

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	神 谷 黎
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
昨今、転移や筋層への浸潤を伴う進行性の膀胱癌（Bladder cancer：BC）の治療において、腫瘍免疫微小環境の研究が進み、PD-1やPD-L1を標的とする薬剤の有効性が立証されている。しかし、非筋層浸潤性膀胱癌（Non-muscle-invasive bladder cancer：NMIBC）は未だに経尿道的手術とBCG膀胱注入治療が標準治療である。特に高悪性度NMIBCは高確率で膀胱内再発を繰り返し、しばしば筋層浸潤性BCへ進行する。今回、NMIBCの微小環境の多様性や、病期進行に伴う免疫浸潤の変化を明らかにした。 当院で手術を施行された159例のBCの手術検体を用いて、免疫関連因子の免疫組織学的評価を行った。獲得免疫細胞マーカー（CD3、CD4、CD8、FOXP3、CD20、PD-1、PD-L1、LAG3、TIGIT）の陽性細胞数に基づいて階層的クラスタリングを適用し、免疫活性の高い患者群と活性の低い患者群の2つのクラスターに分けた。免疫活性の高い群では、①他の免疫抑制分子であるCD39やIDO1も有意に高発現していた。さらに、②高悪性度NMIBCは、低悪性度NMIBCや進行した筋層浸潤性BCに比べ、有意に免疫活性が高い腫瘍が多いことが分かった。さらに、③高悪性度NMIBC患者の中でも、一定数は免疫活性の低い群に属し、これらの患者は筋層浸潤や転移などの病期進行リスクが有意に高いことが見いだされた。 腫瘍免疫微小環境に変化をもたらす遺伝子背景を検索するため、一般公開されているThe Cancer Genome Atlas programデータを用いて、同様の階層的クラスタリングを行った。獲得免疫関連分子のmRNA発現が低い群では、高い群に比べ有意にFGFR3遺伝子変異の頻度が高く、FGFR3発現量も高いことが見いだされた。そこで高悪性度NMIBCの中で、病期進行のリスクとなる免疫活性の低い腫瘍の治療標的候補として、FGFR3に焦点を当て追加検証を行うこととした。 NMIBCのうち膀胱内再発に対して手術を施行された21例の再発腫瘍検体を用いて同様の免疫染色を行った。獲得免疫細胞マーカーの陽性細胞数は、初発時と再発時で正の相関関係にあり、類似した免疫微小環境を持つことが明らかになった。また、免疫活性が低い群に属した患者の再発腫瘍では、FGFR3の高発現を呈するものが多かった。 結論として、①高悪性度NMIBCは、高い免疫活性を持ち、再発後も初発時と類似した免疫微小環境を呈する、②標準治療であるBCG膀胱注入に加え、免疫チェックポイント阻害薬を用いることが、膀胱内再発の抑制に寄与する可能性が示唆された。さらに、③高悪性度NMIBCのうち、免疫活性が低い腫瘍は、筋層浸潤性BCや転移性BCへの病期進展を防ぐために、FGFR3が新たな治療標的となる可能性が示唆された。				