

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

今村文香氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Comparative Analysis of the Antitumor Immune Profiles of Paired Radiotherapy-naive and Radiotherapy-treated Cervical Cancer Tissues
(子宮頸癌放射線症例の治療前後ペア組織を対象とした抗腫瘍免疫応答の比較検討)
Anticancer Research 42:3341-3348, 2022.
Ayaka Imamura, Takahiro Oike, Hiro Sato, Yuya Yoshimoto,
Ken Ando and Tatsuya Ohno

論文の要旨及び判定理由

放射線治療は手術、薬物療法と並ぶ3大がん治療法のひとつである。近年、抗腫瘍免疫応答の研究が進み、薬物療法領域では免疫チェックポイント阻害薬などの臨床導入が進んでいる。放射線照射の抗腫瘍免疫応答への寄与とその機序については、主に基礎研究領域で研究が進められてきたが、臨床検体を用いた解析は十分にはおこなわれていない。以上の背景に基づき、本研究は放射線治療前後に腫瘍組織の採取が可能な子宮頸癌を対象として、nCounter法を用いて放射線治療による免疫応答関連遺伝子の発現変化を網羅的に解析した。本研究では、放射線治療による腫瘍組織中の免疫応答関連分子の動態を解明することを目的とした。2006年から2013年に群馬大学で根治的放射線治療を受けた子宮頸部扁平上皮癌のうち、放射線治療前ならびに10 Gy照射時点で新鮮凍結腫瘍検体が採取された16症例を後ろ向きに解析し、nCounter PanCancer Immune Profiling Panel (NanoString Technologies社)を用いて770種類の免疫応答関連遺伝子のmRNA発現量を評価した。対象症例の年齢の中央値は59.5歳、観察期間の中央値は63か月だった。FIGO病期(2009)別にはIB期、II期、III期がそれぞれ1例、10例、5例だった。81% (13例)が同時化学放射線治療を受けた。93% (15例)が最大径40 mmを超える腫瘍を有していた。全例の5年全生存率、5年無増悪生存率はそれぞれ86%、75%だった。Paired *t*-testを用いた解析の結果、解析した770種類の免疫応答関連遺伝子のうち、182種類の遺伝子において照射前後で有意な発現量の変化を認めた ($p < 0.05$)。182種類の遺伝子のうち、41種類の遺伝子において照射前後でfold change >1.5 または<0.66の発現量変化を認めた。Benjamini-Hochberg法を用いた解析の結果、4種類の遺伝子: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein (CTLA4)、membrane metalloendopeptidase (MME)、tumor necrosis factor receptor superfamily member 18 (TNFRSF18)、CEA cell adhesion molecule 8 (CEACAM8)において照射前後で有意な発現量の変化を確認した ($q < 0.05$)。CTLA4は制御性T細胞に発現し、細胞障害性T細胞の抗腫瘍免疫応答に抑制的に機能することから、本研究結果は放射線治療による腫瘍組織中の制御性T細胞の数または活性の低下を示唆する。MME、TNFRSF18、CEACAM8の抗腫瘍免疫応答への寄与に関しては知見が少ないため、放射線治療における同遺伝子群の発現変動の意義についてはさらなる研究が必要と考えられた。

本研究成果は、子宮頸癌根治的放射線治療症例における免疫応答関連遺伝子の発現変動を網羅的に解析し、臨床検体における放射線治療後の腫瘍組織中*CTLA4*の発現低下に関する新しい知見と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和6年1月30日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
病態病理学分野担任 横尾英明 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
産科婦人科学分野担任 岩瀬 明 印

副査 群馬大学教授（重粒子線医学推進機構）
重粒子線医学研究センター 医学部門担任 河村英将 印

参考論文
該当なし

（様式6，2頁目）

最終試験の結果の要旨

子宮頸癌根治的放射線治療における腫瘍免疫応答メカニズムについて、及び子宮頸部腫瘍の病理学的分類について試問し、満足すべき回答を得た。

（令和6年1月30日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）
腫瘍放射線学分野担任

大野達也 印

群馬大学教授（医学系研究科）
病態病理学分野担任

横尾英明 印