

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 甲・乙	第 号	氏 名	濱田 剛臣
<p>[論文題名]</p> <p>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Intratumoral CD45RO-Positive T Cells as Predictive Factors for Longer Survival of Patients with Colorectal Liver Metastasis after Hepatectomy</p> <p>[要 旨]</p> <p><b>【背景】</b></p> <p>近年の分子生物学の発展により腫瘍免疫のメカニズムは徐々に解明され、現在までの報告において抗腫瘍免疫応答が癌の制御に欠かせない存在であることは明らかである。大腸癌においても相当以前から腫瘍免疫の関連性が数多く報告されており、予後や進展性に密接に関連していることが明らかとなっている。</p> <p>大腸癌肝転移の予後予測因子に関してはこれまで腫瘍側の因子において詳細な検討がなされてきたが、炎症や免疫に関する宿主側の因子に着目した検討は未だ少ない現状にある。さらには全身的な免疫応答と腫瘍局所の免疫応答との関連を検討した報告も少ない。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>我々は2000年から2008年までに当教室で肝切除術を行った大腸癌肝転移切除症例を対象として腫瘍免疫学的予後予測因子の解析を行った。全身的な免疫応答の因子については modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) と Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) の評価を行った。</p> <p>さらに腫瘍局所の免疫応答の評価として、大腸癌肝転移腫瘍標本を用い、細胞障害性の T 細胞の評価に CD8 陽性 T 細胞、記憶性免疫の評価に CD45RO 陽性 T 細胞、免疫抑制性の T 細胞の評価に FoxP3 陽性 T 細胞、白血球の評価に CD66b 陽性白血球の染色をそれぞれ行い、肝転移腫瘍辺縁及び内部に発現している個数を測定し、腫瘍周囲の免疫応答状態と予後との解析を行った。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>全身的な免疫応答と予後との解析では、単変量解析では肝転移 H 分類、肝転移 Grade 分類、肝外転移の有無、術前 NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio) が有意な予後因子として抽出され、多変量解析では肝外転移の有無と術前 NLR のみが独立因子として同定された。さらに生存解析においても肝外転移の存在</p>			

( $p=0.0037$ )と  $NLR4.1$  以上 ( $p=0.0029$ )が有意に予後不良であった。

腫瘍局所の免疫応答と予後との解析では、生存解析において腫瘍内部の CD45R0 陽性リンパ球の発現が多い群が有意に予後良好であった (CD45R0: $p=0.002$ )。CD8 陽性リンパ球の発現と予後との関連は認められなかった。CD45R0 陽性リンパ球の発現は CD8 陽性リンパ球の発現と正の相関を示していた。

さらに、末梢血内のリンパ球数と腫瘍内部のリンパ球の発現個数の解析では、末梢血の好中球数と腫瘍内部の CD45R0 陽性リンパ球の発現は負の相関を示していた。

#### 【考察】

大腸癌肝転移切除症例で評価した今回の検討では  $NLR4.1$  以上が予後不良因子として抽出された肝転移の病態においては宿主免疫反応が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。従来、障害性 T 細胞である CD8 陽性リンパ球の発現が、予後との相関があると報告されていたが、本研究では、記憶性免疫に関わる CD45R0 リンパ球の発現が、より予後と相関しており、さらに、CD8 陽性リンパ球は CD45R0 陽性リンパ球と正の相関を示し、障害性リンパ球が記憶性免疫リンパ球に誘導された可能性が示唆された。

また、末梢血の好中球数と腫瘍内部の CD45R0 陽性リンパ球の発現は負の相関を示しており、やはり全身の免疫反応と局所での免疫反応は何らかの関係性があることが示唆された。

本研究は、サンプルサイズが小さい後方視的研究であるため、今後も研究を継続していく必要があると思われる。

#### 【結語】

本研究は、末梢血中の  $NLR$  の上昇および腫瘍内 CD45R0 + T 細胞の数の増加によって表される宿主の免疫応答が、腫瘍の進行を阻害する上で重要な役割を果たしている可能性があることを示した。これらの免疫学的マーカーは、将来、高リスクの患者を特定し、早期の癌再発を防ぐための補助化学療法または免疫療法を選択するために適用される可能性がある。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2,000 字程度、英文にあつては 1,200 語程度とする。