

## Identification of a novel human memory T cell population with the characteristics of stem-like chemo-resistance

Oncoimmunology. 2016; 5: e1165376. doi: 10.1080/2162402X.2016.1165376.

Murata K, Tsukahara T, Emori M, Shibayama Y, Mizushima E, Matsumiya H, Yamashita K, Kaya M, Hirohashi Y, Kanaseki T, Kubo T, Himi T, Ichimiya S, Yamashita T, Sato N, Torigoe T.

**要旨** 我々は新しいヒト CD8+ 免疫記憶 T 幹細胞である Young memory T (T<sub>YM</sub>) 細胞を同定した。T<sub>YM</sub> 細胞は高い増殖能, 多分化能, 抗がん剤耐性を持ちウイルス免疫および癌免疫に関わっている。T<sub>YM</sub> 細胞の制御が今後の免疫療法の効果の増強に重要と考える。

### 1. 背景

骨肉腫に代表される肉腫は若年者に好発し, 特に化学療法に抵抗性の症例の予後は不良である。我々は患者由来の自家細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) クローンに認識される骨肉腫抗原 PBF を世界で初めて同定した。そして CTL がヒト白血球抗原 (HLA) class I に提示されるペプチドを同定し, ワクチンとして末期骨肉腫患者 10 例に投与した。ワクチンに対する免疫応答は多くの患者で得られたが, 臨床効果を示す患者は少なかった。そして臨床効果を示す症例は化学療法の未施行例であった。一方で骨肉腫に対する術前後の大量化学療法の導入は骨肉腫患者の予後を大幅に改善した。しかし我々のペプチドワクチン療法の知見からは化学療法は同時に骨肉腫細胞に対する免疫応答を破壊していることが示唆される。

近年, 抗がん剤にさらされても長期生存が可能な免疫記憶 T 細胞の存在が唱えられている。抗がん剤投与によって重篤な骨髄抑制に陥った患者でも, 回復後には感染免疫記憶が保持されているからである。我々はこの抗がん剤耐性の免疫記憶 T 細胞 (免疫記憶幹細胞) を制御することが化学療法を必要とする骨肉腫患者の免疫療法に重要と考えた。本研究で我々は新しい免疫記憶幹細胞集団を同定したので, 研究成果について概説する。

### 2. 末梢血におけるアルデヒド脱水素酵素活性の高い細胞集団 (ALDH<sup>high</sup>) の同定

新しい免疫記憶 T 幹細胞を同定するために, 始めに健常者末梢血より T 細胞を分離して, T 細胞の薬剤耐性能を司るアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 活性を測定した。すると ALDH 活性の高い T 細胞球集団

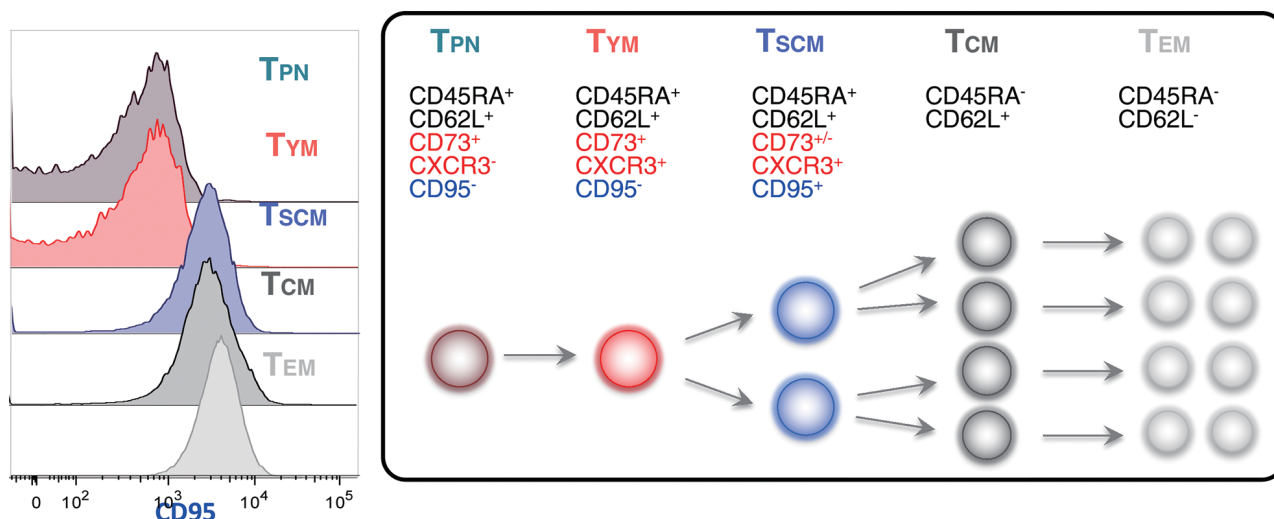
(ALDH<sup>high</sup>) が存在し, この集団は抗がん剤アドリアマイシンに対する耐性および CD3/CD28 マイクロビーズによる T 細胞受容体刺激に対して高い増殖能をもつことがわかった。そしてその多くはこれまで免疫記憶を担当していないとされる CD45RA+CD62L+ のナイーブ分画に多く存在していた。

