

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
佐々木 朗 印	学位論文指導全般
印	
印	

## 学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

専攻分野 病態制御科学 口腔顎顔面外科分野	身分 大学院生	氏名 高倉 裕明
<p>論 文 題 名</p> <p><b>The Immunological Impact of Chemotherapy on the Tumor Microenvironment of Oral Squamous Cell Carcinoma</b></p> <p>(口腔扁平上皮癌に対する術前化学療法のがん微小環境に及ぼす免疫学的変化)</p>		
<p>論文内容の要旨 (2000字程度)</p> <p><b>【背景と目的】</b></p> <p>口腔扁平上皮癌の主な治療法は外科療法・化学療法・化学放射線療法であるが、最近、免疫チェックポイント療法をはじめとする免疫療法が大きく着目されている。その中で、腫瘍組織の免疫環境が免疫療法の効果のみならず化学療法などの治療成績に影響を与えていることが示されており、腫瘍組織の免疫環境を改善することの重要性が認識されている。既存の抗がん薬などが、がん微小環境に対して何らかの影響を示すことも明らかとなっており、がん化学療法と免疫療法を併用した複合的がん免疫療法も注目されている。また、様々な悪性腫瘍においてPD-L1の発現が予後判定や抗PD-1抗体の治療効果に影響を及ぼしていることが示されているものの、口腔扁平上皮癌では明らかでない。</p> <p>そこで、本研究では、口腔扁平上皮癌における術前化学療法のがん微小環境の免疫病態に及ぼす影響を明らかにするとともに、免疫チェックポイント分子の発現と予後との関連を明らかにすることを目的とした。</p> <p><b>【対象】</b></p> <p>対象は 2004 年から 2007 年に岡山大学病院口腔外科（病態系）で根治手術を施行した口腔扁平上皮癌患者で、術前化学療法非施行群（nNAC 群）10 例と術前化学療法施行群（NAC 群）8 例の 2 群に分類した。なお、対象患者の年齢・性別・臨床ステージおよび術前末梢血リンパ球数に関して両群で差を認めなかった。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>口腔扁平上皮癌切除標本を用いて、T 細胞については CD4・CD8, NK 細胞マーカーである CD56, 制御性 T 細胞マーカーである FOXP3・CCR4, その発現の低下が免疫逃避の主要な原因となる HLA Class I, 新しい標的分子として期待されるがん・精巣（Cancer/Testis; CT）抗原、および免疫チェックポイント分子の発現について、免疫組織化学染色を行い観察した。2 群間での腫瘍浸潤リンパ球数や発現率の変化を比較し、抗がん薬のがん微小環境の免疫病態に及ぼす影響について解析した。</p> <p>また、カプランマイヤー法にて生存曲線を作成し、両群の生存率を log-rank 検定を用いて比較することで、口腔扁平上皮癌における免疫チェックポイント分子の発現と予後との関連について検証した。</p>		

論文内容の要旨（2000字程度）

### 【結果】

#### 1) 腫瘍局所における免疫細胞の浸潤度

NAC 群において腫瘍周囲間質への CD56 陽性細胞数が有意に多かったが、CD4・CD8・FOXP3・CCR4 陽性細胞数に関しては両群で有意差を認めなかった。腫瘍周囲および腫瘍蜂巣内へ浸潤している CD8 陽性細胞数は化学療法施行後も維持されていた。

#### 2) HLA Class I の発現

腫瘍細胞での HLA Class I 発現が弱い症例は 2 例であったが、いずれも化学療法非施行の症例であり、NAC 群における HLA Class I 発現の down regulation はみられなかった。

#### 3) CT 抗原の発現

腫瘍細胞での CCDC62-2 の発現は両群で有意差を認めなかったが、NAC 群において MAGE-A の高発現がみられた。

#### 4) 免疫チェックポイント分子の発現

NAC 群において腫瘍胞巣内へ浸潤する PD-1 陽性細胞数は低下傾向を示し、腫瘍細胞の PD-L1 の発現も低下している症例を多く認めた。

#### 5) PD-L1 発現と予後

NAC (PD-L1 弱発現) / nNAC (PD-L1 中～高発現) 群間での 5 年無病生存率において有意差を認めなかった。

### 【考察】

一般に多くの抗がん薬は免疫抑制作用があり、免疫療法の組み合わせとして好ましくないと考えられてきた。しかし薬剤、投与量、投与のタイミングによっては免疫増強、免疫抑制解除を目的として使用できることが近年報告され、化学療法による多くの免疫学的利点が再認識されようとしている。本研究において、術前化学療法が腫瘍局所における腫瘍浸潤リンパ球数を増加あるいは維持すると同時に、腫瘍抗原の発現を亢進、HLA Class I などの癌免疫応答の感受性を規定する因子にも影響を及ぼすことで、免疫応答増強に作用して可能性が示唆された。このことは、病期や治療内容などの詳細な検討が必要ではあるものの、ある種の抗がん薬が、標的となる腫瘍に炎症を惹起させ、免疫応答を起こしやすいがん微小環境を整える効果を有する可能性を示しており、今後の複合的がん免疫療法の有用性を感じさせるものであった。

一方、免疫チェックポイント分子は抗腫瘍免疫の制御に関与し、PD-L1 の腫瘍での発現と予後との相関が、肺がん・大腸がんなどさまざまな悪性腫瘍にて報告されている。本研究において、口腔扁平上皮癌に対する術前化学療法により PD-L1 の発現が低下する傾向にあることが明らかとなったが、NAC(PD-L1 弱発現)群と nNAC(PD-L1 中～高発現)群において 5 年無病生存率に有意差はなく、PD-L1 の発現と予後との関連は明らかとならなかった。口腔扁平上皮癌においても PD-L1 は予後予測因子として有力な候補のひとつとして考えられるが、本研究において比較対象となった症例数が少なく十分ではないことから、今後様々な臨床病理学的特徴を有する、より多くの症例を対象に検討を行う必要があると考えられた。