

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	大 野 暁 子
論文審査担当者 主 査 産婦人科学 青 木 大 輔 産婦人科学 田 中 守 先端医科学 佐 谷 秀 行 微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：田中 守 試問日：2021年 6月21日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival outcomes in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy (腫瘍浸潤リンパ球は同時化学放射線療法で治療された子宮頸癌患者の予後を予測する) 近年多癌腫において腫瘍浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocytes: TIL) が予後予測因子であると報告されているが、同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) で治療された進行子宮頸癌症例での報告はないため、本研究では55例を対象に子宮頸部生検組織検体のパラフィン包埋切片に免疫組織化学を施行し、各リンパ球の浸潤密度と臨床病理学的因子との関連を解析した。CD8+T細胞の浸潤密度が高い症例では骨盤内リンパ節転移率が有意に低く ($p=0.03$)、CD3+、CD4+、CD8+、FOXP3+リンパ球およびCD206+マクロファージの高浸潤群では低浸潤群と比べて統計学的有意に無増悪生存期間と全生存期間が良好であった。FOXP3+リンパ球のサブタイプ解析では、検討した15例全例で細胞傷害活性を有するとされるFOXP3 ^{low} CD45RA ⁻ の非制御性T細胞 (non-Tregs) (FrIII) が検出された。 審査では、免疫細胞抽出時の客観性を担保するための工夫についての質問がなされた。がん免疫においては腫瘍周囲の免疫細胞の浸潤も重要だがCCRTの適応となる進行癌においては生検組織での評価しかできない制限があるため、あえて標本上の腫瘍実質部分のみを評価し、評価しうる全部位で密度を測定し、その平均値を用いることでリンパ球の局在の差を調整し評価したと回答された。制御性T細胞のサブタイプ解析を免疫組織化学染色で行えるのかとの質問に関しては、判定には数種類のエピトープを組み合わせることから現時点では免疫組織化学染色での判定は困難であると回答された。放射線治療によってリンパ球の浸潤密度は変化するのかとの質問に対しては、通常治療後は腫瘍が縮小・消失するため評価組織が得られず評価困難だが、一般的に放射線治療は従来のDNA損傷効果に加え、MHC classIの発現増強、FASの発現増強、腫瘍リンパ球の浸潤増強などの腫瘍免疫の賦活効果が得られることが分かっていると回答された。今回複数のリンパ球が予後に関与しているという結果に至ったことへの考察の問いには、non-Tregs (FrIII) の存在など複数の要因があり、本来であれば多変量解析で検討されるべき事項であるものの必要症例数が得られず施行できなかったこと、今後症例数を蓄積して解析が必要であると回答された。今回の成績を治療選択に反映できるかとの問いに対しては、TILの状況から予後不良と判定される群が判明すれば従来の治療に加え、免疫チェックポイント阻害薬投与を追加して予後改善に寄与できる可能性があるかと回答された。 以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、TILがCCRTで治療された子宮頸癌患者の予後の予測因子になり得ることを示した点で有意義な研究であると評価された。				