

論文審査の要旨

報告番号	総研第 723 号	学位申請者	濱田 由紀
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学)・産学・学術)
	副査	上野 真一	副査 井上 博雅
	副査	榎田 英樹	副査 上田 和弘

Vascular endothelial growth factor inhibitors promote antitumor responses via tumor microenvironment immunosuppression in advanced colorectal cancer

(VEGF 阻害剤は進行大腸癌患者において腫瘍微小環境の免疫抑制応答を調節することにより抗腫瘍免疫応答を促進する)

大腸癌は、本邦・世界共に死亡者数の多い癌であり、いまだ切除不能大腸癌の多くは予後不良である。近年、免疫療法法の進歩により、様々な癌種で予後が改善されているが、効果は限定的であり、治療効果を高めるために、腫瘍の免疫環境を改変するための研究が行われている。本研究は、進行大腸癌に対して使用された血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害剤が患者の腫瘍免疫環境に与える変化を明らかにすることを目的に行われた。

腫瘍深達度 T3 または T4 の進行大腸癌患者 135 名を、術前治療を受けていない患者群 (UPPRONT 群、n=54)、術前化学療法として FOLFOX を受けていた患者群 (FOLFOX 群、n=55)、切除不能大腸癌として FOLFOX と Bevacizumab の併用療法後に切除を受けた後に手術を行った患者群 (B-MAB 群、n=26) の 3 群に分類し、手術標本の腫瘍胞巣と腫瘍間質における、各免疫細胞 (CD8 陽性 T 細胞、FOXP3 陽性リンパ球、CD163 陽性マクロファージ、PD-1 陽性リンパ球) の個数を測定し、比較を行った。その結果、以下の知見が得られた。

- ① CD8 陽性 T 細胞の数は治療群間で差がなかった。
- ② PD-1 陽性リンパ球 (腫瘍間質)・FOXP3 陽性リンパ球 (腫瘍胞巣・腫瘍間質)・CD163 陽性マクロファージは B-MAB 群で有意に少なかった。
- ③ PD-1 陽性リンパ球 (腫瘍間質) と CD163 陽性マクロファージは組織学的治療効果の高い群において有意な低下を認めた。
- ④ 多変量解析の結果、Becavizumab の併用が、PD-1 陽性リンパ球 (腫瘍間質)、FOXP3 陽性リンパ球 (腫瘍胞巣・腫瘍間質)、CD163 陽性マクロファージの減少に最も影響を与えていた。

本研究では、Becavizumab の併用患者群では、PD-1 陽性リンパ球数、FOXP3 陽性リンパ球数、CD163 陽性マクロファージの数が低下したこと、PD-1 陽性リンパ球及び CD163 陽性マクロファージの数の低下は組織学的治療効果と相関していたことが明らかになった。これらの所見は、Becavizumab が抑制性免疫細胞の腫瘍環境への浸潤を抑制することによって化学療法の治療効果を増強する可能性を示唆している。血管新生因子である VEGF は、制御性 T 細胞や腫瘍関連マクロファージなどの抑制性免疫細胞を活性化し、CD8 陽性 T 細胞を抑制することで腫瘍微小環境を腫瘍増殖に適したものに誘導すると報告されている一方で、現在最も一般的に使用されている VEGF 阻害剤である Bevacizumab は、各種臨床試験で治療効果については証明されているものの、その機序、特に腫瘍免疫環境に及ぼす影響についてはいまだ不明な部分が多い。本研究で明らかになった知見は、これまで推定されていた VEGF 阻害剤の腫瘍免疫への改変効果を裏付けるものである。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。