



Importance of lymph node immune responses in MSI-H/dMMR colorectal cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-03-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 稲守, 宏治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004333

博士（医学） 稲守 宏治

論文題目

Importance of lymph node immune responses in MSI-H/dMMR colorectal cancer

（MSI-H/dMMR 大腸がんにおけるリンパ節の免疫反応の重要性）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

大腸がん患者では集中的なリンパ節郭清により生存率が改善することが示されている。一方で、最近のがん免疫療法の進歩により、領域リンパ節は腫瘍抗原の提示を受けた T 細胞が腫瘍細胞を攻撃するためにプライミングされる場所としての重要な役割を担っていると考えられている。腫瘍免疫の観点からは、特に転移のないリンパ節を過剰に郭清することで抗腫瘍免疫に負の影響を及ぼす可能性がある。そこで、大腸がん患者における領域リンパ節の役割を明らかにするため、転移陰性リンパ節リンパ球（LNLs）の免疫学的特徴を、腫瘍微小環境における腫瘍浸潤リンパ球（TILs）および末梢血リンパ球（PBLs）との包括的な比較検討により探索した。

〔患者ならびに方法〕

国立がん研究センター東病院で外科的切除が行われた 21 例の大腸がん患者からペアで採取した腫瘍組織、転移陰性領域リンパ節、末梢血より TILs、LNLs、PBLs を分離し、フローサイトメトリーで免疫学的なフェノタイプを検討した。また、腫瘍組織と末梢血のペアサンプルより DNA を抽出し、全エクソンシーケンスによる遺伝子変異解析を行った。腫瘍組織と近傍リンパ節のペアサンプルから RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて T 細胞受容体（TCR）レパトア解析を行った。ミスマッチ修復（MMR）ステータスは 4 種類のタンパク質（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）の発現を免疫染色で評価し、すべてのマーカーが発現しているものを proficient MMR（pMMR）、いずれかが欠損しているものを deficient MMR（dMMR）とした。マイクロサテライト不安定性（MSI）分析はベセスダパネルを用いて 2 つ以上のマーカーが MSI を示した場合を MSI-H、MSI がいない場合を MSS とした。予後分析には埼玉がんセンターで外科的切除が行われた MSI-H/dMMR 大腸がん患者 130 例をコホートとし、臨床アウトカムとリンパ節の郭清個数との関係を後方視的に評価した。本研究は、国立がん研究センター研究倫理審査委員会（承認番号：2015-048、2016-029）、名古屋大学生命倫理審査委員会（承認番号：2016-0159）、埼玉県立がんセンター倫理審査委員会（承認番号：465）の承認を受けて行った。

〔結果〕

TILs では CD8⁺ T 細胞、LNLs では CD4⁺ T 細胞が多かった。CD8⁺ T 細胞は pMMR 大腸がんよりも dMMR 大腸がんでは腫瘍組織により多く浸潤していた。TILs では CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞の両方でエフェクター T 細胞の割合が最も多かった。LNLs はナイーブ T 細胞の割合が比較的多く、PBLs と TILs の中間域のエフェクター T 細胞集団で構成されていた。

プログラム細胞死タンパク質 1 (PD-1) は TILs の CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞の両方で高頻度に発現し、中でもエフェクター T 細胞で発現量が多かった。LNLs における PD-1 発現は PBLs と TILs の中間域であった。PD-1 発現と関連する転写因子である T-bet および Eomes の発現量により 3 分画に分類すると、T-bet^{lo}/Eomes^{hi} CD8⁺ T 細胞は PBLs よりも TILs と LNNs で有意に多く、PD-1 発現が最多であった。

制御性 T 細胞 (Treg) の中でも FOXP3^{hi} のエフェクター Treg (eTreg) は TILs に多く、細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) が高頻度に発現していた。eTreg は左側大腸がんの TILs、LNLs に多くみられた。LNLs の eTreg および抑制機能を有しない FOXP3^{lo} Treg の割合は TILs と PBLs との中間域であった。

TCR レパトアはシャノン指数で評価し、TILs よりも PBLs と LNLs で有意に高かった。シャノン指数とナイーブ CD8⁺ T 細胞の割合との間には正の相関がみられ、高い多様性を呈したが、エフェクターメモリー CD8⁺ T 細胞および PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞で示される活性化 CD8⁺ T 細胞の割合との間には負の相関がみられた。dMMR 大腸がんでは腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高く、原発腫瘍とリンパ節との間で TCR レパトアが有意に重複していた。一方で、TMB が低い pMMR 大腸がんでは TCR の共有は非常に限定的であった。

MSI-H/dMMR 大腸がんコホートでは、リンパ節の郭清個数の多少 (カットオフ値 38 個) によるリンパ節転移の差はなく、郭清個数が多いと無再発生存期間が有意に短かった。

[考察]

大部分が MSS/pMMR で構成される大腸がんでは、集中的なリンパ節郭清を行うことで正確なステージングと残存病変縮小により予後が良好となる。しかし、MSI-H/dMMR 大腸がんでは、郭清リンパ節数が多いと逆に再発が多くみられた。MSI-H/dMMR 大腸がんは TMB が高いため、遺伝子変異に由来する腫瘍特異的ネオ抗原が潜在的に多く、エフェクター T 細胞により強力な抗腫瘍免疫応答が誘発される。MSS/pMMR 大腸がんでは原発腫瘍と転移陰性領域リンパ節との間で共有される TCR がほとんどなかった一方で、MSI-H/dMMR 大腸がんでは多くの TCR の重複が見られた。領域リンパ節には腫瘍抗原特異的 T 細胞を保有している可能性があり、T 細胞が領域リンパ節でプライミングされ、活性化エフェクター T 細胞が腫瘍に浸潤していくことを踏まえると、MSI-H/dMMR 大腸がんでは過剰なリンパ節郭清が長期予後に悪影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

[結論]

MSI-H/dMMR 大腸がんでは腫瘍と領域リンパ節との間で共有される TCR が多く、抗腫瘍免疫に重要な役割を担うことから、転移陰性リンパ節の過剰な郭清に対し慎重に検討する必要がある。