九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Single-cell transcriptome analysis reveals functional changes in tumour-infiltrating B lymphocytes after chemotherapy in oesophageal squamous cell carcinoma

中村, 祥一

https://hdl.handle.net/2324/7157298

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 4.0 International

KYUSHU UNIVERSITY

氏　名：　中村　祥一

論文名：　Single-cell transcriptome analysis reveals functional changes in tumour-infiltrating B lymphocytes after chemotherapy in oesophageal squamous cell carcinoma

（シングルセルトランスクリプトーム解析を用いた食道扁平上皮癌内の腫瘍浸潤Bリンパ球における化学療法後の機能変化の解明）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

【背景と目的】腫瘍免疫微小環境は不均一性を有し、免疫療法の治療効果と関連している。食道癌は予後不良な消化器癌の一種であるが、近年、免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法の有効性が示され、食道癌における化学療法に伴う腫瘍免疫微小環境の変化が注目されている。一般的に、Bリンパ球は抗原刺激に伴い多様な分化サブタイプを呈しながら液性免疫の中心的役割を担っている。一方で、腫瘍局所に存在するBリンパ球（tumour-infiltrating B lymphocyte; TIL-B)は様々な癌腫の良好な予後や免疫チェックポイント阻害薬の奏効率と相関していることが報告されているものの、その詳細な機能的役割は不明である。今回我々はTIL-Bの分化サブタイプの不均一性と化学療法に伴う機能変動を詳細に評価するために食道癌及びリンパ節の切除標本を用いてシングルセルトランスクリプトーム解析を行った。

【方法】食道扁平上皮癌10検体、食道正常粘膜部7検体、リンパ節6検体を含む計23検体を用いてシングルセルトランスクリプトーム解析を行った。また、抗体産生細胞の代表マーカーである抗IGKC抗体を用いて、当科で切除術を行った食道扁平上皮癌166検体を対象に免疫組織化学染色を行い、無再発生存期間や全生存期間との相関を評価した。

【結果】食道扁平上皮癌・正常粘膜部の計17検体を対象にシングルセル解析を行い、81,246細胞を同定し24のクラスターに分類した。さらにBリンパ球クラスターのみを抜き出し、12の詳細な分化サブタイプを同定した。次に化学療法施行の有無に着目した検討では、Bリンパ球における共刺激因子関連遺伝子やCD40シグナル関連遺伝子の発現が化学療法施行群で増強していた。ナイーブBリンパ球は化学療法施行群でBリンパ球活性化関連遺伝子の発現が増強し全Bリンパ球に占める細胞数の割合が減少していた。また、化学療法施行群の抗体産生細胞は全Bリンパ球中に占める割合が増加し抗体産生能も増強していたが、同時に遊走能が低下していた。食道癌のTCGAデータセットを用いて発現変動遺伝子と予後との相関を評価したところ、抗体産生細胞における化学療法施行に伴う発現増強遺伝子群は食道癌の無再発生存期間の延長と相関していた。一方、リンパ節を対象としたシングルセル解析では、転移リンパ節においてBリンパ球の活性化は亢進し、抗体産生細胞の占める割合が増加していることが示され、原発巣と同様の結果であった。腫瘍局所の抗体産生細胞の臨床的意義を評価するために免疫組織化学染色を行ったところ、IGKCの高発現は無再発生存期間・全生存期間の延長と有意に相関しており、多変量解析においても独立した予後良好因子であることが示された。

【結論】本研究結果はTIL-Bの詳細な分化サブタイプや化学療法に伴う機能的不均一性の変動について新たな知見を提供し、消化器癌の腫瘍免疫微小環境に対するより詳細な理解につながるものと期待される。