

審査の結果の要旨

氏名 星川 真有美

本研究は、宿主の抗腫瘍免疫反応を惹起すると共に、これに抑制的に働く免疫システムを同時に誘導すると報告されている膵癌を対象とした。その免疫学的動態を明らかにするため、膵癌患者の免疫状態を膵切除術前と術後にモニタリングし、末梢血及び膵癌腫瘍組織における各免疫学的マーカーの予後との相関を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 膵癌患者に対する膵切除術前後の末梢血を採取し、免疫関連細胞成分をフローサイトメーターで解析し、サイトカインやケモカインなどの免疫関連分子をマルチプレックスビーズアッセイで検出し、膵癌患者の手術前後のSystemicな免疫状態を検討した。まず、手術前後を比較すると、末梢血中の免疫細胞ではPBMC(peripheral blood mononuclear cell)中のT細胞, CD4⁺T細胞, $\gamma\delta$ T細胞割合、及びnaïve+effector Tregとeffector Treg割合が術後に有意に減少し、血漿中のケモカインはIP-10が術後有意に上昇していた。また、『術前』のNK細胞割合、『術後』のNK細胞割合、MIP-1 β , IL-6, IL-9, IL-17Aが、予後良好群で有意に高値であり、『術後』のmonocyte割合は、予後不良群で有意に高値であった。
2. 切除標本から膵癌腫瘍組織を一部採取し、次世代シーケンサーを用いて腫瘍内の遺伝子発現を解析し、膵癌の腫瘍局所の免疫環境を評価した。腫瘍内の遺伝子発現解析でも、予後良好群でNK cell浸潤が多い傾向を認め、IFN- α , IFN- γ 関連遺伝子の発現が有意に亢進していた。一方で予後不良群では、上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition)関連遺伝子は有意に高発現、KRASシグナル亢進に関連する遺伝子群も高発現である傾向を認めた。

以上、本論文は、膵癌に対する抗腫瘍免疫において、T cellによる獲得免疫に比し、NK cellによる自然免疫がより強く関連している可能性を示した。予後予測因子だけではなく、NK cellを中心とした自然免疫系を積極的に活性化する方法が、膵癌免疫治療として期待されるかもしれない。

そもそも予後不良な疾患であり、これまで有効な免疫治療の報告が無い膵癌治療において、新たな知見としてその発展の一助になる事が期待され、学位の授与に値するものと考えられる。