

審査の結果の要旨

氏名 美山 優

本研究は尿路上皮癌の免疫微小環境における炎症細胞浸潤とそのメカニズムについて調べるため、上部尿路上皮癌の臨床検体を用いた検討と、尿路上皮癌の細胞株および洗浄血小板を用いた検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 上部尿路上皮癌の臨床検体を用いた検討では、マクロファージや制御性 T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、活性化 T 細胞の腫瘍内への浸潤は予後不良であった。また、腫瘍 PD-L1 陽性例は進行例に多く、扁平上皮亜型、高度の腫瘍浸潤リンパ球と関連した。予後解析では、腫瘍 PD-L1 陽性例は無転移生存期間および全生存期間いずれにおいても予後不良であったが、Cox 回帰モデルによる多変量解析では独立した予後不良因子とはならなかった。興味深いことに、腫瘍 PD-L1 発現と術前の血中血小板数には交互作用がみられ、血小板数が低い群では腫瘍 PD-L1 発現は予後に影響しない一方で、血小板数が高い群では腫瘍 PD-L1 陽性例は予後不良であった。
2. 臨床検体を用いた検討で、腫瘍 PD-L1 発現と血小板数に交互作用が認められたため、尿路上皮癌の細胞株を用いて健常人の洗浄血小板を用い、まず血小板が腫瘍の遊走浸潤能に影響を及ぼすかどうか調べたところ、9 種類の細胞株のうち 6 種類に血小板と共培養することで腫瘍細胞株の形態変化や遊走浸潤能の獲得、上皮間葉転換マーカーの上昇を確認した。また、9 種類中 8 種類の細胞株で PD-L1 発現が増加した。
3. 血小板との共培養により遊走浸潤能を獲得した細胞株のうち 3 種類を選び、siRNA による PD-L1 ノックダウンを行った後に血小板と共培養して、PD-L1 発現と血小板がどのように遊走浸潤能に影響するかを検討したところ、1 種類の細胞株では、血小板非存在下では PD-L1 発現の程度は遊走浸潤能に影響しないものの、血小板存在下では、PD-L1 発現が保たれている群の方がノックダウン群よりも遊走浸潤能が増加しており、血小板と PD-L1 の直接的な相互作用が確認された。

以上、本論文は尿路上皮癌の免疫微小環境における各炎症細胞浸潤や PD-L1 発現の臨床・病理学的特徴に加え、宿主因子である血小板は免疫抑制機構を介して腫瘍進展に関わる点に着目し、血小板が腫瘍 PD-L1 発現と相互作用するという新たな知見を見出し、その意義について検討した。本研究は希少な上部尿路上皮癌を用いて炎症細胞浸潤と予後の網羅的解析を行っており、さらに腫瘍 PD-L1 発現と血小板の相互作用という今までに報告のない知見を得ており、今後の免疫治療に貢献する可能性があると考えられ、学位の授与に値するものと判断する。