

Neoadjuvant chemotherapy enhances anti-tumor immune response of tumor microenvironment in human esophageal squamous cell carcinoma

奥田, 翔

<https://hdl.handle.net/2324/7157296>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives International

氏名： 奥田 翔

論文名： Neoadjuvant chemotherapy enhances anti-tumor immune response of tumor microenvironment in human esophageal squamous cell carcinoma

(術前補助化学療法はヒト食道扁平上皮癌における腫瘍微小環境の抗腫瘍免疫応答を高める)

区分： 甲

論文内容の要旨

現在でも化学療法はがん治療に不可欠な治療法だが、免疫チェックポイント阻害薬の登場は革新的な変化をもたらし、免疫学的な腫瘍微小環境 (TME; tumor microenvironment) の包括的な理解が不可欠となっている。今回我々は、術前補助化学療法 (NAC; neoadjuvant chemotherapy) がヒト食道扁平上皮癌 (ESCC; esophageal squamous cell carcinoma) のTMEにおける免疫細胞に与える影響を解明することを目的として検討を行った。

ヒトESCCの手術・上部消化管内視鏡生検標本から腫瘍組織と正常粘膜を採取し、single cell RNA sequencing (scRNA-seq) を用いて解析した。組織中の免疫細胞をscRNA-seqを用いて機能別にクラスター分類し、腫瘍組織と正常粘膜、腫瘍組織におけるNACの有無で比較を行い、組織中の免疫細胞に対してNACがもたらす影響を発現遺伝子レベルで解析した。

手術検体、生検検体、合計30検体を用いて解析した結果、CD8(+)T細胞 (CD8T) とCD4(+)T細胞 (CD4T) はそれぞれ6つのクラスターに、樹状細胞 (DC) とマクロファージ (Mφ) はそれぞれ4つのクラスターに機能的に再クラスターリングされることがわかった。次に、免疫細胞クラスターにおける機能に関連する遺伝子の発現を検討したところ、NAC(+)群ではNAC(-)群と比較し、以下の結果が得られた。①ほぼ全てのCD8Tクラスターがapoptosis, exhaust関連遺伝子が低発現であった。②CD4T Th1クラスターはよりmemory関連遺伝子発現が有意に高く、exhaust関連遺伝子発現が有意に低く、Tregクラスターの殺細胞性、抑制性関連遺伝子発現はともに低かった。③cDC1クラスターの抗原提示関連遺伝子発現は有意に高く、cDC2クラスター、CCR7 richなDCクラスターはともに機能を抑制する遺伝子シグネチャの発現が低く、migration関連遺伝子発現はcDC1/2クラスターでともに有意に高かった。④chemotaxis関連遺伝子発現は、cytokine産生Mφクラスターと成熟Mφクラスターで有意に高く、成熟Mφクラスターでは免疫抑制性関連遺伝子の発現は低下しているが抗腫瘍免疫応答に関連する遺伝子発現は高値で維持されていた。これらの結果からは、NAC施行群のTME内の免疫細胞の機能的クラスター各種が、抗腫瘍免疫反応を増強するよう変化していることが示唆された。

さらに、免疫細胞クラスター間の相互作用に着目し解析を行ったところ、NAC(+)群ではNAC(-)群と比較し、以下のことが明らかとなった。①CD4T Th1およびCD8T EffクラスターのIFNGの発現が有意に高いことが、TregクラスターのFOXP3およびIL2RB発現を有意に低下させ、MφにおけるIL10発現を減少させた。②CD4T ExクラスターのIFN発現が有意に低いことが、cDC2およびDC_CCR7クラスターのIDO1およびIL4I1発現を低下させることと関連していた。③CCR7 rich DCクラスターにおけるEBI3発現の減少は、TregにおけるFOXP3およびIL2RB発現の減少に関連した。④MφにおけるNAMPT発現の減少は、chemotaxis MφクラスターにおけるCD36、NEAT1、PRDM1、PTGS2発現の減少に関連した。これらの結果からは、NAC施行群のTMEでは、免疫細胞の機能的クラスター各種が抗腫瘍免疫応答を高め合うよう相互作用していることが示唆された。

以上より、ヒトESCCのTMEにおける免疫細胞に焦点を当てscRNA-seqを用いることで、NAC施行群のCD8T, CD4T, DC, Mφそれぞれの機能的クラスターが抗腫瘍免疫応答を高め、相互に作用し合って互いの抗腫瘍免疫応答を増強しあっていることが示唆された。NACが免疫細胞の機能的クラスターにもたらす変化や相互作用を包括的に解明することは、TMEを標的とした治療やその最適な組み合わせの確立に貢献しうると考えられる。