

転移性脳腫瘍がん微小環境に存在する腫瘍関連 B 細胞の抽出による腫瘍特異モノクローナル抗体の開発

愛知県がんセンター 病院

脳神経外科部 部長 大野真佐輔

愛知県がんセンター 病院

脳神経外科部 医長 灰本章一

1. 研究の背景・目的

近年、がん治療における予後不良因子である転移性脳腫瘍が増加傾向にある¹。転移性脳腫瘍の治療成績向上のためには、従来の治療法に代わる新規治療法の開発が強く求められている。がん微小環境内には、腫瘍関連 B 細胞 (TAB) が存在し、腫瘍抗原を認識して抗腫瘍効果に関与していると考えられている。TAB は、がん免疫療法における新たな標的として注目されている²⁻⁴。本研究は、消化器癌転移性脳腫瘍組織内の TAB を同定・抽出し、腫瘍特異的モノクローナル抗体の作成を目的とした。これにより、転移性脳腫瘍に対する新規免疫療法の開発に寄与することを目指した。

2. 研究の対象ならびに方法

本研究は、当院で治療を受けた消化器癌転移性脳腫瘍患者の手術検体を用いて行った。検体の使用に際しては、当院の倫理委員会の承認を得た。13 例の検体に対して TAB の局在を詳細に解析するため、多重免疫染色を行った。次に、全スライドイメージング用のオープンソースのデジタル病理画像解析ソフトウェア QuPath を用いて、腫瘍組織内の TAB を同定し、臨床データと統合し量的および空間的に解析した。今後、フローサイトメトリーを用いて TAB を単離し、Ecobody 法により TAB 由来の抗体の取得を試みる予定である。

3. 研究結果

消化器癌転移性脳腫瘍内において、TAB は主に腫瘍の間質や腫瘍に接する髄膜の血管周囲腔に集積し、三次リンパ構造 (TLS) 様構造を形成していることを見出した (図 1)。また、TAB の数が多い患者ほど、脳転移後の生存期間が有意に長いことが明らかになった (図 2)。

さらに、TAB 以外のリンパ球サブセットについても数量的・空間的解析を行い、TAB との関連性を検討した。特に CD103+CD8 陽性 T 細胞と TAB の空間的な近接性が、良好な予後と関連していると推定された。

4. 考察

本研究により、消化器癌転移性脳腫瘍内に TAB が存在し、TLS 様構造を形成していることが明らかになった。また、TAB の数と脳転移後の予後との関連性を見出した。これらの結果は、TAB が転移性脳腫瘍の病態形成に重要な役割を果たしていること、そして TAB を標的とした新規免疫療法の開発が有望であることを示唆している。本研究で得られた知見は、転移性脳腫瘍に対する新規免疫療法の開発に大きく貢献すると期待される。今後は、TAB の単離と TAB 由来の抗体の取得を進め、得られた抗体の解析を行う。さらに、動物モデルを用いた前臨床試験を行い、臨床応用への道筋をつけていきたい。

5. 文献

- (1) Barnholtz-Sloan, J. S. ; Sloan, A. E. ; Davis, F. G. ; Vignea, F. D. ; Lai, P. ; Sawaya, R. E. : Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *JCO*, 22 (14), 2865-2872. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.149>. **2004**
- (2) Kroeger, D. R. ; Milne, K. ; Nelson, B. H. : Tumor-Infiltrating Plasma Cells Are Associated with Tertiary Lymphoid Structures, Cytolytic T-Cell Responses, and Superior Prognosis in Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, 22 (12), 3005-3015. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2762>. **2016**
- (3) Nielsen, J. S. ; Sahota, R. A. ; Milne, K. ; Kost, S. E. ; Nessler, N. J. ; Watson, P. H. ; Nelson, B. H. : CD20+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes Have an Atypical CD27-Memory Phenotype and Together with CD8+ T Cells Promote Favorable Prognosis in Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, 18 (12), 3281-3292. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0234>. **2012**
- (4) Laumont, C. M. ; Nelson, B. H. : B Cells in the Tumor Microenvironment: Multi-Faceted Organizers, Regulators, and Effectors of Anti-Tumor Immunity. *Cancer Cell*, 41 (3), 466-489. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.017>. **2023**

