



Clinical significance of expanded Foxp3+ Helios-regulatory T cells in patients with non-small cell lung cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 武藤, 哲史 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000145

論文内容要旨

しめい 氏名	むとう さとし 武藤 哲史
学位論文題名	Clinical significance of expanded Foxp3 ⁺ Helios ⁻ regulatory T-cells in patients with non-small-cell lung cancer 非小細胞肺癌患者における Foxp3 ⁺ Helios ⁻ 制御性 T 細胞の増加と、その臨床的意義
<p>【目的】 抑制性 T 細胞 (Treg) には胸腺由来の Natural Treg (nTreg) と局所で誘導される Induced Treg (iTreg) とがあると考えられている。近年、転写因子 Ikaros family 分子のひとつ Helios が nTreg のマーカーとなる可能性が示唆されているが、その臨床的意義は明確になっていない。われわれは本研究で、非小細胞肺癌患者における Treg の Helios 発現と、臨床的因子との関係を明らかにした。</p> <p>【方法】 2008 年に当科で治療した非小細胞肺癌患者 64 例 (術前 45 例, 再発 19 例) の末梢血単核球をフローサイトメトリーで解析した。また術前の 45 例中、その後再発をきたした 9 例と、その 9 例と Stage をそろえた無再発の 9 例, 計 18 例について、免疫組織化学法にて腫瘍浸潤リンパ球における Helios の発現を調べた。それぞれ臨床的因子との関連を検討した。</p> <p>【結果】 Foxp3⁺ Treg において Helios は、末梢血では 47.5±13.3% に発現していたが、腫瘍浸潤リンパ球での発現は 18.1±13.4% と末梢血に比べ少なかった。末梢血 CD4⁺ T 細胞における Helios⁻ Treg の割合は、健常人では 1.5% であったのに対し、癌患者では 2.4% と有意に多く、とくに Stage IA 期の患者に限っても 2.6% と有意に多かった (P<0.001)。腫瘍浸潤リンパ球における Treg で Helios⁻ の細胞が多い群では、有意に生命予後が悪かった (P=0.038)。</p> <p>【結論】 非小細胞肺癌患者において、Treg のなかでも Helios⁻ Treg は、特にがん免疫の抑制に関与していることが示唆された。その傾向は進行早期から捉えられたことより、腫瘍進展の極めて早い段階から腫瘍特異的 Treg の誘導を反映している可能性がある。Helios⁻ Treg は、非小細胞肺癌の予後予測因子となりうると考えられるし、今後その機能が明らかとなれば、がん免疫療法の治療標的となるかもしれない。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 28 年 1 月 26 日

大学院医学研究科長 殿

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告します。

【審査結果要旨】

氏 名 武藤 哲史

学位論文題名 Clinical significance of expanded Foxp3⁺ Helios⁻ regulatory T-cells
in patients with non-small-cell lung cancer

最近の腫瘍免疫学の進歩により、T 細胞が予後や治療効果に強く関与していることが明らかとなっている。更には、本邦でも、免疫チェックポイント阻害剤 (PD-1 抗体) が肺癌に対して保険適応となったことから、肺がん診療における免疫治療の役割が飛躍的に高まっており、治療効果と相関するバイオマーカーの検索が精力的に進められている。

本研究では、非小細胞肺癌患者における制御性 T 細胞 (Treg) について、転写因子 Helios の発現の臨床的意義を明らかにするため、非小細胞肺癌患者 64 名より末梢血単核球を採取し、フローサイトメトリーにて Treg 及び Helios 発現について、更にその内の 18 例については、免疫組織化学法にて手術時に摘出された腫瘍組織の腫瘍浸潤 Treg 及び Helios 発現について、臨床的因子との関連が検討された。その結果、Foxp3⁺Treg において、Helios 発現は末梢血 47.5% に対し腫瘍浸潤リンパ球では 18.1% と少なかった。また、癌患者において末梢血 CD4⁺T 細胞における Helios⁻Treg の割合が有意に多く、腫瘍浸潤リンパ球における Treg で Helios⁻細胞が多い群で有意に生命予後が不良であることが示された。これらの結果より、Helios⁻Treg ががん免疫の抑制に強く関与していることが示唆され、今後の肺がん診療に有用な情報となる可能性が考えられた。なお、本研究は既に査読付き英文誌 International Journal of Oncology (IF=3.025) に掲載されている。

申請者から提出された「学位論文、参考論文、等」、及び、平成 28 年 1 月 20 日に行われた学位論文審査会における口頭発表において、3 名の審査委員にて総合的に検討を行ったところ、申請者の論文は本学医学博士を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員	主査	鈴木 義行
	副査	鈴木 理
	副査	金沢 賢也