HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	術前化学放射線療法が膵癌微小環境にもたらす免疫学的効果に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	桒原, 尚太
Description	配架番号：2525
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14061号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77937
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shota_Kuwabara_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　栗原　尚太

	主査	教授　坂本　直哉
審査担当者	副査	教授　武冨　紹信
	副査	教授　本間　明宏
	副査	教授　村上　正晃

学 位 論 文 題 名

術前化学放射線療法が膵癌微小環境にもたらす免疫学的効果に関する研究
(Studies on prognostic relevance of tertiary lymphoid organs following neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic ductal carcinoma)

膵癌は極めて予後不良の疾患であり、近年では術前治療として化学療法や放射線照射療法を併用する集学的治療が治療成績を改善する可能性があると報告されている。さらなる治療成績向上のために術前治療効果判定のためのバイオマーカー探索が課題の一つである。本研究では膵癌微小環境内に発現する Tertiary Lymphoid Organs（以下 TLO）に着目した。膵癌と診断され北海道大学病院消化器外科Ⅱで根治切除が施行された 140 例を術前化学放射線療法（Neoadjuvant chemoradiotherapy; 以下 NAC）群 47 例と、手術先行（Surgery First; 以下 SF）群 93 例に群分けし、両群間で TLO 発現の程度、機能的差異、予後との関連を比較することで NAC が膵癌微小環境に与える影響について検討した。

免疫組織化学染色法を用いた解析で、NAC 群において TLO 内に占める CD8 陽性 T リンパ球、PNAd 陽性高内皮細静脈、CD163 陽性マクロファージ、Ki-67 陽性リンパ球の割合が有意に高くなる一方、PD-1 陽性免疫抑制性リンパ球の割合は有意に低くなった。また生存解析では NAC 群患者が SF 群患者に比較して予後良好であること示された。本研究結果から NAC による腫瘍崩壊に伴い、腫瘍関連抗原が腫瘍微小環境内に放出されることでマクロファージによる抗原提示、免疫担当細胞の増殖能の増加、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞の活性化、リンパ球遊走のための高内皮細静脈の誘導が活性化される一方で、免疫逃避機構に関与する PD-1 陽性リンパ球が抑制され、NAC 施行患者における腫瘍微小環境を予後良好な方向に変化させる可能性があることが示唆された。

以上の研究内容の審査にあたり、まず副査の本間教授から NAC が施行された時代背景により違いがあるのではないかという質問があった。申請者は、本研究に用いられた検体の

対象期間は2009年1月から2015年12月までであったが、初期はSF施行症例が多く、NAC施行症例は比較的後期に多かったこと、NACの施行期間についてはおよそ1か月から1年間とばらつきがあり選択バイアスが生じる可能性があると説明した。またNACに使用した薬剤により結果に差が出たのかという質問があった。申請者は、NACに使用した薬剤はゲムシタビンやTS-1が主であったが、今回の検討結果では特に有意差はなかったが、今後はNACの施行期間や使用した薬剤による詳細な解析が課題であると説明した。次に副査の武冨教授からNAC群患者とSF群患者の背景因子の比較検討には限界があるのではないかという質問があった。申請者は、NAC群患者においてはNAC施行前後で腫瘍サイズやリンパ節転移などが変化しうるため指摘の通り両群患者の背景因子に差が出る可能性があること、本研究では両群患者とも条件を同一にするべく手術直前の臨床病理学的因子を用いて検討したと回答した。またTLOの発生メカニズムについて質問があった。申請者はリンパ節の発生機序と同様だが、正常組織には発現しないこと、悪性腫瘍の微小環境内でde novoで発生する詳細なメカニズムについては未解明であると説明した。またTLO発生に関して同一患者内においてが違いあるのかについて質問があった。申請者は、病理組織像を観察すると、同一患者内においては個々のTLO同士に差はないが、症例の違いにより未熟なTLOから成熟したTLOが存在していることが分かったと回答した。次に副査の村上教授から生存分析における全生存期間の定義について質問があった。申請者は膵癌に対する治療介入開始日としてNAC群患者ではNAC開始日、SF群患者では手術日から死亡日までと定義したと回答した。その上でNAC群患者も同様に手術日から死亡日までと定義する方が正しいのではないかという指摘があった。申請者は、同定義で生存分析してもSF群患者に比較して有意に予後良好となったと回答した。最後に主査坂本から今回なぜTLOに着目したのかについて質問をした。申請者は、術前未治療の膵癌患者を対象とした先行研究を踏まえて、術前治療が膵癌微小環境に与える免疫学的効果に興味を持ったと回答した。またバイオマーカーを探索することと今後の展望について質問を行った。申請者は、術前治療後の膵癌微小環境内で発現するTLOを解析することが、術後補助療法として使用する抗癌剤や至適投与期間の決定に役立ち、治療成績を向上させる一助になり得る可能性があることを説明した。

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十分な資格を有するものと判定した。