

審査の結果の要旨

氏名 市村 崇

本研究は第一部において胃癌と上部尿路上皮癌における CD204 陽性腫瘍関連マクロファージ (CD204<sup>+</sup>TAM) の臨床病理学的意義を明らかにするために組織マイクロアレイ (TMA) 標本を用いて解析を行い、第二部において腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の B リンパ球の免疫グロブリン重鎖 (IgH) の遺伝子再構成の塩基配列解析を試み、下記の結果を得ている。

1. 胃癌 119 例の TMA 解析の結果、CD204<sup>+</sup>TAM の割合が有意に高い因子は、65 歳以上 ( $P=0.008$ )、進行癌 ( $P<0.0001$ )、リンパ管侵襲陽性 ( $P=0.03$ )、静脈侵襲陽性 ( $P<0.001$ )、リンパ節転移陽性 ( $P<0.001$ ) であった。多変量解析では 65 歳以上 (オッズ比 3.25, 95% 信頼区間 1.23–8.63,  $P=0.018$ )、進行癌 (オッズ比 10.7, 95% 信頼区間 4.17–27.5,  $P<0.0001$ ) で有意差が残った。一方 CD204<sup>+</sup>TAM の割合が有意に低い因子は、EBV 関連胃癌 ( $P=0.03$ ) であり、多変量解析 (オッズ比 0.3, 95% 信頼区間 0.10–0.91,  $P=0.034$ ) でも有意差が残った。
2. 胃癌 119 例の Kaplan-Meier 分析で、術後の癌特異的死亡をイベントとした癌特異的生存期間は CD204<sup>+</sup>TAM 密度が中央値以上の群 (CD204-high) において有意 ( $P=0.0015$ ) に短かった。多変量解析 (Cox 比例ハザード回帰モデル) でも、CD204-high 群 (ハザード比 6.30, 95% 信頼区間 1.38–28.73,  $P=0.018$ ) は有意に癌特異的生存期間が短かった。
3. 上部尿路上皮癌 171 例の TMA 解析の結果、CD204<sup>+</sup>TAM の割合が有意に高い因子は非乳頭状構築 ( $P=0.0037$ )、高異型度 ( $P<0.0001$ )、脈管侵襲 ( $P<0.0001$ )、上皮内癌併存 ( $P=0.0046$ ,  $P=0.0002$ )、深達度 ( $P<0.0001$ )、リンパ節転移 ( $P=0.0017$ ,  $P=0.0081$ ) であった。
4. 上部尿路上皮癌 140 例の Kaplan-Meier 分析で CD204-high 群は、腫瘍中心部、辺縁部共に、早期の術後転移再発 (log-rank  $P<0.0001$ ) および癌特異的死亡 (log-rank center  $P=0.0002$ , periphery  $P=0.0003$ ) と有意に相関していた。多変量解析 (Cox 比例ハザード回帰モデル) では、CD204-high 群は、早期の術後転移再発と有意に相関していた (center; ハザード比 2.52, 95% 信頼区間 1.02–6.22,  $P=0.045$ , periphery; ハザード比 3.10, 95% 信頼区間 1.17–8.16,  $P=0.022$ )
5. 胃癌および上部尿路上皮癌のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体から抽出した DNA を用いて TIL の IgH の遺伝子再構成のレパートリー解析が可能である事を示した。

以上、本論文は胃癌および上部尿路上皮癌において CD204<sup>+</sup>TAM 密度が新たな予後不良因子である可能性を初めて示した。本研究の結果から新たな患者層別化、層別化に基づく治療戦略選択、CD204 をターゲットとした治療開発の研究発展が期待される。また、FFPE 検体から抽出した DNA を用いて TIL の IgH 遺伝子再構成のレパートリー解析が可能である事を示した。免疫療法前後における FFPE 検体を用いた解析によって免疫療法の新たなバイオマーカーを検索する事が可能となった。以上の研究成果は今後の臨床腫瘍学および腫瘍免疫学に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。