

審査の結果の要旨

氏名 唐 崎 隆 弘

本研究は、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析データを用いて、個々の肺癌患者における腫瘍内免疫応答および癌免疫状態を評価することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 非小細胞肺癌に対する手術症例 20 例の癌組織および正常肺組織・末梢血リンパ球から DNA と RNA を抽出し、全エクソンシーケンス・トランスクリプトームシーケンスを行った。そこから得られたデータを用いて、癌免疫サイクル (Cancer-Immunity Cycle) の各ステップの状態をスコア化し、レーダーチャートを用いて可視化する新たな評価法を考案した (“Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle”、以下 immunogram と表記する)。
2. 20 例の患者それぞれにおいて immunogram を描画したところ、一人として同じ immunogram を認めなかった。このことから、患者ごとに異なる腫瘍内免疫応答が生じており、癌免疫が抑制されている原因について個々の症例ごとに評価するべきであることが、あらためて認識された。
3. その中で共通点を探索すべく、T 細胞浸潤が豊富な T cell-rich 型と T 細胞浸潤に乏しい T cell-poor 型、そしてその中間である T cell-intermediate 型に分類したところ、いくつかの特徴が観察された。T cell-rich 型では豊富な腫瘍浸潤リンパ球で特徴づけられ、チェックポイント因子を含む抑制性因子の発現が亢進していた。逆に、T cell-poor 型では樹状細胞の活性化や腫瘍の抗原提示の段階ですでに癌免疫サイクルが障害されており、十分な T 細胞性免疫応答が惹起されていない可能性が示唆された。T cell-intermediate 型では、-rich 型と-poor 型の症例が混ざっていた。
4. 臨床データと immunogram の関連性についても解析を行った。腺癌、非腺癌のいずれの組織型においても、T cell-rich 型と-poor 型が混在していた。また、予後と immunogram パターンの解析を行ったところ、術後 3 年の時点における転帰ごとに患者を分類しても、特徴的な immunogram のパターンは描出されなかった。

以上、本論文は次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析データを用いて患者毎の腫瘍内免疫応答および癌免疫状態をスコア化し可視化する評価法 (“Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle”) を明らかにした。本研究は、患者毎の最適な複合癌免疫治療選択の指標となり得る可能性を有しており、個別化肺癌治療の展開に向けて有用性が期待されると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。