

□文献紹介□

転移性悪性黒色腫患者末梢血中の変異抗原特異的リンパ球の同定

近年、転移性悪性黒色腫において、腫瘍組織に浸潤する T 細胞 (tumor infiltrating lymphocyte: TIL) 中に腫瘍特異的な CD8⁺ T 細胞が多いことが注目され、TIL を培養・増殖させた後に患者に戻す TIL 療法が行われている。これまでの報告で、実際にその有用性が示されており、加えて、TIL の中でも PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞に特に腫瘍特異的なものが多いことがわかっている。今回の論文の趣旨は、転移性悪性黒色腫患者において、末梢血中の PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞にも変異抗原特異的 T 細胞が存在することを確認し、その T 細胞から変異抗原特異的 TCR 導入 T 細胞を作製したということである。

著者らは、まず患者の腫瘍組織から変異遺伝子を解析・同定し、この変異遺伝子をつなげた tandem minigene (TMG) を作製することで、効率的に変異抗原特異的 T 細胞の検索を行った。実際には、TMG もしくは個別の変異抗原遺伝子を導入した樹状細胞と共培養した際に、活性化する CD8⁺ T 細胞を変異抗原特異的 T 細胞として同定した。結果として、4 患者検体中の 3 検体で末梢血 CD8⁺ T 細胞中に変異抗原特異的 T 細胞が確認され、それらは PD-1⁺ 細胞中のみに存在した。さらに、著者らは、同定した変異抗原特異

的 T 細胞に最も優位に発現する TCR 遺伝子を用いて TCR 導入 T 細胞を作製し、それらが変異抗原に反応することを確認した。

また、TIL 療法奏効患者の治療前検体を用いて、TIL と末梢血中の PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞の TCR レパートリーを比較し、それらが類似していることも確認した。故に、末梢血中の PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞は実際に TIL 療法に有用な変異抗原特異的 T 細胞を知る手段として有用であると考えられた。

末梢血から抽出した T 細胞を用いて変異抗原特異的 TCR 導入 T 細胞を作成できるということは、悪性黒色腫治療において、低侵襲的な TIL 療法の発展・開発に役立つ可能性があり、今後の展開が期待される。

Gros A, et al: Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. *Nat Med* 22: 433-438, 2016

(慶應義塾大学 入来 景悟)