

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	田村 陽介
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Association of Hepatobiliary Phase of Gadoteric-Acid-Enhanced MRI Imaging with Immune Microenvironment and Response to Atezolizumab Plus Bevacizumab Treatment (Gd-EOB-DTPA enhanced MRI 画像の肝細胞相における免疫微小環境と Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法との関連)			
論文審査担当者			
主査	教授	栗井 和夫	印
審査委員	教授	伊藤 公訓	
審査委員	講師	谷 千尋	
〔論文審査の結果の要旨〕 肝細胞癌 (HCC) は組織学的分化度が低く, 腫瘍進行性の高い proliferation クラスと組織学的分化度が高く腫瘍進行性の低い non-proliferation クラスという大きく 2 つに分けられることが知られている. HCC においては, 以前よりトランスクリプトームの発現パターンによる分子サブクラスの研究が広く行われてきた. 代表的なものとして Hoshida 分類, Chiang 分類が挙げられる. Chiang CTNNB1 クラスあるいは Hoshida S3 クラスは non-proliferation クラスに属し, CTNNB1 変異の頻度と Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路の活性化を特徴とし, 免疫浸潤の少ない免疫排除型の表現型を示すことが知られている. また, 我々のグループが報告した Fujita 分類も含め, 近年では免疫微小環境にフォーカスした分子サブクラスの報告も散見される. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI (EOB-MRI) の肝細胞相で高信号を示す HCC では CTNNB1 の変異, および Wnt/ β カテニン経路の活性化を伴うことが多く, 免疫微小環境の cold と関係することから EOB-MRI は HCC の免疫微小環境を予測するサロゲートマーカーとして注目されている. しかし, HCC では免疫 cold が約 80% と考えられているが, EOB-MRI で高信号な HCC は約 10% しか存在しない. すなわち, 非高信号の HCC の中には免疫 cold と hot な HCC が混在している可能性がある. さらに EOB-MRI の肝細胞相での高信号を呈する HCC は抗 PD-1/PD-L1 単剤療法の効果が乏しいとの報告があるが, 現在切除不能進行 HCC の第一選択である Atezolizumab (抗 PD-L1 抗体) +Bevacizumab (抗 VEGF 抗体) 併用療法 (Atezo/Bev) における奏効性との関連については報告がない. EOB-MRI の肝細胞相での信号強度の段階的な違いが HCC の分子サブタイプ, 免疫微小環境および Atezo/Bev 併用療法の反応性に与える影響について検討した. EOB-MRI での腫瘍と非腫瘍の信号強度の比を RIR (relative intensity ratio), 造影前の RIR (RIRpre) と肝細胞相の RIR (RIRpost) の比 (RIRpost/RIRpre) を RER (relative enhancement ratio) と定義し, RIRpost および RER を高群 (上位 25%), 中間群 (中間 50%), 低群 (下位 25%) の 3 群に分け, 以下の解析①②を行なった. ① 2009 年から 2012 年に間に当院で肝切除を行い, 国際癌ゲノムコンソーシアム (ICGC) で全ゲノムシーケンスおよび RNAseq を行なった 65 例の HCC			

(cohort1)を対象に、EOB のトランスポーターである OATP1B1/3 の発現、免疫微小環境に関連する分子サブタイプ (Hoshida 分類, Chiang 分類, Fujita 分類), および CTNNB1 の体細胞変異と EOB-MRI の信号強度との関連について解析した.

②2020 年から 2022 年の間に当院で Atezo/Bev 併用療法を行なった HCC 患者 60 例 (cohort2) を対象に RECIST の無増悪生存期間 (PFS) は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、サブグループ間の差は log-rank 検定を用いて評価した.

OATP1B の発現量と EOB-MRI による取り込みは正の相関を示した. OATP1B1/3 の発現は Chiang CTNNB1 クラス, Fujita WNT クラスおよび Hoshida S3 クラスでアップレギュレートされた. RER は CTNNB1 または Wnt/ β -カテニン経路に変異がある群で有意に高かった (それぞれ $p = 0.0010$ および 0.0363). CTNNB1 または Wnt/ β カテニン経路に変異を有する分布は, RER では低値群から高値群へ段階的に増加した ($p=0.0024, 0.0156$). RIRpost は Chiang CTNNB1 クラスと Hoshida S3 クラスで有意に高値だった. Chiang CTNNB1 クラスの頻度は, RIRpost 中間/低群よりも RIRpost 高群で有意に高かった ($p=0.0208$). proliferation クラスの割合は, RIRpost で高群から低群へと段階的に増加した ($p=0.0250$). Chiang CTNNB1 クラス割合は, RER で高群から低群へと段階的に減少した ($p=0.043$). Fujita 分類の TAM (腫瘍関連マクロファージ) スコアは RIRpost 高群で RIRpost 中間群または RIRpost 低群より有意に高かった ($p=0.0321, 0.0332$). Treg (制御性 T 細胞) スコアは, RIRpost 高群よりも RIRpost 低群で有意に高かった ($p=0.0287$). TAM クラスは RIRpost 高群から RIRpost 低群へと段階的に減少した ($p=0.0482$). GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) の結果から, EOB-MRI の肝細胞相で高信号になるにつれて血管新生経路が活性化しており, VEGFR2 遺伝子の発現量も亢進していた.

Atezo/Bev 併用療法を行なった HCC 患者の PFS は EOB-MRI の信号強度によるに差は認められなかった. EOB-MRI 肝細胞相で高信号の腫瘍で Atezo/Bev が奏効した症例や EOB-MRI 肝細胞相で低信号を呈する腫瘍で Atezo/Bev に反応しなかった症例も存在した.

RER は CTNNB1 変異の予測には優れている一方で RIRpost は分子サブクラスや免疫微小環境の予測に優れていた. 低信号 HCC も均一な集団ではなく信号強度がより等信号に近いものから信号強度が低くなるにつれて, 免疫微小環境は段階的に変化することが明らかとなった. EOB-MRI の信号強度は分子サブタイプ, 免疫微小環境を予測する代替マーカーとなり得る可能性がある. EOB-MRI の信号強度の違いで Atezo/Bev の治療効果を予測することはできなかったが, その理由としては低信号の HCC は免疫 hot で Atezolizumab が効果的であるが, 高信号の HCC は VEGFR2 の発現が亢進しており Bevacizumab が効果的である可能性が考えられた. この結果は EOB-MRI の信号強度によらず Atezo/Bev で治療効果を得る可能性が示唆された.

以上の結果から, 本論文は Gd-EOB-DTPA enhanced MRI 画像の肝細胞相における免疫微小環境と Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法との関連を明らかにした点が高く評価される. よって審査委員会委員全員は, 本論文が田村 陽介に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた.