

審査の結果の要旨

氏名 小林 佑哉

腫瘍微小環境はがん細胞と複雑な相互作用を有しており、がんの形成、生存そして転移に大きく関わっている。がん細胞そのものではなく、微小環境をターゲットとした治療法の開発も進んでいる。本研究は食道扁平上皮癌 97 症例に対する RNA sequencing により腫瘍微小環境を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 食道扁平上皮癌の微小環境を 4 種類に分類した。第 1 群は低酸素環境を特徴とする群である。97 症例のうち 60 症例(62%)が該当する。癌細胞の増殖は酸素需要を増加させ、また食道扁平上皮癌に頻度の高い遺伝子変異である TP53 変異はワールブルグ効果により解糖速度と乳酸産生を増加させることで低酸素環境を助長する。低酸素環境は一般的に抗腫瘍免疫を抑制して、また化学療法や放射線療法に対する耐性を獲得させ、臨床転帰の不良につながると考えられてきた。しかしながら低酸素環境は免疫抑制性に寄与する他に、免疫賦活的な役割を併せもっており、低酸素により活性化された細胞障害性 T 細胞が免疫原性細胞死に寄与している可能性も明らかとなった。第 2 群は抗腫瘍免疫が活発に生じている予後良好な群である。97 症例のうち 20 症例(21%)が該当する。免疫が活発に生じている一方で CD8+ T 細胞の疲弊や免疫チェックポイント分子による抑制も目立ち、第 2 群に対しては免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待される。第 3 群では M2 型マクロファージや肥満細胞による抗腫瘍免疫の抑制が目立つ。97 症例のうち 13 症例(13%)が該当する。リンパ節転移が最も多く予後は不良である。M1 型マクロファージへの再分極や肥満細胞浸潤の抑制が治療戦略として考慮される。第 4 群は非癌部上皮と近しい微小環境を有するが、予後の最も不良な群である。97 症例のうち症例のうち 4 症例(4%)が該当する。腫瘍抗原として免疫に認識されるゲノム変異数が少なく、適切な抗原提示や引き続く免疫応答が生じていない可能性がある。

2. RNA sequencing から得られた情報量をできる限り保ちながら、食道扁平上皮癌において重要と考える腫瘍微小環境を視覚的に表示する IMMUGENO_GRAM を作成した。恣意的な特徴量の選択を避けるため、ランダムフォレストを利用した機械学習により特徴量を削減した。IMMUGENO_GRAM は 12 軸からなるレーダーチャートであり、0~2 時方向ががん免疫サイクルの開始を、3~4 時方向が抗腫瘍免疫の強さを、5~11 時方向が免疫を抑制する微小環境を表現している。

以上、本論文は食道扁平上皮の微小環境に対して RNA sequencing から得られた俯瞰的な見を提供している。個別化治療を受ける患者の転帰を予測あるいは評価する際に、本研究の結果をふまえた患者背景の検討を行うことで、より効果的な治療の適用が期待される。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。