

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 兪 戎

本研究は腫瘍に浸潤し、潜在的な抗腫瘍能力を有すると考えられる T 細胞、腫瘍浸潤 T 細胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL)が in vivo でのレパトアの特徴、クローナリティの形成の特異性、また、腫瘍進行と共にその CD4⁺ 及び CD8⁺ TIL の各々の経時的な動態を明らかにするため、マウス線維肉腫(CMS5)の系にて、腫瘍塊に集積している T 細胞クローンを検出し、CD4⁺及び CD8⁺ TIL の動態変化及び TIL レパトア免疫応答の本質的な特異性についての解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

生体内の CMS5 腫瘍には接種後早期 (Day-7) からほぼ同数の CD4⁺及び CD8⁺T 細胞の浸潤がみられ、いずれも活性化/記憶 T 細胞の表現型 (CD62L^{low},CD69, ICOS) であった、特に CD8⁺TIL 全体の 60%以上が CD62L^{low} リンパ球であることが示された。TIL は活性化/メモリータイプであると考えられた。腫瘍細胞の総数は経時的に増加し続けたのにも関わらず、TIL の総数は接種後中期 (Day-12) 以降増加が抑制されていた。

RT-PCR/SSCP 解析によって、オリゴクローナルな集積現象は脾臓では見られず、TIL だけに認められた。生体中の TIL は腫瘍局所で広範な V β サブファミリー(V β 1-18)にわたる免疫応答を示した。腫瘍接種後早期、中期と晩期 (Day-25) で局所に集積している TIL の各 V β のドミナントバンドの数を比較したところ、各 V β には差が見られたが、各時期には顕著な差が認められなかった。また、一つ腫瘍塊の中から任意の離れた二ヶ所 (T1,T2) の腫瘍組織のクローンタイプを RT-PCR/SSCP 法で比較した。その結果、ほとんどの V β サブファミリー(V β 1-18)において、T1 と T2 オリゴクローナルバンドの移動度は一致して

いることが確認された。よって、任意の腫瘍内の TIL による免疫応答は均一性を持つことが考えられた。

TIL のクローナリティは腫瘍接種後早期には CD4⁺及び CD8⁺細胞ともにオリゴクローナルであり、特に CD8⁺TIL で特定のクローンの集積性が高かった (TIL 全体の 72.4%)。早期にみられた CD8⁺TIL の優位クローンは晩期まで維持されたが、TIL 全体に占める割合は低下し、新しいクローンの集積も見られた。CD4⁺TIL では優位クローンは CD8⁺TIL の優位クローンと比較して集積性が小さく (TIL 全体の 26%)、早期にみられた優位クローンの多くは晩期には消退しており、晩期の CD4⁺T 細胞の免疫応答は早期とは異なることが示唆された。

また、異なる場所に同時に接種した腫瘍における TIL のクローナリティは共通していた。さらに、異なる時期に接種した腫瘍では最初に接種した腫瘍に優位に反応する CD8⁺TIL クローンが後に接種した腫瘍にも集積しており、クローナリティからみた場合に異なる時期に出現する複数の CMS5 腫瘍腫瘍により誘導された TIL の免疫応答はランダムではなく均一性のみられる、特異性の高い免疫応答であることが示唆された。

以上、本論文はマウス線維肉腫(CMS5)において、腫瘍浸潤 CD4⁺及び CD8⁺T 細胞(TIL)のクローナリティの解析から、腫瘍病巣部に浸潤した T 細胞レパトアの特徴を明らかにした。TIL のクローナリティの動態解析が TIL のレパトアを利用して腫瘍抗原特異性 T 細胞を再構築し、能動的に腫瘍免疫を操作することによる効果的な抗腫瘍免疫治療法の開発のために重要であると考えられる。本研究は特にこれまでよく解明されていなかった一個体中の CD4⁺ 及び CD8⁺ TIL レパトアの経時的な動態変化を生体内で解析した、TIL レパトア免疫応答の本質の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。