

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	玉理 太覚
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 Investigating the Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes as Predictors of Lymph Node Metastasis in Deep Submucosal Invasive Colorectal Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study (粘膜下層深部浸潤大腸癌におけるリンパ節転移の予測因子としての腫瘍浸潤リンパ球の役割の検討：後方視的横断研究)			
論文審査担当者			
主査	教授	大毛 宏喜	印
審査委員	教授	有廣 光司	
審査委員	教授	岡本 渉	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>大腸癌の腫瘍微小環境中の腫瘍浸潤 T 細胞 (Tumor infiltrating lymphocytes: TILs) は重要な役割を果たしている。TILs のサブタイプが明らかにされており、様々な癌種の予後と関連している。肺癌では CD4+T 細胞と CD8+T 細胞が多いと予後良好であり、乳癌では Foxp3+T 細胞が腫瘍の浸潤と転移を促進するなどが報告されている。大腸癌に関しても TILs と予後との関連が報告されているが、それらは主に進行大腸癌 (AD) に焦点を当てたものであり、早期大腸癌に焦点を当てた報告はない。大腸癌治療ガイドライン 2016 年版によると、早期大腸癌は粘膜内癌 (IM) と粘膜下層浸潤癌 (SM) に分類される。SM はさらに粘膜下層軽度浸潤癌 (T1a) そして粘膜下層高度浸潤癌 (T1b) に分類され、IM と T1a は内視鏡治療適応である。T1b はリンパ節転移リスクがそれらと比較して高く、基本的には外科手術の適応であるが、近年内視鏡治療の適応拡大が議論されている。組織学的一括切除された場合に、リンパ節転移率が非常に低い条件がわかっているが、それらは病理組織学的検討によるものであり、腫瘍微小環境からリンパ節転移リスクを検討した報告はない。また、大腸癌の浸潤度による腫瘍微小環境中の TILs の変化を検討した報告はない。</p> <p>今回、大腸癌の浸潤度に応じた TILs の表現型と腫瘍内での局在を明らかにし、続いて T1b におけるリンパ節転移と TILs の関連を明らかにすることを目的とし、以下の検討を行なった。2011 年 12 月から 2015 年 12 月までに広島大学病院で治療を受けた大腸癌患者 60 例 (IM 20 例, SM 20 例, AD 20 例) を無作為に抽出した。これら 60 例の大腸癌切除標本を用いて、腫瘍浸潤の程度による TILs の変化を調べた。TILs の表現型として CD4, CD8 と Foxp3 を用いた蛍光三重免疫染色を行い、CD4+T 細胞, CD8+T 細胞そして Foxp3+T 細胞と定義した。また、腫瘍を腫瘍中心部と腫瘍浸潤先進部に分けて、腫瘍内での局在性の評価を行なった。蛍光三重免疫染色した標本は蛍光顕微鏡を用いて腫瘍中心部と腫瘍浸潤先進部のそれぞれを無作為に 5 視野ずつ選択し、対物レンズ 200 倍で撮影した。撮影後は画像解析装置を用い</p>			

て CD4+T 細胞, CD8+T 細胞そして Foxp3+T 細胞の数を計測し, 腫瘍における局在の違いと浸潤における数の変化を検討した。次に, T1b84 例の切除標本を用いて上記と同様の蛍光三重免疫染色を行い, 中心部と浸潤先進部のサブタイプごとの数, 分布とリンパ節転移の関連を検討した。

IM 群において, CD4+, CD8+, Foxp3+T 細胞はいずれも全体的に数が少なく腫瘍組織にまばらに均質に浸潤しており, 腫瘍中心部と腫瘍浸潤先進部の分布密度に差は認められなかった。SM 群では, CD4+, CD8+, Foxp3+T 細胞は IM 群に比べて全体的に増加しており, ホットスポットは腫瘍中心部よりも腫瘍浸潤先進部で顕著であった。AD 群では, CD4+, CD8+, Foxp3+T 細胞は SM 群に比べて全体的に増加し, ホットスポットは SM 群と同様に腫瘍中心部よりも腫瘍浸潤先進部でより顕著であった。CD4+ T 細胞数は, 腫瘍中心部および腫瘍浸潤先進部いずれにおいても, 浸潤の程度が M, SM そして AD へと進行するにつれて有意に増加した。同様に CD8+, Foxp3+ T 細胞もまた, 腫瘍中心部および腫瘍浸潤先進部いずれにおいても, 浸潤の程度が進行するにつれてその数が有意に増加した。T1b の検討では, CD4+, CD8+, Foxp3+ T 細胞はいずれも, 腫瘍中心部よりも腫瘍浸潤先進部の方が有意に数が多かった。次にリンパ節転移陽性例と陰性例で TILs の数を比較した。腫瘍中心部では, リンパ節転移の有無にかかわらず, CD4+, CD8+, Foxp3+ T 細胞の数に有意差はなかった。腫瘍浸潤先進部では, リンパ節転移陽性例と陰性例で, CD4+, CD8+ T 細胞の数に有意差は認めなかった。しかし, 腫瘍浸潤先進部における Foxp3+ T 細胞の数は, リンパ節転移陽性例でリンパ節転移陰性例より有意に多かった。さらに Foxp3 の占める割合に関して検討した。腫瘍中心部における Foxp3/CD4 と Foxp3/CD8 の割合にリンパ節転移陽性例とリンパ節転移陰性例で有意差は認めなかった。しかし, 腫瘍浸潤先進部における Foxp3/CD4 と Foxp3/CD8 の割合はリンパ節転移陽性例で有意に高かった。

以上の結果から, 本論文は大腸癌の腫瘍浸潤に TILs が関与し, 特に T1b では腫瘍浸潤先進部における Foxp3+T 細胞の数と割合の高さがリンパ節転移の予測因子となることを明らかにした新規性が高く評価される。よって, 審査委員会委員全員は, 本論文が玉理 太覚氏に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。