

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏 名	荒 井 将 至
論文審査担当者 主 査 泌尿器科学 大 家 基 嗣				
先端医科学（がん免疫） 籠 谷 勇 紀 病理学 関 根 茂 樹				
放射線医学 陣 崎 雅 弘				
学力確認担当者：金井 隆典			審査委員長：籠谷 勇紀	
試問日：2025年11月26日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Prognostic impact and landscape of cellular CXCR5 chemokine receptor expression in clear-cell renal cell carcinoma (淡明細胞型腎細胞癌における細胞内CXCR5ケモカイン受容体発現の予後予測への影響と展望)				
CXCR5は、B細胞の濾胞形成と抗体産生を促進するケモカイン受容体であり、様々な腫瘍で発現し、癌免疫に関与することが報告されているが、腎細胞癌におけるCXCR5発現の役割は未だ明らかでない。本研究では、多重免疫染色法により淡明細胞型腎細胞癌におけるCXCR5発現について包括的に解析し、CXCR5陽性CD8腫瘍浸潤リンパ球が予後と関連し、その低発現腫瘍ではPD-L1の発現が高く特徴的なゲノム異常がみられることを示した。 審査ではまずTissue microarrayは1症例何コアか問われた。腫瘍中心部と辺縁1コアずつあり、腫瘍中心部のみ解析に使用したと回答された。腫瘍内のheterogeneityを調べるために腫瘍中心部だけでなく、辺縁部含め他の部位も解析した方が良いと助言をいただいた。また本研究を総じて、腎癌におけるCXCR5発現の意義について問われた。腎癌の免疫微小環境はユニークであり、疲弊したCD8T細胞が多いと言われているが、本研究ではCXCR5陽性CD8T細胞発現が高い腫瘍では予後良好な結果となった。腎癌においてCXCR5陽性CD8T細胞は数少ない活性化しているCD8T細胞の可能性があり、腎癌の免疫微小環境で正の側面があり、今後さらなる研究により、バイオマーカーや標的治療になりうる可能性が期待できると回答された。 次に、対象105例の選出方法、病理型について問われた。腎摘後で当院に組織ブロックが保存されており、新鮮凍結サンプルが保管されている症例で、各ステージのサンプル数が揃うよう選出しており、病理型は淡明細胞型のみであると回答された。経過良好な症例でなく、治療抵抗症例（その他病理型含め）に絞って研究を追加するとより良いと助言をいただいた。 次に、CXCR5陽性率の分母、またCD8内のCXCR5陽性の割合について問われた。全細胞数が分母であり、CD8内でCXCR5陽性細胞は約6-7%と回答された。CD8内のCXCR5陽性割合を分布として出すとより明確な違いが分かり、分布からグループ化を検討したほうが良いと助言をいただいた。PD-1、PD-L1の発現率に関して、全細胞での割合でなく、主に発現する分子細胞での割合や癌細胞、免疫細胞との発現の関係も評価することでCXCR5陽性CD8T細胞高発現群での免疫細胞の浸潤状況も分かり考察も広がるのではないかと助言をいただいた。CXCR5陽性CD8T細胞とPD-1の共発現はどうだったかと問われ、本研究でPD-1との共発現は解析していないので、今後の研究課題にしたいと回答された。CXCR5陽性CD8T細胞がtumor-reactiveであれば、PD-1の共発現割合が高くなると予想でき、結果を追加できるのではないかと助言を頂いた。CXCR5陽性T細胞がどのように浸潤するかのメカニズムについて問われた。本研究内ではそのメカニズムについては不明であり回答は難しく、今後の課題にしたいと回答された。 以上、CXCR5について、治療抵抗症例での評価、免疫療法との関連等さらに検討すべき課題や今後の研究の発展が必要だが、腎細胞癌における新たな治療へ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。				