

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

片山 千佳 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Low level of stromal lectin-like oxidized LDL receptor 1 and CD8+ cytotoxic T lymphocytes indicate poor prognosis of colorectal cancer (腫瘍間質LOX1低発現かつ腫瘍浸潤細胞傷害性T細胞低浸潤を呈する大腸癌は予後不良である)

Cancer Reports: e1364, 2021

Chika Katayama, Takehiko Yokobori, Naoya Ozawa, Kunihiro Suga, Takuya Shiraishi, Takuhisa Okada, Katsuya Osone, Ryuji Katoh, Toshinaga Suto, Yoko Motegi, Hiroomi Ogawa, Akihiko Sano, Makoto Sakai, Makoto Sohda, Bilguun Erkhem-Ochir, Navchaa Gombodorj, Ayaka Katayama, Tetsunari Oyama, Ken Shirabe, Hiroyuki Kuwano, Hiroshi Saeki

論文の要旨及び判定理由

腫瘍組織は癌細胞だけでなく、さまざまな細胞から構成され、腫瘍微小環境を形成している。さらに、腫瘍微小環境は腫瘍の増殖、治療抵抗性などと関係している。レクチン様酸化低密度リポタンパク質受容体-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1、以下LOX-1) は、腫瘍微小環境において腫瘍免疫抑制に重要な骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell、以下MDS C) の新規マーカーとして注目されている。LOX-1は酸化LDLの受容体であり、炎症、動脈硬化などに関与し、活性酸素の産生や脂質代謝異常により癌化にも関与することが知られている。マクロファージは腫瘍微小環境において抗腫瘍活性と腫瘍促進作用をもち、LOX-1発現が亢進すると、M2マクロファージへの分化が誘導されるとの報告がある。また、LOX-1は腫瘍細胞にも発現し、大腸癌では進行するほど高発現で、乳癌では予後不良因子となるとの報告がある。しなしながら、大腸癌における腫瘍微小環境の研究として、腫瘍間質におけるLOX-1陽性細胞に注目した研究は少なく、詳細な検討はなされていない。さらに、大腸癌における腫瘍局所の免疫と腫瘍間質でのLOX-1発現の関係については報告がない。そこで、大腸癌臨床検体を用いて、腫瘍浸潤免疫細胞におけるLOX-1発現の意義を検討した。

対象は1990～2009年に手術を施行した原発性大腸癌128例である。切除標本の切片を用いてLOX-1、CD8、 β -cateninの免疫染色を行った。また、凍結切除検体から作製したcDNAを用いて、HRM法によるKRAS遺伝子およびBRAF遺伝子の変異解析を実施した。MDS Cは抑制性サイトカインIL-10を産生し、CD8によるIFN- γ の産生も阻害するため、cDNAを用いてreal-time RT-PCR法によるIFN- γ およびIL-10の発現量の測定を行った。腫瘍間質LOX-1陽性細胞 (間質LOX-1) 数の中央値で低発現群 (L群) と高発現群 (H群) に分けた。腫瘍浸潤CD8陽性細胞傷害性T細胞 (CD8+ cytotoxic T lymphocytes、以下CD8+CTL) についても同様に2群に分けた。間質LOX-1レベルと、CD8+CTL、サイトカイン (IFN- γ 、IL-10) 発現量、遺伝子変異、臨床病理学的因子、および予後との関係を検討した。さらに、腫瘍間質LOX-1を発現する細胞を同定するために、代表切片でLOX-1とMDS Cマーカー (CD11b、CD15) 、造血細胞マーカー (CD45、CD3、CD20、CD163) 、線維芽細胞マーカー (α -SMA) の多重蛍光免疫染色を行った。

LOX-1は大腸癌組織の腫瘍部に発現しており、腫瘍細胞と間質に浸潤している細胞の一部に発現していた。腫瘍LOX-1は静脈侵襲と、間質LOX-1はリンパ節転移と有意に関連していた。間質LOX-1-H群、CD8+CTL-H群が有意に予後良好だった。間質LOX-1陽性細胞とCD8の浸潤が少ないと、予後不良であり、多変量解析でもっとも重要な独立した予後因子となった。腫瘍局所における間質LOX-1陽性細胞とCD8+CTL、IFN- γ 、IL-10、核内 β カテニン陽性率は関連を認めなかった。多重蛍光免疫染色でLOX-1陽性細胞はCD45陽性、CD3陰性、CD20陰性、 α -SMA陰性で、リンパ球以外の造血系細胞であった。さらに、間質LOX-1陽性細胞のほとんどはCD163陽性であり、CD163+腫瘍浸潤マクロファージであることが示された。

LOX-1とCD8+CTLを利用することで腫瘍浸潤マクロファージと細胞傷害性T細胞を評価でき、大腸癌の予後を予測するための有用なバイオマーカーとして役立つ可能性が示唆された。

本研究は、今後の大腸癌の診断と治療の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。
(令和3年3月24日)

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任	近松 一郎	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野担任	鯉淵 典之	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 消化器・肝臓内科学分野担任	浦岡 俊夫	印

参考論文

1. Prognostic significance of β 2-adrenergic receptor expression in patients with surgically resected colorectal cancer.

(外科切除を受けた大腸癌患者における β 2-アドレナリン受容体発現の予後的意義)

International Journal of Clinical Oncology 2020 Jun;25(6):1137-1144.

Ogawa H, Kaira K, Motegi Y, Yokobori T, Takada T, Kato R, Osone K, Takahashi R, Suga K, Ozawa N, Katayama C, Oyama T, Shimizu A, Yao T, Asao T, Saeki H, Shirabe K.

2. STMN1 accumulation is associated with dysplastic and neoplastic lesions in patients with ulcerative colitis.

(STMN1集積は潰瘍性大腸炎のdysplasia、癌への進展に関連する)

Oncology Letters 2019 Nov;18(5):4712-4718.

Osone K, Yokobori T, Katayama C, Takahashi R, Kato R, Tatsuski H, Takada T, Yajima R, Motegi Y, Ogawa H, Fujii T, Ojima H, Nakamura J, Yao T, Shirabe K, Kuwano H.

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

- ・腫瘍間質におけるLOX-1発現についての臨床的意義について
- ・大腸癌における腫瘍細胞および間質細胞のLOX-1発現のメカニズムについて

試問し満足すべき解答を得た。

（令和3年3月24日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 消化管外科学分野担任	佐伯 浩司	印
群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印

試験科目

主専攻分野	消化管外科学	A
副専攻分野	病理診断学	A