

審査の結果の要旨

氏名 佐藤靖祥

本研究は胃癌における腫瘍内免疫応答を明らかにするため、胃癌患者 31 症例の、手術検体（腫瘍組織・正常組織）と末梢血検体を用いて、次世代シーケンサー解析、フローサイトメトリー解析、液性因子解析を行い、多層的な解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 「がん免疫サイクル (Cancer-Immunity Cycle)」の概念に基づき、RNA シーケンスデータから抽出した 9 つの評価軸からなる「イムノグラム (Immunogram)」で腫瘍内免疫応答を表現した。患者個々にイムノグラム解析を行い、各評価軸のイムノグラムスコア (IGS) をもとにクラスター解析を実施したところ、胃癌の腫瘍内免疫応答は、大きく 2 つの群 (“Immune Hot” と “Immune Cold”)、さらに詳細に 4 つの群 (IGS cluster; “hot1”, “hot2”, “middle”, “cold”) に分類された。
2. IGS cluster は従来の臨床分類とは相関を認めなかったが、クラスター毎に、腫瘍、がん抗原数や上皮間葉転換、遺伝子変異、腫瘍微小環境 (TME, tumor microenvironment)、さらには腫瘍浸潤 T 細胞 (TIL, tumor infiltrating lymphocyte) の機能不全や浸潤排除の有無など、腫瘍内免疫応答が特徴づけられ、腫瘍内免疫応答の評価に有用と考えられた。
3. 腫瘍内免疫応答が活性化されている “hot1” の手術予後が不良な傾向であったが、“hot1” では予後良好な “hot2” と比較してイムノグラムでの Glycolysis (解糖系) のスコアが高く、腫瘍の解糖系が亢進しているために腫瘍増殖が免疫を凌駕しているためと考えられた。免疫応答が強い hot 群が、腫瘍側の代謝因子である Glycolysis (解糖系) により “hot1” 群と “hot2” 群に分類された点は、本研究で得られた新知見である。
4. “cold” 群には、Cytostim 刺激でも PMA/イオノマイシン刺激でもインターフェロン $\gamma$  産生が認められない T 細胞機能不全に陥った症例が 12 例中 3 例含まれていた。これら T 細胞が機能喪失した 3 症例では、その他 9 症例との比較トランスクリプトーム解析で、発現変動遺伝子の上位に GAGE1, MAGEA8, MAGEC1, GAGE2A, XAGE2, GAGE12J といった CT 抗原が並んでいた。さらに B 細胞系の遺伝子が高発現しており、CT 抗原や B 細胞が何らかの免疫抑制作用をもつ可能性が示唆された。また、前者 3 症例ではネオアンチゲン頻度が低下しており、immunoediting を認めることから、一度誘導された免疫応答が疲弊した結果と考えられた。

以上、本論文は、次世代シーケンサー解析、フローサイトメトリー解析、液性因子解析

による多層的な解析から、胃癌の腫瘍内免疫応答を評価するのに有用な分類を提唱した。さらに、腫瘍内免疫応答が強い hot 群が腫瘍側の代謝因子である Glycolysis（解糖系）により 2 群に分類された点、“cold” 群には適切な刺激によりサイトカイン産生が期待できる症例と、強力な刺激を与えてもインターフェロン $\gamma$ 産生が認められない T 細胞機能不全に陥った症例があること、および CT 抗原や B 細胞系遺伝子の高発現が免疫抑制に関与している可能性を明らかにした点は、本研究で得られた新知見である。本研究をもととして、腫瘍内免疫応答の解析に基づいた胃癌に対する治療法の開発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。