### 3. CD73+CXCR3+ に規定される Young memory T 細胞の同定

ALDH<sup>high</sup> 細胞と ALDH 活性の低い T 細胞 (ALDH<sup>low</sup>) の間で遺伝子発現プロファイリングを比較し, この ALDH<sup>high</sup> 細胞は CD73 および CXCR3 を細胞表面マーカーとして発現することがわかった。そして, CD45RA+CD62L+CD73+CXCR3+ T 細胞は, 臍帯血に由来する純粋なナイーブ細胞と区別することが可能であった。そこで我々はこの T 細胞分画を新しい免疫記憶幹細胞と考え, “Young memory T 細胞” と名付けた。

### 4. Young memory T 細胞は幹細胞様の形質を示し, 免疫記憶を担う。

Young memory T 細胞は他の T 細胞分画 (セントラルメモリー細胞; T<sub>CM</sub>, エフェクターメモリー細胞; T<sub>EM</sub>, エフェクター細胞; T<sub>EFF</sub>) と比較して, 抗がん剤アドリアマイシンに対する耐性を示した。また CD3/CD28 マイクロビーズによる T 細胞受容体刺激に対してと高い増殖能を示した。そして Young memory T 細胞は免疫記憶 T 細胞の恒常性サイトカイン (IL-7 と IL-15) 存在下で T<sub>CM</sub>, T<sub>EM</sub>, T<sub>EFF</sub> へ分化可能であった。そして Young memory T 細胞から EB ウイルス抗原特異的 T 細胞, および癌抗原 PBF とサブイピン特異的 T 細胞が癌患者から誘導された。



新しいCD8<sup>+</sup>T細胞分画の階層モデル。TPN: Pure naive (真のナイーブ), TYM: “Young memory”, TSCM: T stem cell memory, TCM: Central memory, TEM: Effector memory, T<sub>EFF</sub>: Effector.

#### 4. Young memory T細胞はナイーブT細胞に近い形質を持つ。

米国NCIからはCD95陽性免疫記憶T幹細胞 (T<sub>SCM</sub>)の報告があり, T<sub>SCM</sub>はナイーブT細胞に近い形質を持つ。Young memory T細胞はCD95陰性であり, T<sub>SCM</sub>よりもさらにナイーブ細胞に近い形質を持つ免疫記憶T幹細胞と考えられる。以上より, 我々は免疫記憶細胞の分化の序列を図のように考えている。

#### 5. 考察とまとめ

骨肉腫に対する大量化学療法は骨肉腫細胞を殺傷すると同時に骨肉腫抗原に対する免疫記憶を破壊する。しかし我々が同定した新しい抗がん剤耐性免疫記憶幹細胞であるYoung memory T細胞を制御できれば, 化学療法を必要とする肉腫患者においても効果的な免疫応答と臨床効果の誘導が可能と考える。実際に化学療法を受けた肉腫患者においても, Young memory T細胞からウイルスおよび癌抗原特異的T細胞が誘導される。

#### 6. 参考文献

- Gattinoni L, Klebanoff CA, Restifo NP. Paths to stemness: building the ultimate antitumour T cell. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 671-684.
- Shibayama Y, Tsukahara T, Emori M, Murata K, Mizushima E, Hirohashi Y, Kanaseki T, Nakatsugawa M, Kubo T, Yamashita T, Sato N, Torigoe T. Implication of chemo-resistant memory T cells for immune surveillance in patients with sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer Sci* 2017; 108: 1739-1745.

#### 村田 憲治

略歴

2006年 札幌医科大学医学部卒業

2006年 札幌医科大学整形外科科学講座 入局

2016年 札幌医科大学大学院卒業

2016年 Research fellow, Princess Margaret Cancer Centre, Canada