

氏 名	河内 麻里子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5 6 8 7 号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs)-related genomic signature predicts chemotherapy response in breast cancer (原発性乳癌における腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) 関連遺伝子マーカーは化学療法の治療効果を予測する)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 前田嘉信 准教授 片山博志

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

目的：本研究は形態学的に評価した間質および腫瘍内の腫瘍浸潤リンパ球 (TILs)の発現レベルが、遺伝子発現プロファイルと相関するかを検討し、TILs 関連遺伝子マーカーの原発性乳癌における臨床的予後予測能および治療効果予測能をサブタイプごとに検討した。

方法：研究包括同意がある原発性乳癌症例 40 検体からの HE 染色スライドで評価した TILs の発現レベルと、cDNA マイクロアレイデータを用い、TILs 高発現に関連する 22 遺伝子群を抽出して、TILs-GS とした。各サブタイプにおける TILs-GS の発現レベルを比較し、サブタイプごとに予後予測能および治療効果予測能を検討した。

結果：TILs-GS は TN および HER2 陽性乳癌において、ER 陽性乳癌よりも有意に高い発現がみられた ($p < 0.001$)。HER2 陽性では、TILs-GS が高い症例は低い症例と比較し有意に予後良好であったが ($p=0.001$)、その他のサブタイプでは予後予測能はみられなかった。アンスラサイクリン・タキサン併用術前化学療法によって pCR が得られた症例と non-pCR であった症例における TILs-GS の発現レベルをサブタイプごとに比較した結果、Luminal-low を除く、Luminal-high, HER2 陽性、TN の 3 サブタイプでは、pCR が得られた症例において、TILs-GS は有意に高い発現がみられ (Luminal-high: $p = 0.013$, HER2 陽性: 0.005 , and TN: 0.016)、多変量解析においても、TILs-GS は独立した予測因子であった (オッズ比 2.02 、95%信頼区間 $1.30 - 3.14$, $p=0.025$)。

結論：TILs-GS は HE 染色で評価した形態学的な間質および腫瘍内 TILs の発現レベルと相関し、特定のサブタイプにおいて化学療法の治療効果予測能を示した。既存の乳癌サブタイプと TILs-GS レベルを層別化するには、さらなる検討が必要である。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) の浸潤レベルは原発性乳がんの予後と相関することがわかっているが、その病理学的評価は施設間での再現性に乏しい。そこで再現性と客観性の高い TILs の遺伝子プロファイリングを指標とした化学療法の効果予測法の確立が求められている。

本研究では、原発性乳がん 40 例の TILs 浸潤をもとに 22 個の遺伝子を抽出し、これを TILs-related genomic signature (TILs-GS) とした。総計 2337 症例の cDNA マイクロアレイデータに対して TILs-GS を適用し、予後予測および術前化学療法の効果予測について検討した。その際、①ホルモン受容体 (+) HER2(-) Ki67low, ②ホルモン受容体 (+) HER2(-) Ki67high, ③ホルモン受容体 (-) HER2(+), ④triple-negative (TN) の 4 群に分けて解析を行った。その結果、全身療法未施行例では③において TILs-GS と予後が相関した。また、アンスラサイクリンとタキサンの併用による術前化学療法では、②③④にける効果と TILs-GS が相関した。

本研究は、TILs-GS を用いて、化学療法の原発性乳がんに対する効果を予測することが可能であることを示した重要な知見である。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。