HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	直腸癌の術前治療による術後合併症への影響と腫瘍局所の微小環境の変化に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	今泉, 健
Description	配架番号：2504
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14034号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77836
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ken_Imaizumi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　今泉　健

主査　　教授　小林　弘一
審査担当者　副査　　准教授　北村　秀光
副査　　教授　佐藤　典宏
副査　　教授　山下　啓子

学 位 論 文 題 名

直腸癌の術前治療による術後合併症への影響と腫瘍局所の微小環境の変化に関する研究
(Study on postoperative complications and tumor microenvironment related to neoadjuvant therapies for rectal cancer)

申請者は、まず術前治療を行った症例を含む直腸癌手術症例の術後合併症に関するコホート研究を行い、術前治療は術後合併症の独立したリスク因子にはならず、隣接臓器の合併切除や骨盤神経の合併切除といった拡大手術が独立したリスク因子となることを明らかにした。この結果から、術前治療によって腫瘍縮小を誘導し拡大手術を回避することが術後合併症のリスクを最小限にできる可能性が示唆された。次に、直腸癌切除検体を多重蛍光免疫染色法によって評価することで、腫瘍縮小のメカニズム、それに関わる腫瘍微小環境における免疫細胞の役割について検討を行った。この検討の結果から、腫瘍縮小の特徴は術前治療の種類によって異なっていること、腫瘍縮小には細胞障害性 T 細胞の腫瘍浸潤・制御性 T 細胞の減少が関わっていること、Ki67 が高発現する T 細胞は全身での再発を抑制する免疫監視の作用がある可能性が明らかになった。

審査にあたり、まず副査の北村准教授から直腸癌と結腸癌の腫瘍学的な背景に違いがあるのかについて質問があり、直腸癌では術前治療を行うことが標準的になっているため腫瘍の免疫環境を評価する重要性が高いという臨床的な背景の違いと、直腸癌ではマイクロサテライト不安定性を有する頻度が低く、腫瘍の遺伝的な背景に関しても異なっていると回答した。また、コホート研究での術後合併症のリスク因子が男性であることは一般的なことなのかという質問があり、男性は骨盤骨格が狭いため周囲臓器との距離が近く臓器温存を行うことが女性と比較して困難になることが多いため合併症のリスクが高いと考えられていると回答した。この術後合併症に関与する性差の違いが T 細胞浸潤にも関与するのかという質問もあったが、今回の検討では行えていないため今後の検討課題としたいと回答した。さらに、術前化学療法と術前化学放射線療法での T 細胞浸潤のメカニズムの違いはどのように考えるのかという質問があり、炎症性にケモカインによって T 細胞が誘導される化学療法と、T 細胞の誘導よりも放射線によって腫瘍間質まで含めた腫瘍環境一帯がダメージを受けて免疫細胞が減少している放射線療法で違いが生じていると考えていると回答した。また、マクロファージを含めた MDSC と T 細胞浸潤には相関はないのかという質問があり、検討途中のデータではあるが PD-L1 が高発現するマクロファージが多い症例は Ki67 が高発現する T 細胞の浸潤も多いという結果を得られており今後報告していきたいデータ

であると回答した。今回の結果から、免疫治療の併用は今後期待できるのかという質問があり、大腸癌は免疫チェックポイント阻害剤の効果が乏しいという結果が出ているため、今後は他のがん治療と併用することで予後を改善することが期待されており、今回の結果からも術前治療への免疫治療の併用は効果が期待できると回答した。

次に、副査の佐藤教授からは、まず今回の検討では、切除標本を用いた局所での免疫環境を評価しているが、遠隔臓器で再発してくる場合は、その遠隔臓器においても局所での免疫応答と同じことが生じていると考えてよいのかという質問があった。可能であれば血液や遠隔臓器での免疫環境の評価も行うべきであると考えるが今回は検討できていない。しかし、腫瘍局所における間質部に関しては全身で生じている免疫応答の影響を受けていると考えられるため、今回は間質部での結果が全身の免疫応答の結果に相当するものと考えていると回答した。次に、免疫環境の変化は、患者自身がもつポテンシャルに由来するものなのか、それとも腫瘍の性質そのものに由来するものなのかをどう考えるかという質問があり、術前治療前の組織検体の評価データがないので予想の範疇ではあるが、直腸癌には免疫応答が活性化しやすいマイクロサテライト不安定を有する患者は少ないと報告されているので、患者側のポテンシャルによる差は少なく、おそらく腫瘍自体の特性の差と術前治療による影響の差が、今回得られた免疫環境の差につながっていると考えられると回答した。

次に、副査の山下教授からは、化学療法と化学放射線療法が施行されているが、その治療選択はどのように決定されているのかとの質問があった。術前治療の選択は、年代的なものと腫瘍の進行度によって決定されている。2000 年代前半の症例には化学放射線療法が行われており、2010 年代では化学療法が行われていることが多いというバイアスがある、さらに、今回の検討では治癒切除を行った症例を対象としているが、その中でもリンパ節転移が顕著な症例は化学療法に、腫瘍自体が大きいものや他臓器への浸潤傾向が高度な症例には化学放射線療法が施行されている傾向があると回答した。次に、術後合併症として会陰の感染が非常に高頻度であるが、その対策をどのように行っているのかという質問があった。拡大手術が必要になる可能性が高い症例は、積極的に術前治療を行い腫瘍縮小を図って臓器温存に努めるなどの対策を行っている。さらには陰圧閉鎖療法などのデバイスを使用して予防的な対策を行うことも検討していると回答した。次に、病理学的完全寛解（pCR）の症例が対象となっていない理由とその機序は解明されているのかという質問があった。除外した理由は、今回得られた結果からは癌胞巣内の T 細胞浸潤を評価することが重要であったため、残存腫瘍を認めない症例は除外した。pCR にいたる機序は解明されていないが術前治療前に免疫応答が活発な症例は pCR になる傾向が高いという探索的な報告はなされているため、免疫応答の関与が pCR になる過程には重要と考えられると回答した。

最後に主査の小林教授からは、今回の検討は今後に Expective な研究であるが、Activated CD8 をはじめとした免疫細胞の評価について、もう一段階深めて評価を行う必要があるとコメントがあった。具体的には、IFN-γや Granzyme が陽性となる CD8 T 細胞の評価や、マクロファージをはじめとした MDSC の評価である。さらに、Treg や MDSC と Effector CD8 T 細胞との比についても評価するべきである。他には、Median でカットオフを設定しているが、他のカットオフでも検討することで有用な免疫細胞が見えてくる可能性があるとコメントを頂いた。

結果として、この論文は進行直腸癌の術前治療における腫瘍免疫応答を解明した点において高く評価され、今後の免疫療法を併用した術前治療の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。