

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1153 号	氏名	竹 中 美 貴
審査担当者	主 査 大島 孝一 (印) 副主査 中島 収 (印) 副主査 高森 信三 (印)		
主論文題目： FOXP3 expression in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes is associated with breast cancer prognosis (乳癌腫瘍細胞の FOXP3 発現と予後との相関)			

審査結果の要旨 (意見)

FOXP3 は制御性 T 細胞 (Treg) の Master gene として、一般的に、T リンパ球の核に発現し、特異的免疫応答を抑制するとされている。今回、FOXP3 発現は Treg のみでなく、浸潤性乳癌の腫瘍細胞においても、発現が見られている。解析の結果、FOXP3 は腫瘍細胞の細胞質に 37%、核に 32%、腫瘍浸潤リンパ球に 57%それぞれ発現を認めた。細胞質発現とリンパ球発現が予後不良と相関を示した (OS: $p < 0.001$, RFS: $p < 0.001$)。一方、核発現は細胞質発現やリンパ球発現とは逆相関を認め、予後良好を示した (OS: $p = 0.016$)。総合的な解析により、乳癌細胞内の FOXP3 発現状態、特に腫瘍細胞内の細胞質ならびにリンパ球内での発現は乳癌の予後不良因子として、一方で核内発現は予後良好因子である可能性が示唆された。今回の研究は、浸潤性乳癌への臨床治療へも応用が多いに期待される成果である。審査にあたり、主査・副査より、今後の展開、また実験系の可能性に対する質問にも的確に回答が得られている。この論文は十分に学位に値するものと考えられる。

論文要旨

FOXP3 は制御性 T 細胞 (Treg) の Master gene として癌に対する特異的免疫応答を抑制し、予後不良因子となりえる。また、FOXP3 発現は Treg のみでなく、腫瘍細胞においても見られるが、その腫瘍細胞内での局在や機能、癌の増殖・進展への関連についてはまだ明らかではない。乳癌腫瘍細胞およびリンパ球の FOXP3 発現を中心とした癌局所免疫環境の解析を行い、予後やリスクファクターとの相関について解明する。

1996~2005 年まで病理組織学的検討可能であった浸潤性乳癌 100 手術例を対象とし、FOXP3 抗体 (ab22510 abcam) を用いて免疫染色を行った。腫瘍細胞の細胞質発現は染色強度・占拠率により 0、1+、2+ で評価し、核発現は強拡大で陽性個数/10 視野を測定、リンパ球発現は染色強度・占拠率により 0、1+、2+、3+ で評価した。FOXP3 は腫瘍細胞の細胞質に 37%、核に 32%、腫瘍浸潤リンパ球に 57%それぞれ発現を認めた。細胞質発現とリンパ球発現が OS, RFS とともに生存率低下に寄与し、細胞質・リンパ球両方での FOXP3 発現は予後との有意な相関を示した (OS: $p < 0.001$, RFS: $p < 0.001$)。核発現は細胞質発現やリンパ球発現とは逆相関を認め、予後良好を示した (OS: $p = 0.016$)。核発現は ER 陽性症例に、リンパ球発現は HER2 陽性例や tiriple negative に多く見られ、細胞質発現は腫瘍径、リンパ節転移と相関を示した。

乳癌細胞内の FOXP3 発現状態、特に腫瘍細胞内の細胞質ならびにリンパ球内での発現は乳癌の予後不良因子として、一方で核内発現は予後良好因子である可能性が示唆された。