

学位論文抄録

Clinical Implications and Molecular Characterization of Drebrin-Positive, Tumor-Infiltrating
Exhausted T Cells in Lung Cancer
(肺癌におけるドレブリン陽性腫瘍浸潤疲弊 T 細胞の臨床的意義と分子特性)

今村 光佑

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻呼吸器内科学

指導教員

坂上 拓郎 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻呼吸器内科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: T cells express an actin-binding protein, drebrin, which is recruited to the contact site between T cells and antigen-presenting cells during the formation of immunological synapses. However, little is known about the clinical implications of drebrin-expressing tumor-infiltrating lymphocytes (TILs).

Methods: We evaluated 34 surgical specimens of pathological stage I–IIIA lung squamous cell cancer. The immune context of primary tumors was investigated using fluorescent multiplex immunohistochemistry. High-speed scanning of whole-slide images was performed, and tissue localization of TILs in the tumor cell nest and surrounding stroma was automatically profiled and quantified. Drebrin-expressing T cells were characterized using *in vitro*-induced drebrin⁺ T cells and publicly available single-cell RNA sequence (scRNA-seq) database.

Results: Survival analysis using propensity scores revealed that high infiltration of drebrin⁺ TILs within the tumor cell nest was independently associated with short relapse-free survival and overall survival. *In vitro*-induced drebrin⁺ T cells co-expressed multiple exhaustion-associated molecules. The scRNA-seq analyses confirmed that exhausted tumor-infiltrating CD8⁺ T cells specifically expressed drebrin.

Conclusion: Our study suggests that drebrin-expressing T cells present an exhausted phenotype and that tumor-infiltrating drebrin⁺ T cells affect clinical outcomes in patients with resectable lung squamous cell cancer.

学位論文抄録

[目的] T 細胞はアクチン結合タンパク質であるドレブリンを発現しており、免疫シナプス形成時に T 細胞と抗原提示細胞との接触部位に動員されることが報告されている。しかし、ドレブリンを発現した腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor-infiltrating lymphocyte; TIL) の臨床的意義については知られていない。本研究は肺癌の腫瘍内にドレブリン陽性 TIL が存在するのか検証し、その臨床的意義について解析した。

[方法] 肺扁平上皮癌 (術後病理病期 stage I から IIIA 期) の手術標本 34 例を用いて、蛍光多重免疫染色により原発巣のドレブリン陽性 T 細胞を解析した。スライド全体の画像を撮影し、ドレブリン陽性 T 細胞の局在を腫瘍胞巣内 (tumor cell nest) および腫瘍細胞周囲の間質 (surrounding stroma) にわけて、病理画像解析ソフトにより自動定量化し、無再発生存期間 (Relapse-free survival; RFS) と全生存期間 (Overall survival; OS) との関連を後方視的に検討した。傾向スコアを用いた多変量解析により生存解析を行った。さらに健常者末梢血から *in vitro* でドレブリン陽性 T 細胞を誘導し、フローサイトメトリーでドレブリン陽性 T 細胞の表現型の解析を行った。*In vitro* で得られた結果を元に、公開されているシングルセル RNA シークエンス (Single cell RNA sequence; scRNAseq) の肺癌患者のデータベースを用いて、腫瘍浸潤ドレブリン陽性 T 細胞の特徴を解析した。

[結果] 肺扁平上皮癌の蛍光多重免疫染色により、腫瘍内にドレブリン陽性 T 細胞の存在が確認された。短い RFS と OS は、腫瘍胞巣内のドレブリン陽性 T 細胞浸潤の増加と関連していた。*In vitro* で T 細胞を活性化させ誘導したドレブリン陽性 T 細胞は複数の疲弊 T 細胞関連分子を共発現しており、T 細胞におけるドレブリンの発現は疲弊 T 細胞の表現型と関連していた。さらに、ドレブリン発現を誘導した T 細胞は CXCL13 を共発現していた。scRNAseq 解析では、CD4 陽性 T 細胞よりも CD8 陽性 T 細胞でドレブリンの発現が有意に高く、末梢血 T 細胞、および正常肺における T 細胞よりも腫瘍浸潤 T 細胞でドレブリン発現が有意に高く、腫瘍浸潤疲弊 CD8 陽性 T 細胞がドレブリンを強く発現することが確認された。

[結論] ドレブリン陽性 T 細胞は疲弊 T 細胞の表現型を示し、腫瘍浸潤ドレブリン陽性 T 細胞の増加は肺扁平上皮癌患者の短い術後再発と全生存期間と関連していた。