

今村 光佑 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

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。しかしながら、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既報がなく、本研究では肺癌組織の TIL におけるドレブリン発現と臨床的意義について解析を行った。

Stage I-III A 期の肺扁平上皮癌の手術標本 34 例を対象に、蛍光多重免疫染色により、原発巣の免疫微小環境を解析した。スライド全体の画像を撮影し、TIL の局在を腫瘍胞巣内および腫瘍細胞周囲の間質にわけて、病理画像解析ソフトにより自動定量化し、術後の臨床経過との関連を後方視的に解析した。さらに In vitro で誘導したドレブリン陽性 T 細胞を用いて、フローサイトメトリーなどでドレブリン陽性 T 細胞の表面マーカーの解析を行った。In vitro で得られた結果を基に、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。傾向スコアを用いた生存解析では、腫瘍胞巣内のドレブリン陽性 TIL が多いことが短い無再発生存期間 (Relapse-free survival; RFS) と全生存期間 (Overall survival; OS) に関連していたことが明らかとなった。腫瘍内に疲弊 T 細胞が多いと術後再発までの期間が短くなるという同様の報告があり、ドレブリン陽性 T 細胞と疲弊 T 細胞との関連性に着目した。In vitro で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いた。さらに scRNAseq 解析では疲弊した腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞がドレブリンを発現することが確認された。

本研究結果から、ドレブリン陽性 T 細胞は疲弊 T 細胞の表現型を示しており、そのため腫瘍浸潤ドレブリン陽性 T 細胞が肺扁平上皮癌患者の術後の臨床転帰に影響を与えたことが示唆された。

審査においては、ドレブリンの 1) 臨床応用、2) 活性化マーカーとしての役割、3) 血清マーカーとしての有用性、4) 三次リンパ組織での発現、5) CD4, CD8 陽性 T 細胞における発現などについての質疑がなされ、申請者より概ね適切な回答がなされた。

本研究は、肺癌組織に浸潤したリンパ球におけるドレブリンの役割とマーカーとしての有用性を示した研究であり、今後の診断や治療へ応用される可能性を見出したものである。医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位授与に値する研究として評価された。

審査委員長 細胞病理学担当教授

菰原義弘