The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients
Author(s)	小田, 直文
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59792
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【109】

氏　　名	小　田　直　文（おだ なおふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学 位 記 番 号	第　２５９３５　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients （乳癌術前化学療法による病理学的完全寛解に対する独立した予測因子としての腫瘍内制御性Ｔ細胞）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　野口　眞三郎 （副査） 教　授　奥村　明之進　　教　授　森井　英一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目　的(Purpose)〕

乳癌治療に化学療法が汎用されているが、抗癌剤の効果予測因子の精度は高くない。近年、腫瘍浸潤リンパ球と化学療法の効果との関連が注目を集めている。我々は乳癌の化学療法感受性における腫瘍浸潤リンパ球のサブセットの特徴を明らかにする目的で以下の検討を行った。

〔方法 (Methods)〕

180例のstage II-IIIの乳癌患者の化学療法前に採取した生検腫瘍組織及び、化学療法後に手術施行した摘出標本におけるFOXP3（制御性T細胞）、CD8（細胞障害性T細胞）、IL17F（Th17細胞）陽性リンパ球を免疫組織学的に定量した。化学療法はパクリタキセル（80mg/m2）を12回毎週投与し、続いて5-FU(500mg/m2)＋エピルビシン(75mg/m2)＋シクロフォスファミド(500mg/m2)を3週毎に4サイクル行うレジメのP-FEC療法を行った。病理学的効果判定は乳癌取扱い規約に従い、病理学的完全寛解（以下pCR）は浸潤癌とリンパ節転移の完全消失と定義した。

〔結 果 (Results)〕

FOXP3陽性乳癌およびCD8陽性乳癌はそれぞれ陰性乳癌に比してpCR率が有意に高率であったが、IL17Fの発現とpCRは相関しなかった。FOXP3、CD8ともに陽性の群のpCR率(33.0%)はともに陰性群(3.7%)に対し有意に高かった。臨床病理学的因子との関係では、FOXP3陽性乳癌およびCD8陽性乳癌はともに、ER陰性、PR陰性、Ki67高発現と相関を認めた。多変量解析の結果、FOXP3とKi67のみが独立したpCR予測因子であった。FOXP3とKi67が共に陽性の乳癌のpCR率が38.2%であるのに対し共に陰性のpCR率はわずか2.6%と、その間に有意差を認めた。一方、化学療法後の手術標本での検討ではFOXP3、CD8の両者で陰性群のｐCR率が高値を示した。化学療法が奏功し、腫瘍が消失した例では腫瘍床の線維化が進行し、リンパ球自体の浸潤が消失していた為と考えられる。また、予後に関しては、いずれのマーカーでも差は認められなかった。特にFOXP3陽性の乳癌はER陰性、PR陰性、Ki67高発現の予後不良群であったが、化学療法に対する感受性が高く、化学療法が奏功した結果、予後が改善したものと推測できる。

〔総　括(Conclusion)〕

乳癌の化学療法の感受性には、細胞増殖（Ki67）と腫瘍免疫（制御性T細胞、細胞障害性T細胞）が関与していること、また、FOXP3とKi67の組み合わせが臨床的に有用な化学療法効果予測因子になる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、腫瘍免疫と化学療法の効果との関連が注目を集めている。本申請者は乳癌の化学療法感受性における腫瘍免疫の役割を明らかにすべく以下の検討を行った。即ち、術前化学療法(パクリタキセル、アンスラサイクリン)を実施したstage II-IIIの乳癌症例180例を対象とし、化学療法前に採取した生検腫瘍組織におけるFOXP3(制御性T細胞)、CD8(細胞障害性T細胞)、IL17F陽性リンパ球を免疫組織学的に定量し、病理学的完全寛解(pCR)との相関を詳細に検討した。その結果、FOXP3陽性乳癌およびCD8陽性乳癌はそれぞれ陰性乳癌に比してpCR率が有意に高率であるが、IL17Fの発現とpCRは相関がないことを見出した。また、多変量解析の結果、FOXP3とKi67のみが独立した有意のpCR予測因子であり、FOXP3とKi67が共に陽性の乳癌のpCR率が38.2%であるのに対し共に陰性のpCR率はわずか2.6%であることを示した。乳癌の化学療法の感受性には、細胞増殖(Ki67)と腫瘍免疫(制御性T細胞、細胞障害性T細胞)が関与していること、また、FOXP3とKi67の組み合わせが臨床的に有用な化学療法効果予測因子になる可能性を示唆した本研究は、学位の授与に値すると判断する。