

学位論文抄録

Relationship between *Fusobacterium nucleatum* and antitumor immunity in colorectal cancer liver metastasis

(大腸癌肝転移における細菌 *Fusobacterium nucleatum* と腫瘍免疫の関連)

坂本 悠樹

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) has been detected in 8-13% of human colorectal cancer and shown to inhibit immune responses against primary colorectal tumors in animal models. Thus, we hypothesised that the presence of *F. nucleatum* might be associated with reduced T-cell density in colorectal cancer liver metastases (CRLMs).

Methods: We quantified *F. nucleatum* DNA in 181 CRLM specimens using quantitative polymerase chain reaction assay. The densities of CD8⁺ T cells, CD33⁺ cells (marker for myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)), and CD163⁺ cells (marker for tumour-associated macrophages (TAMs)) in CRLM tissue were determined by immunohistochemical staining.

Results: *F. nucleatum* was detected in eight (4.4%) of 181 CRLM specimens. Compared with *F. nucleatum*-negative CRLMs, *F. nucleatum*-positive CRLMs exhibited significantly lower density of CD8⁺ T cells ($P = 0.033$) and higher density of MDSCs ($P = 0.001$). The association of *F. nucleatum* with the density of TAMs was not statistically significant ($P = 0.70$).

Conclusions: The presence of *F. nucleatum* is associated with a lower density of CD8⁺ T cells and a higher density of MDSCs in CRLM tissue. Upon validation, our findings may provide insights to develop strategies that involve targeting microbiota and immune cells for the prevention and treatment of CRLMs.

学位論文抄録

【背景】

口腔内常在菌である *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)が大腸癌の発育・進展を促進する可能性が示唆され、マウスモデルにおいて大腸癌原発巣において腫瘍免疫を抑制することが報告されている。また、大腸癌肝転移にも *F. nucleatum* が認められることが示されており、*F. nucleatum* は大腸癌肝転移においても腫瘍免疫の抑制に関与している可能性がある。

【目的】

ヒト大腸癌肝転移組織における *F. nucleatum* の存在量と腫瘍免疫へ与える影響を明らかにする。

【方法】

2001年1月から2018年1月に大腸癌肝転移に対して切除を施行した181例の大腸癌肝転移パラフィン包埋切片からDNAの抽出を行い、quantitative polymerase chain reaction法(qPCR法)で *F. nucleatum* の存在量を評価した。大腸癌肝転移中のCD8陽性T細胞、Myeloid derived suppressor cell (MDSC, CD33陽性細胞)、Tumor associated macrophage (TAM, CD163陽性細胞)を免疫組織化学染色で評価した。

【結果】

181例のヒト大腸癌肝転移組織中、8例(4.4%)で *F. nucleatum* がqPCRにより検出された。大腸癌肝転移に *F. nucleatum* が検出された症例は腫瘍内に浸潤するCD8陽性T細胞が有意に少なかった ($P=0.033$)。 *F. nucleatum* 陽性症例は、*F. nucleatum* 陰性症例と比較して、有意に浸潤するMDSCが多かった ($P=0.001$)。 *F. nucleatum* の有無と浸潤するTAMには相関を認めなかった ($P=0.70$)。

【結語】

大腸癌肝転移に *F. nucleatum* が検出された症例は、有意に腫瘍内に浸潤するCD8陽性T細胞が少なく、MDSCが多かった。 *F. nucleatum* などの腸内細菌や免疫細胞は、大腸癌肝転移に対する治療戦略に影響を与える可能性がある。