

文献紹介

がんに対する養子免疫療法の成否は幹細胞様 CD8 陽性 T 細胞によって決められる

腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)を体外で拡大培養して輸注する養子免疫療法(adoptive cell therapy: ACT)は、メラノーマをはじめとする一部のがん種において開発された長期持続性の抗腫瘍効果を導きうる治療である。TIL-ACT の特徴は DNA 変異由来のネオ抗原や分化抗原などを含む複数の腫瘍抗原を標的とするポリクローナルな T 細胞集団を輸注することにあるが、その中で治療効果に影響を及ぼす TIL サブセットはよくわかっていなかった。本研究では、免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法の治療歴がないステージ IV のメラノーマ患者の腫瘍から培養調製した(輸注前の)TIL を CyTOF と呼ばれるマルチパラメーター細胞解析で調べ、輸注後に腫瘍が縮小(完全奏効)したグループと増悪したグループにおいて、TIL 中に存在する細胞に違いがあるかを調べている。その結果、輸注した CD8 陽性 T 細胞の中で CD39 陰性 CD69 陰性のメモリー型細胞の数が、腫瘍縮小効果および生存期間と相関することが明らかになった。また、最終分化した CD39 陽性あるいは CD39 陽性 CD69 陽性の状態の TIL は輸注後の持続性が低いことも示された。さら

に、多くのネオ抗原反応性 TIL は分化した CD39 陽性状態である一方で、奏効群では CD39 陰性のネオ抗原特異的 TIL 細胞集団が保持されていることがわかり、非奏効群においてはそれが欠けていた。最後に、マウスを用いた系で、腫瘍反応性の(CD39 陰性 CD69 陰性)幹細胞様 TIL の、*in vivo*での自己複製、拡大、持続性、および優れた抗腫瘍反応を確認している。これらのデータは、TIL-ACT の効果に寄与する TIL サブセットは抗腫瘍反応性が強化された(最終分化した)TIL サブセットとは異なることを示唆している。

本研究では、培養調製した TIL の高次元解析によって、抗原に反応し自己再生を繰り返す能力を持った CD8 陽性 T 細胞を用意できるかどうか TIL-ACT の転帰を決めるという可能性が示された。

Krishna S, et al: Stem-like CD8 T cells mediate response of adoptive cell immunotherapy against human cancer. *Science* **370**:1328-1334, 2020

(慶應義塾大学 平井 郁子)