| 項目 | 内容 |
|------|------|
| タイトル | Clinical significance of expanded Foxp3+ Helios- regulatory T cells in patients with non-small cell lung cancer( 内容・審査結果要旨 ) |
| 著者 | 武藤 哲史 |
| 引用 | |
| 発行日 | 2016-03-24 |
| URL | http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/537 |
| 版権 | © Muto et al. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License. |
| DOI | |
| テキストバージョン | ETD |
論文内容要旨

| 氏名       | 武藤哲史          |
|------------|-------------------|
| 学位論文題名 | Clinical significance of expanded Foxp3+ Helios− regulatory T-cells in patients with non-small-cell lung cancer |

【目的】
抑制性T細胞（Treg）には胸腺由来のNatural Treg（nTreg）と局所で誘導されるInduced Treg（iTreg）とがあると考えられている。近年、転写因子Ikaros family分子のひとつHeliosがnTregのマーカーとなる可能性が示唆されているが、その臨床的意義は明確になっていない。われわれは本研究で、非小細胞肺癌患者におけるTregのHelios発現と、臨床的因子との関連を明らかにした。

【方法】
2008年に当科で治療した非小細胞肺癌患者64例（術前45例、再発19例）の末梢血単核球をフローサイトメトリーで解析した。また術前の45例中、その後再発をきたした9例と、その9例とStageをそろえた無再発の9例、計18例について、免疫組織化学法にて腫瘍浸潤リンパ球におけるHeliosの発現を調べた。それぞれ臨床的因子との関連を検討した。

【結果】
Foxp3+ TregにおいてHeliosは、末梢血では47.5±13.3%に発現していたが、腫瘍浸潤リンパ球での発現は18.1±13.4%と末梢血に比べて少なかった。末梢血CD4+ T細胞におけるHelios− Tregの割合は、健常人では1.5%であったのに対し、癌患者では2.4%と有意に多く、とくにStage I期の患者に限っても2.6%と有意に多かった（P < 0.001）。腫瘍浸潤リンパ球におけるTregでHelios−の細胞が多い群では、有意に生存予後が悪かった（P=0.038）。

【結論】
非小細胞肺癌患者において、TregのなかでもHelios− Tregは、特にがん免疫の抑制に関与していることが示唆された。その傾向は進行早期から捉えられることより、腫瘍進展の極めて早い段階から腫瘍特異的Tregの誘導を反映している可能性がある。Helios− Tregは、非小細胞肺癌の予後予測因子となりうると考えられるし、今後その機能が明らかとなれば、がん免疫療法の治療標的となるかもしれない。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。
学位論文審査結果報告書

平成28年1月26日

大学院医学研究科長　殿

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告します。

【審査結果要旨】

氏名　武藤　哲史

学位論文題名　Clinical significance of expanded Foxp3⁺ Helios⁻ regulatory T-cells in patients with non-small-cell lung cancer

最近の腫瘍免疫学の進歩により、T細胞が予後や治療効果に強く関与していることが明らかとなっている。更には、本邦でも、免疫チェックポイント阻害剤（PD-1抗体）が肺癌に対して保険適応となったことから、肺がん診療における免疫治療の役割が飛躍的に高まっており、治療効果と相関するバイオマーカーの検索が精力的に進められている。

本研究では、非小細胞肺癌患者における制御性T細胞（Treg）について、転写因子Heliosの発現の臨床的意義を明らかにするため、非小細胞肺癌患者64名より末梢血単核球を採取し、フローサイトメトリーにてTreg及びHelios発現について、更にその内の18例について、免疫組織化学法にて手術時に摘出された腫瘍組織の腫瘍浸潤Treg及びHelios発現について、臨床的因子との関連が検討された。その結果、Foxp3⁺Tregにおいて、Helios発現末梢血47.5%に対し腫瘍浸潤リンパ球では18.1%と少なかった。また、癌患者において末梢血CD4⁺T細胞におけるHelios⁻Tregの割合が有意に多く、腫瘍浸潤リンパ球におけるTregでHelios⁻細胞が多い群で有意に生存予後が不良であることが示された。これらの結果より、Helios⁻Tregががん免疫の抑制に強く関与していることが示唆され、今後の肺がん診療に有用な情報となる可能性が考えられた。なお、本研究は既に査読付き英文誌International Journal of Oncology（IF=3.025）に掲載されている。

申請者から提出された「学位論文、参考論文、等」、及び、平成28年1月20日に行われた学位論文審査会における口頭発表において、3名の審査委員にて総合的に検討を行ったところ、申請者の論文は本学医学博士を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員　主査　鈴木　義行
副査　鈴木　理
副査　金沢　賢也