




学位論文審査の結果の要旨

令和 5 年 8 月 28 日

審査委員	主査	金西 賢治	
	副主査	岡野 圭一	
	副主査	三木 崇範	
申請者	村澤 千沙		
論文題目	Status and prognostic value of immunological biomarkers of breast cancer		
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)

〔 要 旨 〕

【背景】癌における抗腫瘍免疫は癌の進行や予後に大きく関与する。しかし主要サブタイプである Luminal/HER2 陰性乳癌は、他の臓器癌と比較して免疫原性が低いことから抗腫瘍免疫の関与は少ないと思われる。【目的】原発性乳癌症例において免疫学的バイオマーカーが癌の進行や予後に関与するかを検討した。【方法】原発性乳癌術後症例 71 例において、主要免疫学的バイオマーカーである腫瘍内浸潤リンパ節(TIL)グレード、腫瘍細胞 MHC 発現、CD8 陽性リンパ球浸潤、PD-L1 発現を解析し臨床病理学的因子および患者予後との関連を検討した。サブタイプは Luminal/HER2 陰性 48 例、triple-negative(TN)21 例、Non-luminal HER2 陽性 2 例であった。原発手術時臨床病期は 1、2、3 期がそれぞれ 27、42、2 例であった。症例を免疫原性の高い non-luminal 群 23 例と免疫原性の低い luminal 群 48 例の 2 群に分類し、各群でバイオマーカー発現と予後を比較検討した。【結果】乳癌全例：PD-L1(SP263)、MHC 発現を除くすべてのバイオマーカー発現が有意に Non-luminal 群で高かった。Non-luminal 乳癌：高 TIL 群では低 TIL 群と比較して有意な無再発生存期間延長が認められた(10 年無再発生存率 63.2% vs. 無再発生存期間中央値 14 月, $p=0.014$)。しかしながらいずれのバイオマーカーも癌の進行度との関連は見られなかった。Luminal HER2 陰性乳癌：高 TIL 群は低 TIL 群と比較して有意に進行例が多かった($p=0.024$)。またかろうじて有意差は得られなかったが、高 TIL 群は低 TIL 群と比較して無再発生存率が低かった(10 年無再発生存率 58.3% vs. 79.2%, $p=0.057$)。他のバイオマーカーには癌の進行や予後との関連は認められなかった。TIL は明らかに予後因子であると考えられたが、免疫原性によってその正負の相関が異なることが示唆された。PD-L1 は Non-luminal 乳癌では予後に関連している可能性が示唆されたが、Luminal 乳癌では関連が認められなかった。【結語】乳癌においては TIL が予後因子である可能性が示唆されたが、サブタイプによって予後良悪が異なっていた。また、Luminal HER2 陰性乳癌では高 TIL 群は予後不良の傾向があったが、non-luminal 乳癌では逆に予後良好であった。PD-L1 は Non-luminal 乳癌においてのみ予後因子である可能性が示唆された。

令和5年8月21日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. Luminal 乳癌は低免疫性で MSI high 率が相当低く高分化であるということは本当か。
2. 2010年からの治療であるが、免疫系統の治療が効くのか、免疫治療を実臨床で既に行っているのか。
3. Luminal 系でも免疫の治療が効くようになるのか。
4. 組織の切り出しの部分にバイアスはかかっているか。
5. Non luminal タイプで腫瘍免疫以外で何が予後のファクターになるのか。
6. Luminal で HER2 陽性症例は含まれないのか。実際はどのぐらいの割合にいるのか。
7. このタイプ分けで治療が変わるのか。
8. Luminal/HER2 陰性タイプで高 TIL で予後が悪いが、逆転するメカニズムが何らかの免疫的なことが関与しているのか。
9. 局所の免疫で研究しているが全身の免疫を調べることはしていないか。
10. 将来の個別化治療の展望は。
11. Luminal 陰性・HER2 陽性タイプが2例だけであるが除外せず研究に含めたのはなぜか。
12. 免疫染色は症例が出る都度調べてきたのか、まとめて染色を行なったか。
13. PD-L1 の抗体を2種類使用したのはなぜか。
14. 他の臓器でも TIL を調べると面白いと思うところはあるか？

本論文は乳癌における免疫学的バイオマーカーの臨床病理学的因子・予後との関連に関する研究であり、免疫学的バイオマーカーを測定し、分析することで、TIL が予後因子である可能性を示唆し、Luminal HER2 陰性乳癌では同バイオマーカーは癌の進行と相関していることを解明した。また PD-L1 は Non-luminal 乳癌においてのみ予後因子である可能性を示唆した。サブタイプによって免疫原性が異なり予後良悪が異なる点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士(医学)論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲載誌名	ONCOLOGY LETTERS		第 164 巻, 第 25 号
(公表予定) 掲載年月	令和5年 3月	出版社(等)名	Spandidos Publications

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。