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

（別紙様式２）

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
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　吉住　朋晴 副　査　　九州大学　　教授　　江藤　正俊 副　査　　九州大学　　教授　　久場　敬司

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

主論文内容の要旨：腫瘍免疫微小環境は発癌や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。Bリンパ球は抗原刺激に伴い様々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、腫瘍局所に存在するBリンパ球（tumor-infiltrating B lymphocytes; TIL-B）は様々な癌腫の良好な予後因子であること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、その詳細な役割は不明である。申請者らは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評価するために食道扁平上皮癌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抗体を用いて根治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。食道扁平上皮癌・正常粘膜部の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。Bリンパ球全体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に伴って増強していた。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。一方で抗体産生細胞は化学療法施行群において遊走能が低下し全Bリンパ球中に占める割合は増加、抗体産生能も増強していた。食道癌のTCGAデータセットで評価すると、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。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は増加しており癌部と同様の結果であった。腫瘍局所のIGKC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、多変量解析で独立した予後良好因子であった。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のより詳細な理解につながるものと期待される。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。