6. 研究発表

① 転移性脳腫瘍における腫瘍免疫微小環境について

野平翔太, 大野真佐輔, 齋藤竜太, 本村和也, 大岡史治, 灰本章一

第41回日本脳腫瘍学会学術集会 2023年12月3日

② 転移性脳腫瘍における癌免疫微小環境の解析

大野真佐輔, 藤田貢, 松下博和, 長坂暢, 山下公大, 倉光俊一郎, 野平翔太, 灰本章一, 齋藤竜太

第41回日本脳腫瘍学会学術集会 2023年12月3日

③ 肺がん転移性脳腫瘍における三次リンパ構造と臨床的予後の関連性

野平翔太, 大野真佐輔, 藤田貢, 松下博和, 齋藤竜太

第27回日本バイオ治療法学会学術集会 2023年12月2日

④ 消化器癌の脳転移における三次リンパ構造およびがん免疫微小環境の解析

大野真佐輔

第27回日本バイオ治療法学会学術集会 2023年12月2日

⑤ 消化器癌の転移性脳腫瘍における三次リンパ構造の解析

大野真佐輔, 灰本章一, 倉光俊一郎, 長坂暢, 山下公大, 藤田貢

第82回日本癌学会学術総会 2023年9月23日

⑥ 消化器癌の脳転移におけるがん免疫微小環境の解析

