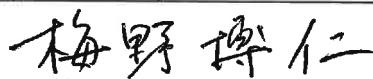
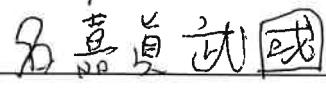


審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3038 号		氏名	仕垣 隆浩
審査担当者	主査			(印)
	副主査			(印)
	副主査			(印)

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?という臨床上重要な問い合わせることにある。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。