



Title 論文題目	Tumor-infiltrating CD8+ T cells recognize a heterogeneously expressed functional neoantigen in clear cell renal cell carcinoma (淡明腎細胞癌の腫瘍浸潤CD8リンパ球は不均一に発現する機能的ネオアンチゲンを認識する)
Author(s) 著者	松木, 雅裕
Degree number 学位記番号	甲第3146号
Degree name 学位の種別	博士(医学)
Issue Date 学位取得年月日	2022-03-31
Original Article 原著論文	Cancer Immunol Immunother. 2021 Sep 7
Doc URL	
DOI	10.1007/s00262-021-03048-6
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 1511 号	氏 名	松木 雅裕
論文題名 Tumor-infiltrating CD8+ T cells recognize a heterogeneously expressed functional neoantigen in clear cell renal cell carcinoma			
研究目的 腎細胞癌は他固形腫瘍と違い、腫瘍浸潤リンパ球とその予後が逆相関する腫瘍である。腎細胞癌における腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞が腫瘍を認識しているかどうか、認識している場合その抗原に特徴はあるのかどうかを検討することである。			
研究方法 腎細胞癌の手術検体・患者末梢血から腫瘍・リンパ球を分離し、それぞれのクローンを作成した。CD8 陽性 T 細胞をセルソーターを用い分析した。腫瘍反応性の T 細胞を ELISPOT assay を用いて同定し、腫瘍内/末梢血中に占める割合を TCR 解析次世代シーケンサで測定した。腫瘍抗原については修正 Tandem mini gene 法を用い責任遺伝子および抗原ペプチドを同定した。			
研究成績及び考察 腫瘍浸潤リンパ球・腫瘍細胞株両者の株樹立が可能であった 50 代女性の検体を用い実験を施行した。原発腫瘍は肉眼的・顕微鏡学的に不均一な腫瘍であった。樹立した腫瘍反応性 CD8 陽性 T 細胞クローンは悪性度の高い腫瘍が発現する腫瘍抗原を認識しており、その腫瘍抗原は腫瘍内不均一に発現していた。同定した TCR は腫瘍浸潤リンパ球の約 1% を占めており、末梢血では同定できなかった。また、同定した腫瘍抗原は細胞遊走能に関与する遺伝子由来のネオアンチゲンであった。			
結論 腎細胞癌における腫瘍浸潤リンパ球は腫瘍内不均一なネオアンチゲンを認識していた。このことは、腫瘍側ならびにリンパ球側の heterogeneity を示唆するものであり、免疫チェックポイント阻害剤の個体内における不均一な効果を裏付ける理由の一つと考えられた。			

論文審査の要旨及び担当者

(2022年3月31日授与)

報告番号	甲第 1511 号	氏 名	松木 雅裕
論文審査 担当者	主査 舛森 直哉 教授	副査 鳥越 俊彦 教授	
	副査 宇原 久 教授	委員 加藤 淳二 教授	

論文題名	Tumor-infiltrating CD8+ T cells recognize a heterogeneously expressed functional neoantigen in clear cell renal cell carcinoma (腎細胞癌における腫瘍浸潤リンパ球が腫瘍内不均一で機能的なネオアンチゲンを認識していることを同定した)
結果の要旨	<p>癌の研究において、細胞株を用いた解析は多く報告されているが、本研究では腎細胞癌の腫瘍組織から腫瘍細胞株ならびに腫瘍浸潤リンパ球クローンの樹立を成功させ解析を行った。抗原提示分子の同定ならびに抗原同定方法に、既存の方法を発展させた独創的な方法を利用し、腎細胞癌の腫瘍浸潤リンパ球がネオアンチゲンを認識していることを証明した。また、偶然ではあるが認識された抗原は腫瘍内不均一に発現していた。本研究は、癌と腫瘍浸潤リンパ球の heterogeneity が、腫瘍免疫環境と免疫療法の効果に影響を与えていることを示唆した研究であり、学位授与に値する研究であると認めた。</p>