



Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota in colorectal cancers

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-06-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 菊池, 智宏 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000264

論文内容要旨

しめい 氏名	きくち ともひろ 菊池 智宏
学位論文題名	Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota in colorectal cancers (大腸癌における腫瘍浸潤免疫細胞の特徴と腸内細菌叢の関係)
近年、ニボルマブ（オプジーボ®）をはじめとした免疫チェックポイント阻害薬の登場など癌免疫療法は目覚ましい発展を遂げている。癌免疫においては、腫瘍組織へ浸潤している T リンパ球やマクロファージなどの腫瘍浸潤免疫細胞（tumor-infiltrating immune cells: TIICs）が大きな役割を果たすことが明らかとなっている。 最近のいくつかの報告で特定の腸内細菌が癌免疫療法の効果を改善することが示されている。そこで我々は大腸癌に対する免疫療法を含む新しい治療戦略を開発するために、腫瘍浸潤免疫細胞のサブタイプと腸内細菌叢を解析し、その関係を評価した。 2017 年 4 月から 2018 年 3 月の期間に当科で外科切除術を受けた大腸癌患者 17 名を対象とした。外科的切除標本より切り出した新鮮標本および患者便試料を採取した。新鮮標本の癌部および正常粘膜部より TIICs を酵素処理により分離し、この TIICs に含まれる制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg)、Th17 細胞および腫瘍随伴マクロファージ (tumor-associated macrophages: TAM) をフローサイトメトリー法で分析した。また便試料中の腸内細菌を 16S メタゲノム解析で分析した。癌部および正常粘膜部における Treg と Th17 および TAM それぞれのサブタイプを評価し、そのサブタイプと腸内細菌との関連を分析した。 癌部では正常粘膜部に比して FOXP3^{low}CD45RA⁺Treg 細胞が有意に減少し ($p = 0.02$)、FOXP3^{low}CD45RA⁻Treg 細胞は有意に増加し ($p = 0.006$)、また M1 TAM が有意に減少した ($p = 0.03$)。腸内細菌との関連では <i>Bacteroides</i> (Bacteroidetes 門) および <i>Faecalibacterium</i> (Firmicutes 門) を多く有する患者で FOXP3^{high}CD45RA⁻Treg (いわゆるエフェクター Treg 細胞) が増加していた。<i>Ruminococcaceae</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Eubacterium</i> (いずれも Firmicutes 門)、および <i>Bacteroides</i> (Bacteroidetes 門) が多い患者で、M1 TAM が増加していた。 本研究は大腸癌の腫瘍微小環境において腫瘍浸潤免疫細胞の誘導を介して腫瘍に対する免疫応答が抑制され、腸内細菌がその免疫抑制に関与している可能性があることを示している。免疫チェックポイント阻害剤を含む癌免疫療法前に腸内細菌の評価を行うことが、大腸癌患者の治療において新たな戦略のひとつとなる可能性が示唆される。	

学位論文審査結果報告書

平成 31 年 2 月 4 日

大学院医学研究科長 様

氏名：菊池智宏

学位論文題名：Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota
in colorectal cancers （大腸癌における腫瘍浸潤免疫細胞の特徴と腸内細菌叢の関係）

審査要旨：

近年のがん免疫療法の進歩とあいまって、腫瘍の微小環境があらためて注目されている。本研究は、大腸癌組織を使って腫瘍浸潤免疫細胞と腸内細菌叢との関連性について検討したものである。申請者らはまず腫瘍局所に浸潤する抑制性 T 細胞と Th17 細胞および腫瘍随伴マクロファージの頻度をフローサイトメトリーを用い正常粘膜とがん組織で比較検討した。次いで各種浸潤細胞の頻度と腸内細菌叢との関連を 16S metagenome sequencing 法により解析した。その結果、がん組織では正常粘膜と比較して、FoxP3^{low}/CD45RA⁺Treg が有意に減少し、FoxP3^{low}/CD45RA⁻Treg が有意に増加していること、さらに M1 タイプのマ

クロファージが有意に減少していることを明らかにした・これら抑制性の細胞群の増加が腫瘍の進展や発生に関与している可能性を示した・また・これらの細胞群の変化と特徴的な腸内細菌叢の変化（特に Bacteroides）に関連を認め・腫瘍の微小環境の変化に腸内細菌叢が何らかの影響を与えている可能性を指摘した・本研究の Limitation として検討症例数の問題や腸内細菌叢が腫瘍微小環境にあたえるメカニズムの解析などが挙げられるものの・上記の結果は新規性に富み・今後大腸癌のみならず各種がんに対する免疫療法のさらなる発展のための基礎的な知見となるものと考えられる・審査会では上記したメカニズムに関連する課題などいくつかの点について議論がなされたが・いずれの質疑においても適切に対応され・論文修正がなされている（詳細は 2 ページ目以降に記載）・

以上より・本研究が本学学位論文に価するものと判断された・

論文審査委員 主査 呼吸器外科学講座 鈴木弘行

副査 消化器内科学講座 片倉響子

副査 微生物学講座 石岡 賢