大野真佐輔, 野平翔太, 灰本章一, 倉光俊一郎, 長坂暢, 山下公大, 松下博和, 藤田貢, 齋藤竜太

第23回日本分子脳神経外科学会 2023年8月24日

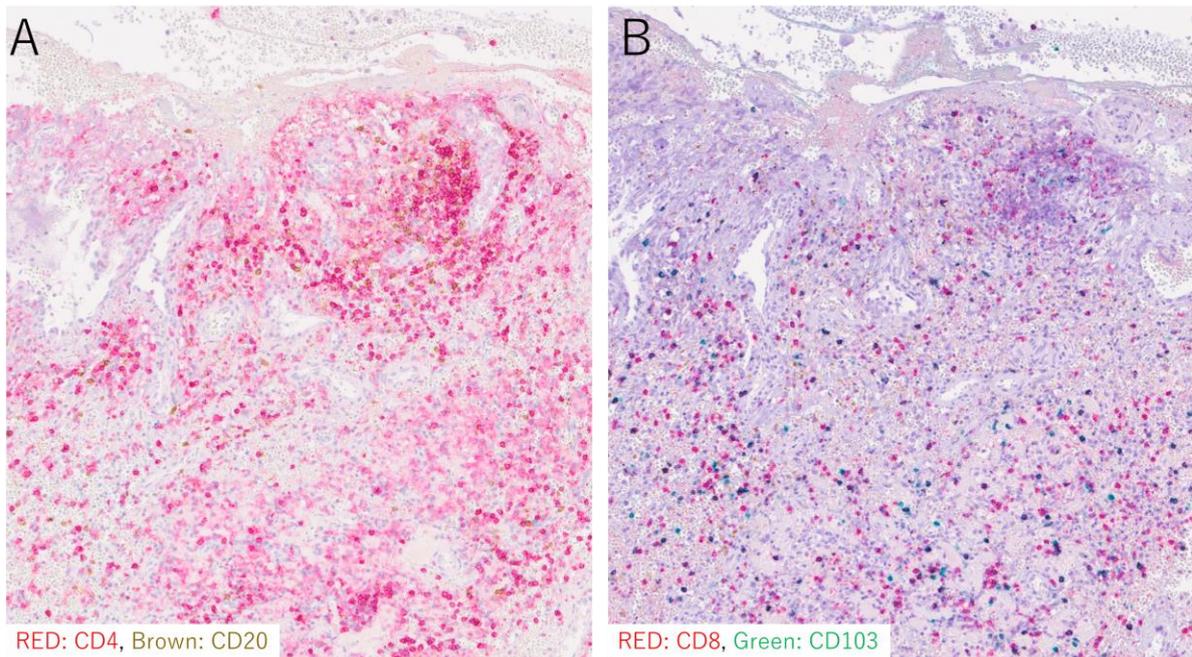


図1：消化器癌転移性脳腫瘍における各種免疫細胞サブセットの染色の代表例。摘出されたパラフィン包埋検体の連続切片は免疫染色により免疫細胞サブセット毎に検出された。A；髄膜に接する腫瘍辺縁に三次リンパ構造（TLS）様構造を認める。赤はCD4、茶はCD20。B；連続切片にてCD8、CD103抗原を染色する。赤はCD8、緑はCD103。TLS様構造から離れて、腫瘍上皮内への侵入を認める。

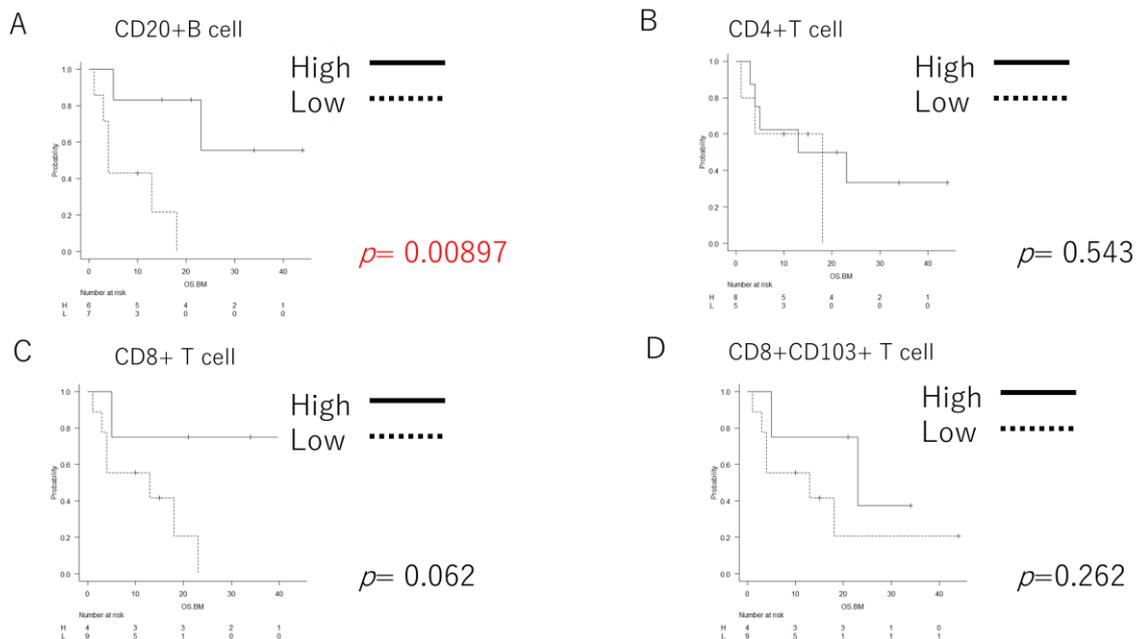


図2：消化器癌転移性脳腫瘍における各種免疫細胞サブセットの細胞数と脳転移診断後の生存期間。各種免疫細胞のサブセットは腫瘍内の細胞数により二群に分けられ、脳転移診断後の生存期間を評価した。CD20+B細胞の細胞数は有意に脳転移診断後の生存期間と関連する。A；CD20+B細胞、B；CD4+T細胞、C；CD8+T細胞、D；CD8+CD103+T細胞