

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	郷田 紀子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
<p>論文題目 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）</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	大段 秀樹	印
審査委員	教授	保田 朋波流	
審査委員	准教授	岡本 渉	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>乳癌において浸潤性乳癌における腫瘍に浸潤するリンパ球（Tumor infiltrating lymphocyte; TILs）は、その「量」と「成分」の両者やともに術前化学療法（Neoadjuvant chemotherapy; NAC）の治療効果や予後に関わっている重要なファクターとして知られている。TILs の成分の中には、癌免疫を促進する代表的な CD8+細胞傷害性 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で癌免疫抑制に働く代表として知られているのが制御性 T 細胞(Treg)である。これまで乳癌 TIL の意義を評価する目的で患者の癌免疫のバランスのステータスの指標として CD8/FOXP3 ratio をマーカーとする研究が認められていた。</p> <p>Treg は「FOXP3+で免疫抑制作用を持つ T 細胞」という概念から、さらに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となっている。乳癌の TILs において Treg が以前から注目されていたが、Treg の分画やその意義についてはまだ知られていなかった。本研究では、①浸潤性乳癌における Treg の分画を明らかにする、②Treg 分画と臨床病理学的因子との関連を検討する、および③CD8/eTreg ratio と NAC の治療効果との関連を検討することを目的とされた。</p> <p>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乳癌 TILs が抽出され、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、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理学的完全寛解;pCR の割合)との関連が検討された。</p> <p>その結果、乳癌 TILs の eTreg, non Treg は症例ごとに多様性が認められた。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率は他の Treg 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、Treg 分画は乳癌の臨床病理学的因子に偏ることない多様性を持つことが明らかにされた。</p> <p>続いて、術前化学療法を受けた 39 症例の検討を行われ、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、多変量解析において CD8/eTreg 比は pCR の独立した予測因子であることが示された（オッズ比：18.7 (CI:1.25–279) P <0.05）。</p>			

本研究の結論として、浸潤性乳癌の TILs における Treg 分画の割合には多様性があることが示され、CD8/eTreg ratio は術前化学療法の治療効果と関連し、特に高い CD8/eTreg 比は pCR 率を高精度に予測できることが示唆された。

本研究は、乳癌 TILs において FOXP3⁺ として一括で認識されてきた Treg を、機能的に異なる Treg 分画に細分化し、それらの割合や臨床病理学的特徴の多様性を明らかにした。さらに先行研究で多く用いられている「CD8/FOXP3 ratio」を基に、FOXP3⁺ TILs の中で真に免疫抑制作用を司る eTreg のみを採用した「CD8/eTreg ratio」を新たに提唱し、精度の高い pCR 予測マーカーであることが明らかにした。これらの成果は、臨床応用に繋がることが期待される基礎研究として高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が 郷田 紀子 に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。