

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	福井 玲子
論文担当者	主査 廣野 誠子
	副査 垣淵 正男
	副査 大村谷 昌樹
学位論文名	<p>An increase in tumor-infiltrating lymphocytes after treatment is significantly associated with a poor response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancers</p> <p>(ホルモン陽性 HER2 陰性乳癌において、術前ホルモン療法の腫瘍浸潤リンパ球の増加はホルモン療法の効果不良と有意に関連する)</p>
論文審査の結果の要旨	
<p>本論文は、ホルモン受容体陽性・HER2 陰性である Luminal type の乳癌において、腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocytes; TILs) と術前内分泌療法の効果との相関を検討した研究に関する報告である。TILs は腫瘍の周囲に浸潤しているリンパ球であり、癌に対する免疫応答の指標と考えられている。Luminal type 乳癌においては、他のサブタイプと異なり、TILs は予後不良の指標とされるが、その機序はこれまで十分に研究されていなかった。</p> <p>研究の対象は、術前内分泌療法した手術症例 170 例であった。内分泌治療前の生検検体と治療後の手術検体を用いて TILs を測定した。細胞障害性 T 細胞マーカーである CD8 と制御性 T 細胞マーカーである FOXP3 の発現を免疫組織化学染色で検討した。解析の結果、治療前の検体では、TILs は奏効群と非奏効群で有意差はみられなかったが、治療後の検体では、非奏効群の TILs は奏効群よりも有意に高値であり TILs の増加がみられた。内分泌療法に対する単変量及び多変量解析では、TILs の変化は有意かつ独立した効果予測因子であった。治療前後で TILs を構成する T 細胞に関して CD8 及び FOXP3 数を検討したところ、CD8 は治療前後で変化がみられなかったのに対し、FOXP3 は TILs 増加群において治療後有意に増加した。内分泌療法後に TILs が増加した群では有意に治療効果が劣っており、TILs 増加群においては FOXP3 陽性リンパ球が増加していた。末梢血では治療後に TILs が増加しなかった群で好中球が有意に減少していたのに対し、増加群では好中球数は減少していなかった。以上の結果より、内分泌療法の効果が得られなかった症例では、抑制的な微小環境が誘導されており、免疫応答を介して治療効果に影響しているものと考えられた。</p> <p>本論文は、Luminal type 乳癌における TILs と内分泌療法の効果との間に関連があることを新たに明らかにした研究であり、内分泌療法の効果にはエストロゲンシグナルの抑制による直接的な効果に加え、免疫微小環境を介した間接的な影響も寄与している可能性を示したものであるため、学位授与に値すると判定した。</p>	