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	新谷 康
	副　査	大阪大学教授	江口 英利
	副　査	大阪大学教授	保山 直毅

論文審査の結果の要旨

間質性肺炎（ILD）は、肺胞壁に細胞増殖、炎症、線維化が起こる疾患であり、手術、感染、投薬などの刺激で急性増悪し予後不良であることから、臨床上問題となる。本研究の目的は、ILD患者由来の肺組織と正常の肺組織のT細胞の免疫プロファイルを比較し、安定したILDの免疫制御機序を明らかにすることである。結果、ILD患者由来の肺組織では、活性化CD4+ T細胞と制御性T細胞両者が多く存在しており、さらに制御性T細胞とT細胞の炎症性サイトカイン分泌能に負の相関が認められた。したがって、安定したILD由来肺組織では正常肺組織とは異なる免疫均衡が存在していると考えられた。手術や投薬などでTh1サブセットと制御性T細胞との免疫均衡が崩れることでILDが重篤化する可能性が示唆され、本研究はILD合併悪性腫瘍に対する免疫治療の開発などにおいて多大な貢献が期待される。以上より、学位に値すると考える。