

氏 名（本籍）	千 葉 知 史
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 0 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 5 年 3 月 2 4 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 外 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	ヒト大腸癌における癌細胞間 CD8陽性 T 細胞の 臨床病理学的解析

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員	教 授 里 見 進 教 授 佐 々 木 巖
	教 授 福 本 学

論文内容要旨

背景

腫瘍浸潤リンパ球は抗腫瘍免疫応答の一側面とみなされ、その中には細胞傷害性 T 細胞が含まれていることが示されている。さらに Naito らにより、大腸癌において癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞は生存率改善因子となりうることが報告されている。本研究では、癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞の生存率改善効果に時間的要因を導入し、さらにその意義を明らかにすることを目的とした。また、大腸癌にはマイクロサテライト不安定性（以下 MSI+）例が存在し、これらの症例はリンパ球浸潤が多く、生存率も良いことが報告されているが、Naito らの報告においては、MSI の有無に関して検討されていない。そこで、本研究では MSI の有無と癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞との関連を明らかにすることも併せて行った。

研究方法

複数施設において術前療法を施行せず原発巣を切除できた大腸癌症例を全て集め、検討対象とした（371 例）。検討項目は腫瘍占拠部位（直腸，左側結腸，右側結腸），TNM ステージ（I - IV），組織学的分化型（高中，低），先進部浸潤様式（圧排型，浸潤型），癌先進部単核球浸潤（連続性，非連続性），癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞数の計測値（中央値で二群分け），ミスマッチ修復蛋白の免疫組織学的欠落の有無である。各検討因子の生存率に対する影響を統計学的に検討した。

結果

単変量解析で生存率に対し有意な影響を持つ因子は TNM ステージ，浸潤様式，癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞数，癌先進部単核球浸潤，組織学的分化型であった。多変量解析で生存率に対し有意な影響を持つものは，TNM ステージ，浸潤様式，癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞数の 3 因子であった。また，癌細胞間 CD8 陽性細胞数の中央値分けによる Kaplan-Meier 生存曲線にて，観察期間の初期では abundant 群と scanty 群の生存曲線はほぼ重なっているが，後期になると 2 曲線間に差が現れるパターンを示していた。このため，観察期間を 2 年と 5 年とに設定した探索的なロジスティック回帰分析を施行し，癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞を含む各因子の生存率改善効果を観察開始からの時間によって検定したところ，リンパ節転移や遠隔転移の有無や先進部浸潤様式は観察開始 2 年の時点から生存率に有意な影響を与えるのに対し，癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞数は観察 5 年以上という比較的長期的な検討においてのみ生存率改善に寄与しており，2 年という短期観察ではその影響は有意ではないという結果が得られた。次に，今回の検討対象群を外科的

治癒切除後長期生存群及び外科的治癒切除後再発癌死群，遠隔転移陽性群（絶対非治癒切除群）の三群に分け，癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞数を比較すると，外科的治癒切除後長期生存群が他の二群より有意に高値を示し，外科的治癒切除後再発癌死群と遠隔転移陽性群では差がなかった。また，ミスマッチ修復蛋白発現異常の有無と癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞数との間には有意な相関は見られなかった。

考 察

大腸癌において癌細胞間 CD8 陽性 T 細胞数は長期的生存率の改善に寄与する独立した予後因子であることを明らかにした。また，外科的治癒切除後長期生存群は同再発癌死群及び遠隔転移陽性群と比較し，有意に浸潤 CD8 陽性 T 細胞が多いことが明らかとなった。外科的治癒切除が施行された大腸癌患者の長期生存率改善の効果は，異時性転移の抑制によるとみなされる。よって，原発巣の癌細胞間に CD8 陽性 T 細胞がある程度浸潤している症例では，活性化された細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞を始めとする免疫担当細胞が，癌細胞の原発巣からの浸潤や遠隔部への転移の生着を抑制し，長期生存率の改善に寄与している可能性が示された。逆に，原発巣に CD8 陽性 T 細胞が浸潤していない症例では，浸潤，転移に対して抑制が起こらないため，異時性もしくは同時性の転移が起こりやすくなっている，と推定された。以上のことから，臨床病理学的に腫瘍の転移を抑制するという意味での免疫監視機構 immunosurveillance の存在を示唆したことになると考えられた。

