132 一細胞解析を応用した新規T細胞の機能と誘導法の探索

筑波大学 医学医療系 血液内科　　安部　佳亮

【目的】濾胞性リンパ腫は2番目に頻度の高い亜型で、病理学的に多くの腫瘍微小環境細胞が含まれることが特徴的である。臨床的には、高頻度で再発が起こり治療に難渋する。近年、腫瘍浸潤T細胞の割合が高い症例において、早期再発の割合が低いことが示されたが（Tobin et al, Journal of Clinical Oncology. 2019）、どういった特徴を持つT細胞がより直接的な影響力を有しているのかは理解されておらず、一細胞レベルでの詳細な解析と大規模な臨床コホートを用いた臨床的解析が必要とされていた。そこで本研究では、複数のオミクス解析技術、空間解析技術に機能解析を組み合わせることで、濾胞性リンパ腫に特異的な腫瘍浸潤T細胞の生物学的・臨床的役割とそれらを誘導する微小環境について明らかにし、病態の理解や治療標的の探索に繋げることを目的とした。

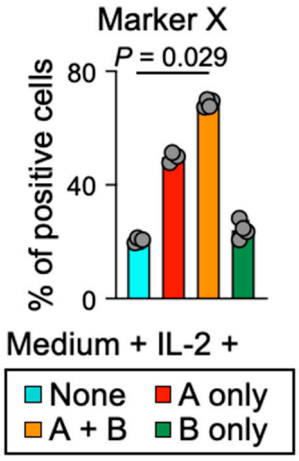
【方法】シングルセルRNAシーケンスによる腫瘍浸潤T細胞の解析、ヒトサンプルを用いた生物学的特性についての実験、多重免疫染色・空間解析の多数例への適応、さらには複数例でのシングルセル空間遺伝子発現解析を実施した。また、機能アッセイ、細胞誘導アッセイを実施した。

【結果・考察】濾胞性リンパ腫に特異的に増加しており、正常リンパ節あるいは他のがん種と比べても高い頻度と特徴的な遺伝子発現パターンを示すT細胞集団を複数同定した。これらの細胞は、濾胞性腫瘍構造との関係において特異的な空間分布パターンを示し、さらにその分布パターンを形成するケモカインシグナリングの存在と機構についても明らかとなった。これらの細胞サブセットは生物学的に抗リンパ腫活性を有し、濾胞性リンパ腫の微小環境においてユニークな免疫学的生態系を築いていることが強く示唆された。これらの細胞の腫瘍における割合は予後良好に関連していた。さらに、それらの遺伝子発現データを元に行われた上流因子の推定解析により、細胞のフェノタイプを誘導するサイトカインの組み合わせを同定した（下図）。

今回見出したT細胞集団は非常にユニークな遺伝子発現的、空間的、機能的、そして臨床的なプロファイルを有していた。濾胞性リンパ腫の病態（特に、臨床像とも関連が想定される腫瘍微小環境における細胞・免疫生態系）の理解に大いに役立つ知見であり、濾胞性リンパ腫の予後層別化を改善する可能性があり、さらにはT細胞を応用した免疫療法の効果を改善させる可能性がある。今回の知見が濾胞性リンパ腫の更なる病態理解の向上と今後の臨床的マネジメントを飛躍させる一助となることが期待される。

【発表】

1）　2024年6月　欧州血液学会　口演発表
2）　2024年10月　日本血液学会　口演発表
3）　2024年12月　米国血液学会　口演発表



細胞表現系誘導アッセイの一例。細胞特異的マーカーの発現をサイトカインの組み合わせごとに観察。