

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 539 号	学位申請者	平原徹志
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	垣花 泰之	副査
	副査	大脇 哲洋	副査
			博士 (医学)
			上野 真一
			大石 充

主査および副査の5名は、令和2年1月17日、学位申請者 平原 徹志君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 全身の炎症のマーカーであるCRPとの関係はあるか。

(回答) 本研究では、化学療法前にCRPを測定していないので検討できなかったが、CRPも腫瘍悪性度と関連する予後予測マーカーであるとの胃癌での報告があり、関係がある可能性が高いと思われる。

質問2) NLR、PLRとCRPとの関係はあるか。

(回答) 本研究では、化学療法前にCRPを測定していないので検討できなかったが、CRPとNLR、PLRとは関連があり、いずれも予後を予測する重要なマーカーになると報告されている。

質問3) リンパ球数を規定する因子があるか。

(回答) リンパ球数は、全身の栄養状態や宿主の免疫状態を反映していると報告されている。

質問4) NLR、PLRとアルブミンとの関係はあるか。

(回答) 本研究では、化学療法前にアルブミンを測定していないので検討できなかったが、アルブミンもCRPと同様にNLR、PLRとは関連があり、いずれも予後を予測する重要なマーカーとなると報告されている。

質問5) NLR、PLRは、癌との相関がみられるが、IL-1との相関はみられるか。

(回答) IL-1は、IL-1Family1~IL-1Family11までのファミリーを形成し、様々な炎症に関与しているとされる。通常は、単球やマクロファージ系の細胞が分泌するが、NKcell、T-cell、B-cell、メサングウム細胞、肥満細胞、好中球などの細胞も分泌する。最近では腫瘍細胞がIL-1を恒常的に分泌するために癌の慢性炎症の1つの原因とされている。またIL-1は血管内皮細胞や線維芽細胞に作用し、IL-6や各種Colony Stimulating Factorの産生を誘導し、好中球や血小板の増加をもたらすためにNLR/PLRともに増加すると考えられる。

質問6) NLRとPLRの違いは何か。

(回答) NLRとPLRは、いずれも全身の炎症と抗腫瘍免疫、栄養状態を反映する因子であり、明確な違いを詳細に検討した報告はない。

質問7) NLRとPLRの要素が補完しあっているのか。

(回答) 本研究ではNLRの感度が高く、PLRは特異度が高い結果となっており、結果的に双方のスコアが補完しあっている可能性は考えられる。

質問8) NLR-PLRスコアを、好中球数x血小板数/リンパ球数の1つのスコアで表せるのではないか。

(回答) 好中球数x血小板数/リンパ球数で解析を行った。治療効果との関係では、Non-PD群(非増悪群)に比較してPD群(増悪群)では有意に高値であった(P=0.0032)。予後との関係でも好中球数x血小板数/リンパ球数の高値群は、低値群に比較して有意に予後不良となった(P=0.0071)。これらの結果より好中球数x血小板数/リンパ球数も有用な血液マーカーとなる可能性は示唆されたが、統計学的にはNLR-PLRスコアより劣る結果となった。

最終試験の結果の要旨

質問 9) ROC 曲線で PLR が予後因子として高く、NLR が低めであったのは何故か。

(回答) NLR と PLR は、様々な癌腫で比較検討されているが、どちらが予後予測因子として優れているかは一定の見解が得られておらず、明確な違いを詳細に検討した報告はこれまで行われていない。

質問 10) Cut off 値が他の論文と異なることに関する考察はあるか。

(回答) 一般に NLR・PLR とともに白人や進行癌で高くなる傾向がある。今回、切除不能進行・再発胃癌を対象にしているため NLR・PLR とともに高値となることが予測された。文献的には NLR: 2~5, PLR: 104~250 との報告であり、本研究での NLR: 2.461, PLR: 248.4 は、やや高い傾向ではあった。また Cut off 値の設定をどのように行うかもそれぞれの論文報告で異なる。本研究では、治療効果を標的とした ROC 解析で決定した。

質問 11) NLR-PLR スコア 2 の症例は、早急に化学療法をしたほうがいいのか。

(回答) 化学療法が効きにくいことが予想されるので、経鼻栄養や腸瘻の造設などによる栄養管理の早期介入を行うことも治療戦略として重要であると考えている。

質問 12) NLR-PLR スコアは栄養管理で改善するが、予後は伸びるのか。

(回答) 胃癌の術後補助療法で、アミノ酸含有の経腸栄養剤が S-1 の完遂率に寄与するとの報告がある。また、術前化学療法例で、加療前の経腸栄養剤サポートが栄養状態を改善し、予後の向上に寄与する報告がある。NLR-PLR score が 0 や 1 症例にも栄養サポートは重要ではあるが、特に score 2 の症例では、積極的な栄養介入を図って栄養状態を改善し、化学療法の完遂率を向上させることが重要であると考ええる。

質問 13) PLR スコアが、癌に関連するのであれば、抗血小板薬は、がんの治療薬となるか。

(回答) 低用量アスピリン長期内服者は、大腸癌のリスクを減らすとの報告がある。

質問 14) 抗凝固薬は、がんの治療薬となるか。

(回答) 抗凝固薬が、癌を減らすとの報告はないが、血小板を対象とした抗がん剤は、開発段階にある。

質問 15) NLR・PLR の分布で極端に数値が高い症例の予後は、極めて悪いのか。

(回答) 本研究では、特別な関係性は見出せなかった。

質問 16) 末梢血中の NLR・PLR 高値と組織所見の比較はしたか。

(回答) 本研究では、切除不能・再発胃癌を対象としているため検討できなかったが、以前 preliminary に行った腫瘍局所での腫瘍浸潤 T リンパ球 (CD3 陽性) と末梢血中のリンパ球数との関係では、有意な相関を見出せなかった。

質問 17) 予後の単変量・多変量解析に治療効果 (PD vs non-PD) を入れた理由は何か。

(回答) 化学療法導入前の因子という点では、削除すべきだが、治療効果は重要な予後因子であるため、敢えて治療効果を単変量・多変量解析に入れた上で、NLR-PLR スコアの予後における有用性を検討する解析手法を選択した。

質問 18) tumor educated platelet (TEP) という概念があるが、増加している血小板と腫瘍との関係はあるか。

(回答) 癌細胞は、血小板の増加や凝固線溶系の調整をおこなう様々なサイトカインやケモカインを直接生成する能力を持っているため癌の成長や転移に深く関与し、促進的に働くと考えられている。

質問 19) 骨髄とのクロストークについても考慮すべきではないか。

(回答) 近年、骨髄とのクロストークは注目されており、乳癌では癌細胞が CXCL12 を発現している初期間葉系前駆細胞に作用し、リンパ球を down regulation しているとの報告もある。胃癌についても今後の検討課題としたい。

質問 20) リンパ球の絶対数も減少しているのか。

(回答) NLR-PLR スコアは、リンパ球の絶対数とも有意に相関しており ($P < 0.0001$) ; スコアの高い群はリンパ球の絶対数も低値であった。

質問 21) 腫瘍微小環境でリンパ球・好中球はどのように存在しているのか。

(回答) 腫瘍微小環境では腫瘍関連マクロファージ (TAM) や癌関連線維芽細胞 (CAF) , 骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) が比較的多くみられ、CD8 陽性キラー T 細胞, NK cell, B cell 等の細胞は機能不全となっている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。