審査結果の要旨

約30年前より全身免疫監視機構の存在が提唱されていた。その後、この概念は疑問視されていたが、近年の遺伝子操作を用いた動物実験により、その存在が再確認されつつある。その全身免疫監視機構のエフェクター細胞のひとつとして、CD8陽性T細胞が考えられており、ヒト大腸癌の原発巣に浸潤したこれらの細胞傷害性T細胞は癌患者の生存率を改善する独立した因子であることが報告されている。本研究においては、多数の症例を用いて、大腸癌原発巣に浸潤する癌細胞間CD8陽性T細胞の臨床病理学的意義をさらに深く解析することを目的としている。

複数施設より原発巣を切除しえた大腸癌症例をすべて集め、以下の病理学的各因子（TNMステージ、組織学的分類、腫瘍占拠部位、腫瘍の先進部浸潤様式、癌先進部単核球浸潤、癌細胞間CD8陽性T細胞の多寡、ミスマッチ修復蛋白の免疫組織学的発現の有無）が生存率に与える影響を統計学的に検定している。

その結果、全症例群では単変量解析にて生存率に影響を与える因子は、TNMステージ、組織学的分化度、癌先進部浸潤様式、癌細胞間CD8陽性T細胞の多寡、癌先進部単核球浸潤の5因子であった。また多変量解析にて生存率に有意な影響を与える因子はTNMステージ、癌先進部浸潤様式、癌細胞間CD8陽性T細胞の多寡の3因子であった。全症例中より外科的治癒切除が行なわれた症例を抽出し、同様の検定を行なった。生存率に有意な影響を与えた因子は、単変量解析ではTNMステージ、癌先進部浸潤様式、癌細胞間CD8陽性T細胞の多寡、癌先進部単核球浸潤の4因子であり、多変量解析ではTNMステージ、癌先進部浸潤様式、癌細胞間CD8陽性T細胞の多寡の3因子であった。観察期間を2年と5年に設定したロジスティック回帰分析により、全症例群、治癒切除群双方において、TNMステージ及び癌先進部浸潤様式は観察開始後2年目から生存率に対し有意な影響を持つのに対し、癌細胞間CD8陽性T細胞の多寡は観察開始5年という比較的後期になって初めて生存率に対し有意な影響を与えることが分かった。また、全症例群を外科的治癒切除後長期生存群と同再発癌死群、手術時遠隔転移陽性群の3群に分け、癌細胞間CD8陽性T細胞数を比較した。その結果、外科的治癒切除後長期生存群が他2群より有意に癌細胞間CD8陽性T細胞数が多く、外科的治癒切除後再発癌死群、手術時遠隔転移陽性群の2群間には癌細胞間CD8陽性T細胞数には差がないことが明らかとなった。

これはすなわち癌細胞間CD8陽性T細胞は、原発巣での癌細胞抑制効果に加えて、長期予後を規定する異時性の再発を抑制していることが推察され、CD8陽性T細胞が全身免疫監視機構のエフェクター細胞として働いている可能性が臨床病理学的に示唆されたと考えられる。

本論文は、ヒト大腸癌における癌細胞間CD8陽性T細胞が生存率に与える影響を統計学的に深く解析し、細胞傷害性CD8陽性T細胞が、原発巣のみならず転移巣にも免疫学的に影響を与えている可能性を示唆している。また、長年にわたり存在が疑問視されていた全身免疫監視機構に対して、371例という多数の人体標本を用いた臨床病理学的手法にて新たな解釈を見出したものの、として意義が大きく十分学位に値するものと考えられる。