

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 桑原 太一

〔題名〕

切除可能結腸直腸癌に対する強力な予後予測マーカーとしての腫瘍内浸潤CD4 およびFOXP3 陽性T細胞

〔要旨〕

【背景】CD3およびCD8陽性T細胞の腫瘍浸潤は、結腸直腸癌(CRC)患者の良好な予後予測マーカーとして報告されてきた。この度、CRCにおけるCD4およびFOXP3陽性T細胞の腫瘍内浸潤の予後に与える意義を明らかにする。

【方法】治癒切除を受けた342人のCRC患者の組織標本から、CD3、CD8、CD4 およびFOXP3陽性T細胞を免疫染色(IHC)し、全腫瘍範囲を1mm<sup>2</sup>に分割し腫瘍内浸潤細胞数をカウントして1mm<sup>2</sup>あたりの細胞数を定量化した。マイクロサテライト不安定性(MSI)も322検体で評価し、臨床病理学的因子および生存率との関連を解析した。

【結果】CD3、CD4およびFOXP3陽性T細胞の高浸潤群は、有意に無再発生存率(RFS)が良好であった。CD8、CD4およびFOXP3陽性T細胞の高浸潤群は、有意に疾患特異的生存率(DSS)が良好であった。CD4およびFOXP3陽性T細胞が共に低浸潤であった症例は、極めて予後不良であった。多変量解析では深達度、脈管浸潤、およびCD4陽性T細胞密度は、DSSの独立した予後因子であった。CD4およびFOXP3陽性T細胞浸潤は、CD3およびCD8陽性T細胞浸潤とは対照的に、高頻度マイクロサテライト不安定群と関連を認めなかった。なお、研究期間の前期と構木の平均陽性細胞数は、前期ではFOXP3陽性細胞のみ減少傾向を認めたが解析結果に影響しなかった。また、腫瘍内の不均一性を分析するために、15症例で1mm<sup>2</sup>中のCD3陽性細胞数を評価した。低浸潤、中等度浸潤及び高浸潤群各5症例ずつ解析し、それぞれ0-205、0-1479、0-5070(細胞/mm<sup>2</sup>)であった。

【結論】腫瘍内CD4陽性T細胞浸潤とCD4 およびFOXP3陽性T細胞浸潤の組み合わせは、他の臨床病理学的因子と比較して強力な予後因子であった。これらの結果は、CRCの新しい予後マーカーとして治療戦略の確立の一助となる可能性がある。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 <b>1565</b> 号	氏 名	桑原 太一
論文審査担当者	主査教授	王-田 耕治	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	永野 治弘	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
切除可能結腸直腸癌に対する強力な予後予測マーカーとしての腫瘍内浸潤 CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Intratumoral-infiltrating CD4+and FOXP3+T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer			
(切除可能結腸直腸癌に対する強力な予後予測マーカーとしての腫瘍内浸潤 CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞)			
掲載雑誌名 British Journal of Cancer			
第 121 巻 第 8 号 P. 659 ~ 665 (2019 年 9 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】 CD3 および CD8 陽性 T 細胞の腫瘍浸潤は、結腸直腸癌 (CRC) 患者の良好な予後予測マーカーとして報告されてきた。この度、CRC における CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤の予後に与える意義を明らかにする。</p> <p>【方法】 治癒切除を受けた 342 人の CRC の組織標本から、CD3、CD8、CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞を免疫染色し、全腫瘍範囲を 1mm<sup>2</sup> に分割し腫瘍内浸潤細胞数をカウントして 1mm<sup>2</sup> あたりの細胞数を定量化した。マイクロサテライト不安定性 (MSI) も 322 検体で評価し、臨床病理学的因子および生存率との関連を解析した。</p> <p>【結果】 CD3、CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞の高浸潤群は、有意に無再発生存率 (RFS) が良好であった。CD8、CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞の高浸潤群は、有意に疾患特異的生存率 (DSS) が良好であった。CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞が共に低浸潤であった症例は、極めて予後不良であった。多変量解析では深達度、静脈・リンパ管侵襲、および CD4 陽性 T 細胞浸潤は、DSS の独立した予後因子であった。CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞浸潤は、CD3 および CD8 陽性 T 細胞浸潤とは対照的に、高頻度マイクロサテライト不安定群と関連を認めなかった。なお、研究期間の前半と後半の平均陽性細胞数は、前期では FOXP3 陽性細胞のみ減少傾向を認めたが解析結果に影響しなかった。</p> <p>【結論】 腫瘍内 CD4 陽性 T 細胞浸潤と CD4 および FOXP3 陽性 T 細胞浸潤の組み合わせは、他の臨床病理学的因子と比較して強力な予後因子であった。これらの結果は、CRC の新しい予後マーカーとして治療戦略の確立の一助となる可能性がある。</p> <p>本研究は、Immunoscore で重要とされた CD3 および CD8 陽性 T 細胞以上に、腫瘍内 CD4 陽性 T 細胞浸潤と FOXP3 陽性 T 細胞浸潤の組み合わせが強力な予後因子であることを示した。これらの結果は、TNM-immunoscore 分類に加え、CRC のさらなる新しい予後因子として術後補助療法等の治療戦略構築に役立つ可能性を示した論文である。</p> <p>よって、学位論文として十分な価値があるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			