

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	木村 優里
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目			
¹⁸ F-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)			
論文審査担当者			
主査	教授 栗井 和夫	印	
審査委員	教授 檜井 孝夫		
審査委員	准教授 村上 祐司		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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、腫瘍間質に浸潤している腫瘍浸潤リンパ球 (TILs: tumor infiltrating lymphocytes) は TIME の大部分を占めている。</p> <p>TILs は特に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、TILs が豊富な乳癌は術前化学療法における病理学的完全奏効 (pCR; pathological complete response) 率が高く、Disease-Free Survival、Overall Survival が良好であることが示されている。以上から、TILs 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バイオマーカーとして報告されている。</p> <p>TILs には腫瘍周囲で腫瘍免疫機能を獲得し、抗腫瘍免疫に関与している TILs (Functional TILs) と、免疫機能を有さず、抗腫瘍免疫に関与していない TILs (Bystander TILs) がある。Functional TILs の中には、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL; cytotoxic T lymphocytes) と称され、抗腫瘍免疫に関与している CD8 陽性 T 細胞、免疫細胞の活性化を制御することで免疫応答を抑制する FOXP3 (forkhead box P3) 陽性 T 細胞、T 細胞の疲弊化を促進し、抑制性の免疫チェックポイント受容体である PD-1 (programmed cell death-1)、そのリガンドである PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) などがあり、相互の働きのバランスで腫瘍微小環境は成り立っている。さらに、TIME において、CD8 陽性 T 細胞は腫瘍に対して攻撃的に働き、FOXP3 陽性 T 細胞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 ratio は、効率的に抗腫瘍免疫の働きを示すことができるバイオマーカーとして注目されている。</p> <p>活性化した免疫細胞にもエネルギー代謝が存在し、活性化が進むにつれてより多くのエネルギーを必要とする。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おり、腫瘍の増殖や抗腫瘍免疫応答にも大きく関与している。FDG PET/CT (¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography /computed tomography) 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 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、今回彼らは、SUVmax が腫瘍微小環境を構成する TILs とも有意に関連している可能性を見出した。</p> <p>以上から、PET/CT の FDG 取り込みは腫瘍細胞のバイオロジーだけでなく、腫瘍免疫</p>			

応答を反映しているのではないかという仮説のもとに、SUVmax と関連する腫瘍微小環境の免疫学的特徴は何か？という Research Question に至った。

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 と関連する腫瘍微小環境因子を検討すること、また、術前化学療法の治療効果を示す pCR と関連する腫瘍微小環境因子を検討することを目的とされた。

本研究は術前化学療法前に PET/CT を施行した早期 TNBC 54 症例を対象とした。針生検標本において、CD8、FOXP3、PD-1、PD-L1 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 を含む腫瘍微小環境因子と SUVmax および pCR との関連が検討された。

結果として、SUVmax は、腫瘍径、Ki67 値、CD8/FOXP3 ratio と有意に相関していた。多重回帰分析において SUVmax との関連を検討したところ、腫瘍径、CD8/FOXP3 ratio 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 ratio 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 ratio が独立した pCR 予測因子であった。

本研究の結論として PET/CT により得られる SUVmax は、早期 TNBC における CD8/FOXP3 ratio を反映していた。また、CD8/FOXP3 ratio は独立した pCR 予測因子であることが示された。PET/CT が TIME における腫瘍免疫応答を反映している可能性が示唆された。

本研究は TNBC における腫瘍微小環境の詳細な分画を評価し、腫瘍代謝の観点から PET/CT を用いて腫瘍免疫応答の働きを明らかにした。これらの成果は、今後腫瘍微小環境因子も見当した上での PET/CT を用いた治療効果予測への臨床応用につながる事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 木村 優里 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。