

Tn Antigen Expression Defines an Immune Cold Subset of Mismatch-Repair Deficient Colorectal Cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-12-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松本, 拓朗 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000363

論文内容要旨

しめい 氏名	まつもと たくろう 松本 拓朗
学位論文題名	Tn Antigen Expression Defines an Immune Cold Subset of Mismatch-Repair Deficient Colorectal Cancer (ミスマッチ修復機構欠損大腸癌における Tn 抗原発現と免疫不活性)
<p>【背景】 大腸癌において腫瘍細胞表面に高発現する腫瘍関連糖鎖抗原 (Tumor-associated Carbohydrate Antigens: TACAs) は、浸潤・転移など腫瘍促進的な細胞機能とともに、免疫抑制的な腫瘍微小環境の形成にも関与している。TACAs は血清腫瘍マーカーとして臨床応用されているだけでなく、癌ワクチンや CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T)療法をはじめとした免疫療法の標的としても期待されている。短縮型糖鎖である Tn 抗原 (GalNac α-O-Ser/Thr) は、最も主要な TACA であり、発癌早期における糖転移酵素遺伝子の発現抑制に起因する糖鎖不全現象により生じる、最も単純化された O 型糖鎖の母核構造である。Tn 抗原は、腫瘍微小環境において、Th1 細胞の反応を阻害し、T 細胞の IL-17 産生を刺激することで腫瘍細胞の免疫逃避を引き起こす。さらに Tn 抗原は樹状細胞・マクロファージ上のレクチン MGL に認識され、IL-10 の分泌を促すことで免疫抑制に働き、エフェクター T 細胞のアポトーシスを誘導するとされている。大腸癌のうち約 15% を占めるミスマッチ修復欠損 (deficient mismatch-repair: dMMR) 大腸癌は、高頻度マイクロサテライト不安定性を有し、高い免疫原性・免疫細胞浸潤と同時に PD-L1 等の免疫チェックポイント分子高発現と免疫逃避を示す。</p> <p>近年、dMMR 大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICIs) による治療が盛んに研究されているが、複数の免疫逃避メカニズムにより治療抵抗性が生じていると考えられており、奏効率は 30-60%程度にとどまる。効果的な治療戦略を立てる上で、さらなる個別化や複合免疫療法などに結びつく新たなバイオマーカーやサブセットの同定が求められる。本研究では、dMMR および pMMR (proficient MMR) 大腸癌の Tn 抗原発現に着目し、その免疫抑制的微小環境における意義を検討した。</p> <p>【方法】 Tn 抗原、MMR ステータス、CD8+腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor Infiltrating Lymphocytes: TILs)、腫瘍細胞上の PD-L1 発現との関連について、大腸癌 507 例 (pMMR 467 例、dMMR 40 例)、大腸腺腫 20 例の免疫組織染色を用いて臨床病理学的に評価した。</p> <p>【結果・考察】 Tn 抗原陰性/弱陽性群は全体の 91.9%、強陽性群は 8.1%であった。Tn 抗原強陽性群は pMMR 大腸癌では 5.4% (25 例) であったのに対し、dMMR 大腸癌では 40% (16 例) と高い割合であった。dMMR 大腸癌において、Tn 抗原陰性/弱陽性群は CD8+TILs が多く、腫瘍細胞の PD-L1 発現が高い一方、Tn 抗原強陽性群は CD8+TILs、PD-L1 発現はともに pMMR 大腸癌と同程度に抑制されていた。</p> <p>近年、Tn 抗原は免疫チェックポイント分子として認識されつつあり、Tn 抗原をターゲットとした免疫治療の開発がなされているが、MMR ステータスとの関連性は示されていない。本研究では、Tn 抗原高発現は dMMR 大腸癌に多く、CD8+T 細胞の排除、PD-L1 発現の抑制に関連することが示唆された。Tn 抗原高発現の dMMR 大腸癌は、免疫逃避により従来の ICIs への抵抗性が生じている可能性が示唆される。</p> <p>【結論】 Tn 抗原高発現の dMMR 大腸癌は、Tn 抗原をターゲットとした免疫チェックポイント阻害や細胞免疫治療が新たな治療戦略となる可能性が示唆された。</p>	

学位論文審査結果報告書

令和3年7月19日

大学院医学研究科長 殿

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告します。

【審査結果要旨】

氏名 松本 拓朗

学位論文題名 Tn Antigen Expression Defines an Immune Cold Subset of Mismatch-
Repair Deficient Colorectal Cancer (ミスマッチ修復機構欠損大腸がん
における Tn 抗原発現と免疫不活性)

がん治療において、腫瘍免疫の重要性が明らかとなり、また、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の登場により、がん治療は大きく進歩した。しかしながら、ICI が奏功しない患者も少なくなく、そのような患者の同定と、新たな治療法の開発が急務である。

本研究では、腫瘍微小環境の形成に関与すると考えられる腫瘍関連糖鎖抗原のうち、最も主要で免疫抑制的に働くと考えられている Tn 抗原に着目し、大腸がん患者において、腫瘍細胞の Tn 抗原発現と、ミスマッチ修復 (MMR) ステータス、CD8+腫瘍浸潤リンパ球数、腫瘍細胞の PD-L1 発現、の関連について検索された。結果、一般的に ICI が有用とされるミスマッチ修復欠損 (dMMR) 大腸がん患者の 40%において Tn 抗原が強陽性であり、また、Tn 抗原強陽性例では、陰性/弱陽性例に比べ CD8+腫瘍浸潤リンパ球数が少ない (PD-L1 発現は低い) ことを明らかにし、Tn 抗原強陽性例が ICI が奏功しない患者群である可能性がある、と推論した。Tn 抗原の発現と ICI に対する反応性との直接的なメカニズムは解明されていないが、Tn 抗原を標的としたがん免疫治療の臨床試験も複数開始されていることなどから、今後の大腸がんの診療に有用なバイオマーカーとなる可能性、新たながん治療戦略の確立につながる可能性、が期待される。なお、本研究は既に査読付き英文誌 International Journal of Molecular Sciences に掲載されている。

申請者から提出された「学位論文、参考論文、等」、及び、令和3年7月16日に行われた学位論文審査会における口頭発表において、3名の審査委員にて総合的に検討を行ったところ、申請者の論文は本学医学博士を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員	主査	鈴木 義行
	副査	関根 英治
	副査	渡邊 尚文