

論 文 内 容 要 旨

¹⁸F-fluorodeoxyglucose Positron Emission
Tomography/Computed Tomography Predicts Tumor
Immune Microenvironment Function in Early Triple-
negative Breast Cancer

(PET-CT は早期トリプルネガティブ乳癌の腫瘍免疫微小環境の
機能性を予測する)

Anticancer Research, in press.

主指導教員：岡田 守人教授
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

副指導教員：有廣 光司教授
(広島大学病院 病理診断学)

副指導教員：角舎 学行准教授
(広島大学病院 乳腺外科)

木村 優里

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】乳癌は腫瘍細胞と腫瘍免疫微小環境(TIME; tumor immune microenvironment)から構成されており、乳癌と免疫環境は相互に複雑に関わっている。近年の研究において、TIMEの主要な構成要素の一つである腫瘍浸潤リンパ球(TILs; tumor infiltrating lymphocytes)は乳癌の予後および乳癌薬物療法の治療効果を反映する因子であることが報告されている。特にTILsはトリプルネガティブ乳癌(TNBC; triple negative breast cancer)において発現が高く、術前化学療法における病理学的完全奏効(pCR; pathological complete response)を予測するバイオマーカーとして報告されている。TILsには細胞傷害性Tリンパ球(CTL; cytotoxic T lymphocytes)などの免疫機能を有する機能性TILsの他に、腫瘍免疫を負に制御し、免疫系の恒常性の維持に働く制御性T細胞(T-reg; regulatory T cell)、腫瘍に対して機能を有しないbystanderリンパ球などがある。FDG PET/CT(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography /computed tomography)は糖代謝による生理的・生化学的機能情報を視覚的に得ることができる画像検査であり、胃癌や肺癌などでFDG PET/CTで得られるSUVmax値とTIMEの関連が報告されつつある。今回我々は、FDG PET/CTにおけるFDGの取り込みは、TNBCにおける腫瘍細胞の生物学的因子だけでなく、TIMEの免疫学的機能性を反映していると仮定し、TIMEの機能的TILsとSUVmax値との相関、およびpCRとの関連について検討した。

【目的】本研究では、早期TNBCにおいて、TIMEの詳細な分画を評価し、代謝パラメーターであるSUVmax値や治療効果を示すpCRとの関連性を解明することで、FDG PET/CTがTNBCにおけるTIMEの免疫情報を反映しているか検証することを目的とした。

【方法】術前化学療法前にFDG PET/CTを施行した早期TNBC 54症例を対象とした。治療前針生検の生検標本で病理学的評価、TILs評価を行い、治療効果は手術後標本で評価を行った。針生検標本において、CD8、FOXP3(forkhead box P3)、PD-1(programmed cell death-1)、PD-L1(programmed cell death-ligand 1)の免疫組織化学染色を行い、それぞれの発現状態を評価した。TILsを含む免疫学的因子とSUVmaxおよびpCRとの関連を検討した。

【結果】15例(27.8%)においてTILs高発現を認め、17例(31.5%)にpCRが得られた。SUVmax値の中央値は7.0であった。SUVmaxは、腫瘍径、Ki67値、CD8/FOXP3比と有意に相関していた。多重回帰分析においてSUVmax値との関連を検討したところ、腫瘍径、CD8/FOXP3比が有意な因子となった。続いて術前化学療法の治療効果とTIMEの関係を検討したところ、TILs高発現、CD8/FOXP3比高値、PD-1発現、PD-L1発現が有意にpCRと関連していた。多重回帰分析にてpCRとの関連を検討したところ、CD8/FOXP3比が独立したpCR予測因子であった。

【考察】本研究では、FDG PET/CTにより得られるSUVmax値がTIMEの因子の一つであるCD8/FOXP3比と関連しており、TIMEの機能性と関連していることが示された。TNBCにおいて、腫瘍因子を調整した上でFDG PET/CTとTIMEの代謝活性の関係を考察した報告は他になく、新たな知見が得られた。TIMEにおいて、CD8陽性T細胞、いわゆるCTLは腫瘍に対して攻撃的に働き、FOXP3が特異的に発現するT-regは抗腫瘍免疫に対して抑制的に働くよう

に、逆性的な作用を持つため、CD8/FOXP3 比は術前化学療法の治療効果予測、予後予測におけるバイオマーカーと考えられている。本研究でも同様に CD8/FOXP3 比は pCR と有意に関連があることが示されており、CD8/FOXP3 比は TIME の重要な因子の一つである。SUVmax と TILs の関係は TIME におけるグルコース代謝によって説明可能である。TIME において腫瘍細胞と活性化した免疫細胞はグルコース獲得のための代謝競争によるエネルギーバランスが成立している。FDG PET/CT はグルコースの代謝状態を可視化することができる画像検査であり、活性化した TILs、腫瘍免疫細胞を検出することが期待できる。以前の報告では SUVmax 値は腫瘍径、核グレード、Ki-67 値といった臨床病理学的腫瘍因子との関連が示されていたが、本研究では FDG の取り込みに影響を与える腫瘍因子の影響を調整した上で、TIME と SUVmax の関連を示したことに重要な意義があると考ええる。

【結論】 FDG PET/CT により得られる SUVmax 値は、早期 TNBC における CD8/FOXP3 比を反映していた。本研究により、FDG PET/CT が TIME における免疫学的な機能性を反映しており、TNBC における術前化学療法の治療効果を予測するのに役立つ可能性が示唆された。