

論文内容要旨

The ratio of CD8+lymphocytes to tumor-infiltrating suppressive FOXP3+effector regulatory T cells is associated with treatment response in invasive breast cancer

(浸潤性乳癌の腫瘍浸潤リンパ球における CD8/FOXP3 陽性 effector 型制御性 T 細胞比は治療効果に関連する)

Discover Oncology,13(27),2022.

主指導教員：岡田 守人 教授
(原爆放射線医学研究所 腫瘍外科)

副指導教員：永田 靖 教授
(医系科学研究科 放射線腫瘍学)

副指導教員：角舎 学行 講師
(原爆放射線医学研究所 腫瘍外科)

郷田 紀子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

私は、浸潤性乳癌における腫瘍に浸潤するリンパ球 (Tumor infiltrating lymphocyte; TIL) の成分を解析する研究を行いました。TIL の成分の中には、がん免疫を促進する代表的な CD8+T リンパ球の他に、がんが自己を攻撃されないよう免疫寛容を起こすことが知られており、その代表として知られているのが制御性 T 細胞(Treg)です。様々な癌の TIL の意義を評価する目的で Treg と CD8+TIL の比をマーカーとする研究も多く認められます(主論文 introduction 参照)。Treg は「FOXP3+で免疫抑制作用を持つ T 細胞」という概念から、近年になり免疫抑制作用を持つ成分(effector Treg; eTreg)と持たない成分(naïve Treg, non Treg)から構成されていることが明らかになっています。乳癌の TIL において Treg が以前から注目されておりましたが、上記の Treg の分画まで明らかにした研究はありませんでした。そこで私と共著者らは、浸潤性乳癌における Treg の分画を明らかにするとともに、pure に免疫抑制作用を司る eTreg と、がん免疫促進作用を司る CD8+TIL のバランスを評価しその意義を解明することを目的としました。本研究は本学の倫理委員会で承認され、同意を得た 84 人の浸潤性乳癌患者から乳癌の手術検体や術前化学療法前に行った生検検体から TIL を抽出し、フローサイトメトリーによって、FOXP3+TIL の中から Treg 分画と CD8+リンパ球を同定し両者の比を算出するとともに患者の臨床病理学的因子(乳癌の代表的なサブタイプ; ER+, HER2+, triple negative(TN)、および H,E 染色における病理組織標本での TIL 評価(Lymphocyte predominant breast cancer; LPBC)等を含む)、術前化学療法の治療効果(化学療法によって手術前に浸潤病巣が消失する病病理学的完全寛解; pCR の確率)との関連を検討いたしました。その結果、全患者の CD8/eTreg 比の中央値は 7.86 (IQR : 4.08–12.80) でした。リンパ球増殖抑制試験の結果、eTreg と共培養させたリンパ球の増殖は他の分画と共培養させたリンパ球と比較して有意に抑制されていました (増殖率 ; 対照 : 89.3%、+ naïve Treg : 64.2%、+ non Treg : 78.2% vs eTreg 1.93%; all P <0.05)。臨床病理学的特徴との関連を解析したところ、CD8+TIL は、HER2 と LPBC と有意に相関していました。(HER2- : 113.0% [IQR : 83.8–131.0%] vs HER2+ 130.5% [IQR : 93.3–192.8%], P <0.05) (non LPBC : 155% [IQR : 92.0–213.5%] vs LPBC : 110.0% [IQR : 86.0–128.8%], P <0.05)。一方で Treg 分画のみでは有意に相関する因子を認めないことが分かりました。

続いて、術前化学療法を受けた 39 症例の検討を行ったところ、CD8+/eTreg 比が高い患者は高い pCR 率 (CD8+/eTreg 比 high group: 91.7% vs low group 33.3%, P <0.05) を認め、CD8/eTreg 比は pCR の独立した予測因子でした (オッズ比: 18.7 (CI: 1.25–279) P <0.05)。乳癌における術前化学療法の pCR は HER2 タイプ、TN タイプ、および LPBC が有意な関連因子(上記の症例は pCR になりやすい)ことが従来から分かっていますので、我々は、サブタイプ別に CD8/eTreg 比を検討したところ、CD8/eTreg 比が高い TN タイプの症例は CD8/FOXP3 比が低い症例と比較して有意に高い pCR 率を示しました (39.6% vs 13.3%, P <0.05)。従いまして我々の研究結果から、浸潤性乳癌の TIL における CD8/eTreg 比を明らかにしたとともに、同マーカーは術前化学療法の治療効果に関わっており、特に高い CD8/eTreg 比は TN タイプの non LPBC 症例における pCR 率を高めると結論付けられました。