




## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2992号	氏名	菅野 裕樹
審査担当者	主査	溝口 充志	
	副主査	山田 亮	
	副主査	光山 慶一	
主論文題目： Differences in the immunosurveillance pattern associated with DNA mismatch repair status between right-sided and left-sided colorectal cancer (右側及び左側大腸癌における DNA ミスマッチ修復に関連した免疫監視機構の差異の検討)			

### 審査結果の要旨 (意見)

大腸がんの発生部位 (右側 対 左側) に着目して、免疫監視機構の差異および予後に及ぼす影響について 107 症例を用いて検討を行った、独自性が高く臨床的意義のある研究と考えられる。また、免疫細胞サブセット、転写因子、抗原提示分子、副刺激分子の包括的な側面から免疫監視機構の解析が行われており、学術的な質の高さも評価できる。結果として、免疫監視機構は右側と左側では異なり、腫瘍の局在自体が発癌さらには進展に寄与している可能性、さらには右側の Foxp3 高発現が Disease-free survival の独立した予後因子である可能性も導きだされており、今後のさらなる発展が非常に期待できる研究分野である。よって、本研究は学位論文として、内容・質共に非常に価値の高いものであると判断される。

### 論文要旨

腫瘍の局在及び宿主の免疫状態は大腸癌の進行に重要な役割を担っている。右側では左側に比較し、より免疫の影響を受けやすいとされる。これは MMR-deficiency を含めた遺伝子異常が右側で高頻度に認められ、増加した遺伝子変異は免疫細胞の攻撃を受けやすくなるためされる。一方 MMR-proficiency 群においては右側と左側での腫瘍免疫の差は明らかにはされていない。今回 MMR-proficiency 群での右側と左側大腸癌での免疫監視の差異を比較検討を行った。対象は Stage II/III, MMR-proficiency 大腸癌患者 107 例とし、以下の蛋白を評価した: HLA class I, HLA class II, PD-L1, PD-1, CTLA-4, CD3, CD4, CD8, TIA-1, T-bet, GATA3, ROR $\gamma$ T, Foxp3, CD163。これらの発現を左右で比較し、予後への影響を検討した。右側では HLA class I, HLA class II の発現低下を認め、左側では PD-1, CD4, CD8, CD163 の密な浸潤を認めた。Log-rank test では、右側の TIA-1 高発現, Foxp3 高発現は有意に DFS が良好であり、CTLA-4 高発現, Foxp3 高発現は有意に OS が良好であった。一方、左側の PD-L1 高発現では DFS, OS が良好であった。多変量解析では右側の Foxp3 高発現が DFS の独立した予後因子であった。MMR proficiency 群においても免疫監視機構は右側と左側では異なっており、遺伝子異常のみならず腫瘍の局在自体が免疫状態に影響を与えている可能性が示唆された。