

Title	Immunoregulatory influence of abundant MFG-E8 expression by esophageal cancer treated with chemotherapy
Author(s)	金村, 剛志
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73452
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 金村剛志

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 大阪大学教授	土岐 祐一 郎
	副査 大阪大学教授	野々村 祝夫
	副査 大阪大学教授	山月 浩文

論文審査の結果の要旨

MFG-E8はアポトーシス細胞の貪食に関与し、制御性T細胞 (Treg) の誘導、CD8陽性T細胞の活性化抑制を介して免疫寛容をもたらす因子であることが知られているが、ヒトの癌細胞に発現するMFG-E8の臨床学的意義は明らかになっていなかった。今回の研究では食道癌切除標本を使用して免疫染色を行い、MFG-E8の発現と予後との関係、抗腫瘍免疫を担う腫瘍浸潤CD8陽性T細胞、Treg発現数との関係を検討したものであった。食道癌細胞でのMFG-E8強発現が、術前補助化学療法 (NAC) 施行例で有意に高く、NAC施行群ではMFG-E8強発現がCD8/Treg比低値に関わり、予後不良に関与している可能性が示された。ヒトの臨床検体を用いてMFG-E8が抗腫瘍免疫を介して予後に関与していることを示したのは新しい知見である。今回の研究結果はMFG-E8が食道癌治療における重要な因子となる可能性を示しており、学位論文に値すると思われる。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	金村剛志
論文題名 Title	Immunoregulatory influence of abundant MFG-E8 expression by esophageal cancer treated with chemotherapy (化学療法後の食道癌におけるMFG-E8強発現が及ぼす免疫制御機能の影響)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Milk fat globule- epidermal growth factor- factor 8 (MFG-E8)はマクロファージや未成熟な樹状細胞等の抗原提示細胞から分泌される糖蛋白であり、アポトーシスに陥った細胞の食食に関与し、制御性T細胞(Treg)の誘導とCD8陽性T細胞(CD8 T-cell)の抑制を介した免疫寛容をもたらすことが知られている。マウスの腫瘍モデルでは癌細胞でのMFG-E8発現がTregの誘導とCD8 T-cell抑制を介して抗腫瘍免疫を抑制的に制御していることが示された。ヒトのいくつかの癌種でも癌細胞からMFG-E8が発現していることが報告されているが、抗腫瘍免疫における役割、臨床的意義についてはまだ明らかになっていない。そこで今回、食道癌におけるMFG-E8の発現が抗腫瘍免疫や臨床経過にどのように影響するのか検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>2000年から2008年に食道癌に対し根治切除術を行った134例の食道扁平上皮癌症例[66例は術前治療なし、68例は術前化学療法(NAC)施行、化学放射線療法施行例は除外]を対象とした。ホルマリン固定切除標本を用いてMFG-E8、および抗腫瘍免疫関連因子としてCD8、Foxp3(Tregマーカー)の免疫組織染色を行い、それらの発現と臨床病理学的因子、予後との関連を検討した。MFG-E8染色では癌細胞におけるMFG-E8発現がcontrolの血管内皮細胞よりも強い発現を示すものを強発現群、同等または弱い発現のものを弱発現群と評価した。CD8、Foxp3染色では癌巣に浸潤したCD8、Foxp3陽性細胞数を200倍視野、5か所でカウントし、平均値を算出した。</p> <p>正常食道扁平上皮、マクロファージ、樹状細胞においてはMFG-E8発現を認めなかった。食道癌では134例中32例(23.9%)にMFG-E8強発現を認めた。MFG-E8の発現は、年齢、性別、腫瘍分化度、壁深達度のいずれとも相関を認めなかったが、MFG-E8強発現群ではMFG-E8弱発現群に比べて所属リンパ節転移陽性例、遠隔リンパ節転移陽性例の割合が有意に多かった($p=0.015$, $p=0.0005$)。またMFG-E8高発現群にNAC施行例が有意に多かった($p<0.0001$)。予後解析では、MFG-E8強発現群は弱発現群に比べて全生存率、無再発生存率がいずれも有意に低かった(5年生存率 26.0% vs 56.7% $p=0.0047$, 5年無再発生存率 29.0% vs 55.0% $p=0.012$)。NAC施行有無で分けたサブグループ解析を行うと、NAC非施行群ではMFG-E8強発現と弱発現の2群間で全生存率、無再発生存率に有意差を認めなかった($p=0.68$, $p=0.65$)。一方、NAC施行群ではMFG-E8強発現群は弱発現群に比べて全生存率、無再発生存率が有意に低く(5年生存率19.4% vs 55.6% $p=0.0039$, 5年無再発生存率 23.4% vs 53.2% $p=0.027$)、MFG-E8発現はNAC施行例において予後不良に関係すると考えられた。MFG-E8発現と抗腫瘍免疫関連因子CD8、Foxp3、CD8/Foxp3比との関連について検討したところ、NAC非施行群ではMFG-E8発現とCD8、Foxp3、CD8/Foxp3比との間にいずれも相関関係を認めなかった($p=0.67$, $p=0.19$, $p=0.34$)。一方、NAC施行群では、MFG-E8発現とCD8の間で相関関係は認めなかったが($p=0.83$)、MFG-E8強発現群でFoxp3発現細胞が有意に多く($p=0.0067$)、CD8/Foxp3比が有意に低値を示した($p=0.042$)。NAC施行群においてCD8/Foxp3比低値群(3.2未満 38例)と高値群(3.2以上 28例)に分けて予後解析を行うと、CD8/Foxp3比低値群は高値群に比べて全生存率が有意に低かった(5年生存率 30.0% vs 52.5% $p=0.026$)。さらにNAC施行群において、全生存率に関するCox多変量解析を行ったところ、低分化癌($p=0.0016$, HR 3.04)、pStageIII-IV($p=0.0013$, HR 3.77)とならび、MFG-E8強発現が独立した予後規定因子であることが示された($p=0.028$, HR 2.07)。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>食道癌細胞においてMFG-E8の発現が認められた。特に食道癌NAC施行例ではその発現率が高く、発現群で予後が不良であることが示された。NAC施行例ではMFG-E8発現がCD8/Foxp3比を低値に誘導し、抗腫瘍免疫を抑制することで長期的な予後を悪化させている可能性が示唆された。</p>	