




審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3038 号	氏名	仕垣 隆浩
審査担当者	主査	梅野 博仁	
	副主査	溝口 克志	
	副主査	名 眞 武 國	
主論文題目： Mismatch repair proteins expression and tumor-infiltrating T-cells in colorectal cancer (大腸癌におけるミスマッチ修復タンパクの発現と腫瘍浸潤性 T 細胞について)			

審査結果の要旨(意見)

本研究の目的は、大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測として腫瘍浸潤 T 細胞 (TIT) と腫瘍遺伝子変異量 (TMB) を用いて、ミスマッチ修復タンパク (MMR タンパク) 発現が腫瘍微小環境における免疫原性を評価する有効な指標となり得るか? という临床上重要な問いを解明することにある。TMB の評価には高額な費用を要したため、症例は限られたが、MMR タンパク発現が少ない dMMR であっても免疫チェックポイント阻害薬の効果が得られにくい症例があり、MMR タンパク発現が普通にみられる pMMR であっても免疫チェックポイント阻害薬の効果が得られる症例があることが示された。MMR タンパクの発現のみならず、TIT や TMB など他のパラメータを考慮することで、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果についてスクリーニングできる可能性を示した臨床的にも価値の高い学位論文である。

論文要旨

マイクロサテライト不安定性 (MSI) およびミスマッチ修復機能不全 (dMMR) を有する大腸癌は腫瘍浸潤 T 細胞 (TIT) と腫瘍変異負荷 (TMB) が豊富であり、これらの大腸癌は免疫療法の効果が高い。本研究では、TIT と TMB を用いて、MMR タンパク発現のみが腫瘍微小環境における免疫原性を評価する有効な指標となり得るかどうかを検討した。

2017 年 1 月から 12 月に大腸癌に対して根治手術を行なった 73 例を対象として、MMR タンパクの発現を MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 による免疫組織化学染色 (IHC) で評価し、腫瘍内の TIT を CD3⁺および CD8⁺細胞のカウントによる IHC で評価した。MMR と TIT で以下の 4 群に分類した。i) pMMR かつ high-TIT (pMMR/TIT-H)、ii) pMMR かつ low-TIT (pMMR/TIT-L)、iii) dMMR かつ high-TIT (dMMR/TIT-H)、iv) dMMR かつ low-TIT (dMMR/TIT-L)。4 群の臨床病理学的特徴を検討し、さらに、4 群の中の 12 例に対して TMB を行い、各群の免疫原性を評価した。

TIT-H の頻度は pMMR 群に比べ dMMR 群で高かったが、dMMR 群の 40% は TIT-L であった。dMMR 群のうち、dMMR/TIT-H の 3 例は TMB-H であったが、dMMR/TIT-L は TMB-L であった。pMMR 群の多くは TMB-L であったが、pMMR/TIT-H の 1 例が TMB-H であった。dMMR 群では TIT-L かつ TMB-L の症例を 2 例に認め、いずれも PMS2 の発現が単独で消失していた。以上より、MMR タンパク発現のみでは腫瘍微小環境における腫瘍免疫原性や抗腫瘍免疫を評価するための指標としては不正確であることが示唆された。

TIT や TMB など、MMR タンパクの発現以外のパラメータを考慮することで、免疫療法が有効な患者をスクリーニングするための腫瘍免疫原性の評価を強化できる可能性がある。