



Title	免疫機能への影響を考慮した膠芽腫に対する新規放射線治療計画法の開発
Author(s)	高橋, 周平
Description	配架番号 : 2958
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16648号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16648
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98258
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAHASHI_Shuhei_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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	高橋 周平
	主査	教 授	加藤 達哉
審査担当者	副査	准教授	平田 健司
	副査	准教授	橋本 茂

学 位 論 文 題 名

免疫機能への影響を考慮した膠芽腫に対する新規放射線治療計画法の開発
(Development of a novel radiotherapy planning method for glioblastoma
with consideration of its effect on immune system)

本研究は、膠芽腫の化学放射線治療に際する遷延性リンパ球減少（prolonged lymphopenia; PL）が予後と関連することを示し、またリンパ球減少を予測する数理モデルの構築を通して、高精度放射線治療による脳の適切な線量低減を行うことでリンパ球の温存が期待でき、膠芽腫の予後を改善する治療戦略の一つとなる可能性があることを示唆するものであった。

審査にあたり、まず副査の橋本茂准教授から、血球の通過を阻害する血液脳関門が存在することを考慮した上で末梢血リンパ球数とリンパ球の腫瘍浸潤の程度に相関があるかどうかについて質問があった。申請者は腫瘍の存在により血液脳関門が破綻するため血球が通過する可能性があることを示唆した上で、循環血液と腫瘍内におけるリンパ球数の相関の有無は免疫温存を念頭に置いた放射線治療という治療戦略の根本に関わる非常に重要な知見となりうるが、これに対して現時点では明確な結論は得られておらず、研究の Limitation であると回答した。また、病変中心部からの再発が多いことに対する治療戦略について質問があり、申請者は陽子線治療などを用いてリンパ球を温存しつつ腫瘍選択的に線量を増加することが戦略案の一つであると回答した。その他、再発様式は 3 次元的に解析をしているのか、放射線治療パラメータの選び方を変えた際に結果がどのようなになるか質問があり、申請者はそれぞれに対して回答した。加えて、フローサイトメトリーやシングルセル解析などによりリンパ球の数のみならずサブタイプおよび機能を詳細に評価することや、放射線治療パラメータと PL の因果関係についてさらに掘り下げて考察することで研究の質を向上できる見込みがあると助言があった。

次に副査の平田健司准教授から、分割照射により低酸素領域の再酸素化が得られやすくなるにも関わらず中心部からの再発が多かったことの理由について質問があった。申請者は膠芽腫の根治には放射線治療単独では不十分で、手術や薬物療法との併用が重要であると回答した。さらに細胞実験の結果からも、膠芽腫の主病変を根治させるにあたり、重篤な有害事象を起こさない線量では治療強度不足であることが理由として挙げられると回答

した。また、PLの有無についてPFSで有意差があったが、OSでは有意差が得られなかった理由について質問があり、申請者は各群におけるOSの生存曲線が12ヶ月程度で交差ししておりPLが認められた群の早期死亡イベントが少なかったことから、死亡イベントを十分に観測できていないことが原因と考えていると回答した。その理由として早期観察打ち切り症例を除外しているため、リンパ球減少リスクおよび早期死亡リスクの高い最重症例が除外されている可能性、再発が確認できても死亡イベントが確認できていない可能性を付け加えた。その他、リンパ球以外の血球の関与や、有意水準に達していない説明変数を多変量解析やモデル構築に用いることの是非について質問があり、申請者はそれぞれに対して回答した。

最後に主査の加藤達哉教授から、腫瘍摘出率の評価方法および全摘出を得られたかどうかの判定基準について質問があった。申請者は術前MRI、および術後かつ放射線治療開始前のMRIにおいて腫瘍をマッピングし、それらの体積比より腫瘍摘出率を算出したこと、そして全摘出の基準となる摘出率のカットオフは先行研究を元に著者が決定したと回答した。続いてPFSの解析において化学放射線療法開始前（ベースライン時点）のリンパ球減少（baseline lymphopenia; BL）の有無も有意水準に近い要因であったことを踏まえ、BLの有無をPLリスクの予測モデルの変数に組み込まなかったことが妥当であったかどうかについて質問があった。申請者はPLと同様にBLも患者背景因子によって左右されるため、BLが背景因子を縮約したパラメータとなり、PLとBLが非常に強い相関を示していると考え、BLを予測モデルの変数に組み込むことで他の背景因子の寄与を評価できなくなることを防ぐために、妥当性の問題を検討した上で意図的にこれを組み込まなかったと回答した。その他、高精度放射線治療（IMRT）と通常照射（3D-CRT）におけるリンパ球減少の程度の比較、免疫チェックポイント阻害剤の有効性について質問があり、申請者はそれぞれに対して回答した。上記に加えて、BLが見られなかった患者がその後リンパ球減少を引き起こすことで予後が不利になったかどうかにも今後注目すべきであると助言があった。また学位論文の誤植について適宜修正を加えるように指示があった。

この論文は、学位審査「最終審査」において高く評価され、今後の膠芽腫におけるリンパ球温存を念頭に置いた放射線治療という治療戦略の提供が期待される。

審査委員一同は、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。