

遊佐 俊彦 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Survival impact of immune cells infiltrating peritumoral area of hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌腫瘍辺縁の免疫細胞が予後に与える影響)

腫瘍微小環境において、種々の免疫細胞が腫瘍の進展に関与することが知られている。これまで様々な癌腫において、腫瘍関連好中球(Tumor-associated neutrophil:TAN)や腫瘍関連マクロファージ(Tumor-associated macrophage:TAM)、制御性 T 細胞(Treg)は腫瘍促進的に働き、一方で CD8+リンパ球は腫瘍抑制的に働くことが報告されている。本研究では、肝細胞癌(HCC)腫瘍環境における TAN・TAM・Treg・CD8+ cell の浸潤様式とそれら細胞同士の関連が予後に与える影響について検討した。

2004 年から 2013 年までに HCC に対し初回肝切除術を施行した 225 例を対象に臨床病理学的解析を行った。腫瘍内部及び腫瘍周囲(被膜外縁より 1000 μ m 以内)に存在する免疫染色陽性細胞数をカウントし、中央値を cut off 値として High 群、Low 群の 2 群に分け臨床病理学的因子と予後との関連を検討した。その結果、腫瘍内部における TAN、TAM、Treg、CD8+cell と予後(全生存期間:OS、無再発生存期間:DFS)に優位な関連は認めなかった。腫瘍周囲環境における TAN-high 群と TAM-high 群は、有意に予後不良であり(TAN OS: $p=0.0398$, DFS: $p=0.010$, TAM OS: $p=0.001$, DFS: $p=0.0125$)、CD8+ cell-high 群は有意に OS が延長した($p=0.0275$)。TAN と TAM($p=0.001$, $r=0.36$)および Treg($p=0.008$, $r=0.16$)は正の相関関係を、TAN と CD8 陽性リンパ球は逆相関関係を認めた($p=0.02$, $r=-0.16$)。各細胞群の浸潤数を基に Risk signature を作成すると、High risk 群は有意に予後不良となった(OS: $p=0.0277$, DFS: $p=0.0219$)。

審査では、①好中球は N1-TAN か N2-TAN か確認したか？N2-TAN をみるためのマーカーは？ ②腫瘍周辺の TAN による抗腫瘍効果のメカニズムは？ ③TANが腫瘍周囲にいて予後不良となる要因は？予後と関連する因子、背景肝の状況、肝予備能は関連しているか？④CD8とTANが逆相関、直接的な関係は？好中球だけでなく、腫瘍の周辺にある CD8 陽性 T 細胞が抗腫瘍効果を示した機序は？ ⑤症例間のばらつきを補正について。⑥再発を診断するにあたってのプロトコールは？⑦TAN TAM と肝機能との関連は？血清で測定する方法は？ ⑧TAN、マクロファージの順番は？ ⑨TANが高い症例を見た場合にどのような治療戦略を考えればよいか？PD-1、PD-L1阻害剤は候補になるか？等の質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

肝細胞癌の腫瘍内と腫瘍周囲における免疫細胞浸潤と予後との関連についてはこれまでもいくつか報告されているが、そのいずれが重要であるかについてのコンセンサスは得られていない。本研究により肝細胞癌において、腫瘍内ではなく腫瘍周囲環境の免疫細胞は相互に関連し、腫瘍の進展および予後へ関与を示した点は重要で、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 消化器内科学担当教授

田中靖人