

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	神 谷 黎
論文審査担当者 主 査 泌尿器科学 大 家 基 嗣 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶 病理学 関 根 茂 樹 がんゲノム医療センター 西 原 広 史 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：石垣 和慶 試問日：2024年12月18日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Tumor immune microenvironment dynamics and outcomes of prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer (非筋層浸潤性膀胱癌の腫瘍免疫微小環境の動態と予後に関する研究)				
非筋層浸潤性膀胱癌（NMIBC）の腫瘍免疫微小環境において、免疫細胞の多寡に応じ、免疫活動が活発な群と活発でない群に階層化できることを明らかにした。さらに、2群間の再発リスクを比較することで再発時の免疫動態を解明し、薬物治療の新規標的分子を明らかにした。 審査ではまず、乳頭状腫瘍と上皮内癌が併存するNMIBCにおいて、解析対象とした部位について問われた。乳頭状腫瘍のうち、経尿道的膀胱腫瘍切除術時に生検した浸潤部を対象とした、と回答された。乳頭状腫瘍と上皮内癌、さらに腫瘍表層と浸潤部で異なる免疫環境を呈するため、両者を比較することも重要である、と助言を頂いた。陽性細胞率を解析に採用した理由を問われた。NMIBCは検体が微量であり、標本作成時に細胞同士の重なりが生じやすいため、単位面積当たりの陽性細胞数よりも比率を採用することで、そのバイアスを軽減できると、回答された。さらに、腫瘍と間質の比率は検体毎にまちまちであり、免疫細胞だけでなく腫瘍に発現する分子も染色されている。今後、多重蛍光染色を行い、腫瘍領域と間質領域を分けてシングルセル解析を行うことを計画している、と回答された。 解析対象における三次リンパ様構造（TLS）をどう評価しているかについて問われた。TLSを持つ検体は、相対的に免疫活動が活発な群に分類されやすいため、今後TLSおよびその成熟度を評価し、予後との関連を検討したい、と回答された。また、FGFR3変異が免疫活動の低下に関連する機序について問われた。既報では、FGFR3を含むPI(3)K経路の亢進が、抗原提示能を持ち、免疫細胞を誘導するCXCL9を分泌するマクロファージの発現低下をもたらす。FGFR3阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用により、腫瘍免疫環境が改善された報告もある、と回答された。また、癌の分子フェノタイプと免疫環境の関連について問われた。膀胱癌にはBasalタイプとLuminalタイプがあるが、今回評価したCD44やFGFR3などの分子には、フェノタイプ間での相異が存在する可能性があり、今後LuminalタイプのマーカーであるGATA3やCK20、BasalタイプのマーカーであるCK5/6の染色を行って解明したい、と回答された。 今回のコホートとTCGAコホートとの間での差異について質問された。今回のコホートはNMIBCを主とする集団だが、TCGAは筋層浸潤性膀胱癌を多く含むため、遺伝子変異の頻度に差がある可能性がある、と回答された。また、評価する分子を事前にTCGAコホートを用いて選別し、階層化する分子を少なく絞ることで、より実臨床で応用できる可能性がある、と助言を頂いた。 以上、さらに検討すべき課題はあるものの、本研究はNMIBCの免疫微小環境を解明し、今後新たな治療へと繋がる可能性がある点において有意義な研究であると評価された。				