The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Peripheral blood monocyte count reflecting tumor-infiltrating macrophages is a predictive factor of adverse pathology in radical prostatectomy specimens
Author(s)	林, 拓自
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69443
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　林　拓自

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	野々村 祝夫
	副　査	大阪大学教授	木村 正
	副　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎

論文審査の結果の要旨

前立腺癌の予後は根治手術後の病理学的予後不良因子の有無とよく相関するが、初期治療前にこれらを予測できればより適切な治療を選択できる。前立腺癌ではマクロファージが腫瘍促進作用を有し、バイオマーカーとして有用である。先行研究で申請者は前立腺生検施行前の末梢血単球分画が病理学的所見を予測できることを明らかにしており、本論文では末梢血単球数に着目してバイオマーカーとしての有用性およびマクロファージとの関連を検討した。

検討の結果、前立腺癌患者の末梢血単球数は病理学的予後不良因子や術後生化学的再発の有意な予測因子であり、腫瘍内マクロファージ浸潤と有意に相関していた。本論文により末梢血単球数が腫瘍内マクロファージ浸潤を反映しており、予後不良な前立腺癌の簡便なバイオマーカーとして有用であることが明らかになり、「単球およびマクロファージが前立腺癌の進展を促進するメカニズムの解明」という今後の研究の方向性を示したものとして学位論文に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	林　拓自
論文題名 Title	Peripheral blood monocyte count reflecting tumor-infiltrating macrophages is a predictive factor of adverse pathology in radical prostatectomy specimens （末梢血単球数は腫瘍組織内マクロファージ浸潤を反映し、前立腺全摘標本での病理学的予後不良因子を予測する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

前立腺癌の初期治療として、低リスク限局性癌には即時治療を施行しない積極的監視療法が適応の一つとなる一方、高リスク限局性癌や局所進行癌には手術療法や放射線療法などの根治治療が必要となる。しかし、初期治療前に高リスク限局性癌や局所進行癌と診断する精度は十分でない。腫瘍組織内浸潤マクロファージは前立腺癌の予後と関連しているとされているが、その評価には組織採取が必要であり、より簡便な検査でのバイオマーカーが期待されている。腫瘍組織内浸潤マクロファージは単球由来であり、末梢血単球数が前立腺癌の予後と関連しているとする報告がある。本研究の目的は、前立腺癌患者における末梢血単球数が癌の悪性度および予後のバイオマーカーとなり得るか検討し、腫瘍組織内マクロファージ浸潤を反映しているのか評価することとした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

当院において前立腺全摘除術を施行した前立腺癌患者のうち術前未治療であった248例を対象とし、まず術前の末梢血単球数が病理学的予後不良因子（主要グリソンパターンが4以上または前立腺外進展または精嚢浸潤）および術後生化学的再発と関連があるか検討した。

病理学的予後不良因子を有する患者は有しない患者と比較して末梢血単球数が有意に増加していた（Mann-Whitney検定、$p<0.001$）。病理学的予後不良因子に関連する因子についてロジスティック回帰分析を施行すると、単変量解析では血清PSA値、PSAD（血清PSA値/前立腺体積）、末梢血単球数、前立腺生検での主要グリソンパターン、MRI所見が有意に関連しており、多変量解析でも末梢血単球数は病理学的予後不良因子と有意に関連していた（$p=0.001$）。転帰がわかっている245例を末梢血単球数の中央値（369/μl）で2群に分けると、末梢血単球数が高値の群では有意に術後生化学的再発率が高かった（Log rank test、$p=0.004$）。術後生化学的再発に関連する因子についてCox比例ハザードモデルを適用すると、単変量解析では血清PSA値、PSAD、末梢血単球数、主要グリソンパターン、前立腺外進展または精嚢浸潤、切除断端が有意に関連しており、多変量解析でも末梢血単球数は血清PSA値や病理学的因子とは独立した有意な予測因子であった（$p=0.041$）。

次に全摘標本における腫瘍組織内マクロファージ浸潤をCD68の免疫組織化学染色で評価し、末梢血単球数と関連があるか検討した。200倍視野で認められるCD68陽性細胞数をマクロファージ密度、腫瘍全体の陽性細胞数を総マクロファージ数と定義し、末梢血単球数との相関をSpearmanの順位相関係数で評価した。

マクロファージ密度、総マクロファージ数ともに末梢血単球数と有意に相関していた（それぞれ$r=0.163$, $p<0.0001$、$r=0.649$, $p<0.0001$）。

〔総　括(Conclusion)〕

前立腺癌患者の末梢血単球数は病理学的予後不良因子および術後生化学的再発の予測因子であり、初期治療前に予後不良な前立腺癌を予測する簡便なバイオマーカーとして有用である可能性が示された。前立腺癌の進展において単球やマクロファージが重要な役割を果たしていることが示唆され、今後はモデルマウスでの機能解析などを進めることによってそのメカニズムの解明につながると考えられた。