

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 前田 訓子

〔題名〕

Expression of B7-H3, a potential factor of tumor immune evasion in combination with the number of regulatory T cells affects against recurrence free survival in breast cancer patients

(乳癌腫瘍におけるB7-H3発現と制御性T細胞の検討)

〔要旨〕

近年、腫瘍周囲の微小環境において、腫瘍を標的とする活性化T細胞を阻害する因子が注目されている。B7-H3はB7 familyに属する免疫調節リガンドの一つであり、T細胞の調節において共刺激もしくは共阻害因子として免疫応答に重要な役割を担っている。しかしながら、B7-H3のレセプターやその機構は不明な点が多い。制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)は抗腫瘍免疫に関わる負の因子として知られている。今回、乳癌腫瘍におけるB7-H3発現と腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)内の制御性T細胞の発現を調べ、予後や臨床病理学的因子について検討を行った。

乳癌腫瘍90例のパラフィン包埋標本を用い、B7-H3と制御性T細胞のマスター遺伝子であるFoxp3の免疫染色を施行した。B7-H3の評価については、染色強度と染色陽性細胞の割合にてスコア化を行い、B7-H3高発現群とB7-H3低発現群に分類した。Foxp3の評価は腫瘍浸潤リンパ球中のFoxp3陽性細胞を計測し、比率にてFoxp3高発現群とFoxp3低発現群に分類して評価を行った。B7-H3高発現群の無再発生存期間はB7-H3低発現群に比べ有意に短く、Foxp3高発現群の無再発生存期間はFoxp3低発現群に比べ有意に短かった。B7-H3の発現ならびにTIL内のFoxp3陽性細胞の比率別に分けて検討したところ、B7-H3高発現およびFoxp3陽性細胞比率が高い群は他の群に比べ有意に無再発生存率が低下していた。臨床病理学的因子との検討では、TIL内Foxp3陽性細胞の比率が高い群は、腫瘍径(>2cm)、リンパ節転移陽性、HER2陽性、高い核グレードと有意に関連していた。B7-H3発現はいずれの因子とも関連が認められなかった。B7-H3発現とTIL内Foxp3陽性細胞の比率との間に相関関係を認めなかった。

乳癌腫瘍におけるB7-H3発現とそのTIL内Foxp3陽性細胞の発現は不良な予後を予測する有用なマーカーと考えられた。今回の検討ではB7-H3とFoxp3発現に相関関係は認められなかったが、B7-H3ならびにTregの高発現群の予後は不良であった。両者は直接の関係を認めないが、いずれも腫瘍の免疫逃避機構に関与していると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1340 号	氏 名	前田 訓子
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	坂井 功	
	副査教授	岡 正朝	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Expression of B7-H3, a potential factor of tumor immune evasion in combination with the number of regulatory T cells affects against recurrence free survival in breast cancer patients (乳癌腫瘍における B7-H3 発現と制御性 T 細胞の検討)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Expression of B7-H3, a potential factor of tumor immune evasion in combination with the number of regulatory T cells affects against recurrence free survival in breast cancer patients (乳癌腫瘍における B7-H3 発現と制御性 T 細胞の検討)			
掲載雑誌名 Annals of Surgical Oncology			
第 卷 第 号 P. ~ (2014 年 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>近年、腫瘍周囲の微小環境において、腫瘍を標的とする活性化 T 細胞を阻害する因子が注目されている。B7-H3 は B7 family に属する免疫調節リガンドの一つであり、T 細胞の調節において共刺激もしくは共阻害因子として免疫応答に重要な役割を担っているが、B7-H3 のレセプターやその機構は不明な点が多い。今回申請者らは、乳癌腫瘍における B7-H3 発現と、腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocyte; TIL) 内の抗腫瘍免疫に関わる負の因子として知られている制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg) の発現を調べ、予後や臨床病理学的因子について検討を行った。</p> <p>乳癌腫瘍 90 例のパラフィン包埋標本を用い、B7-H3 と制御性 T 細胞のマスタ遺伝子である Foxp3 の免疫染色を施行した。B7-H3 の評価については、染色強度と染色陽性細胞の割合にてスコア化を行い、B7-H3 高発現群と B7-H3 低発現群に分類した。Foxp3 の評価は腫瘍浸潤リンパ球中の Foxp3 陽性細胞を計測し、比率にて Foxp3 高発現群と Foxp3 低発現群に分類して評価を行った。B7-H3 高発現群の無再発生存期間は B7-H3 低発現群に比べ有意に短く、Foxp3 高発現群の無再発生存期間は Foxp3 低発現群に比べ有意に短かった。B7-H3 の発現ならびに TIL 内の Foxp3 陽性細胞の比率別に分けて検討したところ、B7-H3 高発現および Foxp3 陽性細胞比率が高い群は他の群に比べ有意に無再発生存率が低下していた。臨床病理学的因子との検討では、TIL 内 Foxp3 陽性細胞の比率が高い群は、腫瘍径 (>2cm)、リンパ節転移陽性、HER2 陽性、高い核グレードと有意に関連していた。B7-H3 発現はいずれの因子とも関連が認められなかった。B7-H3 発現と TIL 内 Foxp3 陽性細胞の比率との間にも相関関係を認めなかった。今回の研究結果から、乳癌腫瘍における B7-H3 発現とその TIL 内 Foxp3 陽性細胞の発現は、不良な予後を予測しうる有用なマーカーと考えられた。B7-H3 と Foxp3 発現に有意な相関関係は認められなかったが、B7-H3 ならびに Treg の高発現群の予後は不良であった。従って、両者は直接の関係は認めないが、いずれも腫瘍の免疫逃避機構に関与していると考えられた。</p> <p>本研究は、乳癌腫瘍における B7-H3 発現と腫瘍浸潤リンパ球中の Treg 発現が、直接の関連は認めないものの、それぞれが独立して乳癌の予後に関連していることを明らかにした論文であり、学位論文として十分な価値があるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			