

学位論文の要旨

Distribution of Regulatory T-Cells and Other Phenotypes of T-Cells in Tumors and Regional Lymph Nodes of Colorectal Cancer Patients

(大腸癌組織と周囲リンパ節における T リンパ球サブセットの解析)

March, 2021

(2021 年 3 月)

Keisuke Kazama

風間 慶祐

Department of Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 外科治療学

(Doctoral Supervisor: Munetaka Masuda, Professor)

(指導教員 : 益田 宗孝 教授)

学位論文の要旨

Distribution of Regulatory T-Cells and Other Phenotypes of T-Cells in Tumors and Regional Lymph Nodes of Colorectal Cancer Patients

(大腸癌組織と周囲リンパ節における T リンパ球サブセットの解析)

<http://iv.iarjournals.org/content/34/2/849.long>

【背景と目的】大腸癌は癌罹患・死因のともに上位を占め、今後更なる治療開発が望まれる。近年、悪性腫瘍進展における抗腫瘍免疫抑制環境の存在が明らかにされ、同機構における制御性 T 細胞の役割が報告されている。また大腸癌を始め多癌腫で、抗腫瘍免疫を治療ターゲットとした免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告されている。既報では、腫瘍局所の免疫抑制環境を構成する T 細胞集団の解析を主とした研究が殆どであり、周囲リンパ節を含めた包括的な解析は大腸癌に関して未だ報告がない。リンパ節転移は大腸癌の重要な癌進展経路であり、同部の抗腫瘍免疫抑制環境の解析は、今後の治療開発に繋がる可能性がある。そこで今回我々は、大腸癌手術検体を用いて、腫瘍と周囲リンパ節における T 細胞のサブセットを、フローサイトメトリー法を用いて解析した。

【対象と方法】2016 年から 2018 年に、神奈川県立がんセンターにおいて、初回治療としてリンパ節郭清を伴う原発巣切除術を施行した大腸癌症例 50 例とした。検体摘出後速やかに腫瘍組織、近接正常粘膜組織、各所属リンパ節（1 群・2 群・3 群）、非所属リンパ節（腫瘍から 10cm 以上離れた傍腸管リンパ節）を採取し、フローサイトメトリーを用いて各組織中に存在する制御性 T 細胞、インターフェロン γ 産生 T 細胞、各免疫チェックポイント分子を発現する T 細胞の割合を測定した。

【結果】腫瘍は正常粘膜組織と比し、制御性 T 細胞比率が高く、免疫活性を有するインターフェロン γ 産生 CD4 陽性 T 細胞が低率であった。また、各所属リンパ節において、1 群リンパ節における制御性 T 細胞の比率は 2 群、3 群、非所属リンパ節中よりも高値である一方で、インターフェロン γ 産生 CD4 または CD8 陽性 T 細胞は、1 群リンパ節において、中枢リンパ節や非所属リンパ節と比し、有意に低比率であった。さらに、Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, CD278, CD134 分子を発現する T 細胞比率に関して、正常組織に比し腫瘍において、また、中枢リンパ節や非所属リンパ節に比し 1 群リンパ節における T 細胞において高比率であった。

【考察】大腸癌において、腫瘍局所と同様に所属リンパ節において抗腫瘍免疫抑制機構の存在が示され、免疫抑制強度に順列が存在する可能性が示唆された。同環境において、制御性 T 細胞や CTLA-4 による免疫抑制作用が、共刺激分子による免疫賦活を上回り作用している機序が考察された。

I 主論文

Distribution of Regulatory T-Cells and Other Phenotypes of T-Cells in Tumors and Regional Lymph Nodes of Colorectal Cancer Patients

Keisuke Kazama, Junya Otake, Tetsuta Satoyoshi, Manabu Shiozawa, Nobuhiro Sugano, Yousuke Atsumi, Kazuki Kano, Masaaki Murakawa, Yukio Maezawa, Itaru Hashimoto, Masakatsu Numata, Takashi Oshima, Norio Yukawa, Yasushi Rino, Tetsuro Sasada, and Munetaka Masuda.: *In vivo*. Vol. 34, Page 849-856, 2020.

II 副論文

なし

III 参考論文

Kazama K, Numata M, Aoyama T, Onodeara A, Hara K, Atsumi Y, Tamagawa H, Godai T, Saeki H, Saigusa Y, Okamoto H, Shiozawa M, Oshima T, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2020), Laparoscopic vs. Open Surgery for Stage II/III Colon Cancer Patients With Body Mass Index >25 kg/m². *In Vivo*, 34(4), 2079-2085.

Kazama K, Aoyama T, Hayashi T, Yamada T, Numata M, Amano S, Kamiya M, Sato T, Yoshikawa T, Shiozawa M, Oshima T, Yukawa N, Rino Y, Masuda M. (2017), Evaluation of short-term outcomes of laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer in elderly patients aged over 75 years old: a multi-institutional study (YSURG1401). *BMC Surg*, 17(1):29.

Tamagawa A, Aoyama T, Tamagawa H, Ju M, Komori K, Maezawa Y, Kano K, Kazama K, Murakawa M, Atsumi Y, Sawazaki S, Hara K, Numata M, Sato T, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2019), Influence of Postoperative Pneumonia on Esophageal Cancer Survival and Recurrence. *Anticancer Res*, 39(5), 2671-2678.

Numata M, Sawazaki S, Kazama K, Aoyama T, Tamagawa H, Sato T, Mushiake H, Yukawa N, Shiozawa M, Masuda M, Rino Y. (2019), A seven-step dissection technique for robotic total mesorectal excision of rectal cancer. *Tech Coloproctol*, 23(9), 913-918.

Aoyama T, Atsumi Y, Kazama K, Murakawa M, Shiozawa M, Kobayashi S, Ueno M, Morimoto M, Yukawa N, Oshima T, Yoshikawa T, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. (2018), Survival and the prognosticators of peritoneal cytology-positive pancreatic cancer patients undergoing curative resection followed by adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Ther*, 14, 1129-1134.

Sato S, Sekine R, Kagoshima H, Kazama K, Kato A, Shiozawa M, Tanaka JI. (2019), All-in-one Raman spectroscopy approach to diagnosis of colorectal cancer: analysis of spectra in the fingerprint regions. *J Anus Rectum Colon*, 3(2), 84-90.

Higuchi A, Aoyama T, Kazama K, Murakawa M, Atsumi Y, Katayama Y, Numata K, Sawazaki S, Numata M, Sato S, Sugano N, Tamagawa H, Mushiake H, Oshima T, Yukawa N, Morinaga S, Rino Y, Masuda M, Shiozawa M. (2019), Beppu's Nomogram Score Is an Independent Prognostic Factor for Colorectal Liver Metastasis Receiving Perioperative Chemotherapy and/or Targeted Therapy. *In Vivo*, 33(4), 1301-1306.

Murakawa M, Aoyama T, Miyagi Y, Atsumi Y, Kazama K, Yamaoku K, Kanazawa A, Shiozawa M, Kobayashi S, Ueno M, Morimoto M, Yamamoto N, Oshima T, Yoshikawa T, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. (2017), Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase expression in patients with pancreatic cancer who undergo curative resection with S-1 adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett*, 14(2), 1505-1511.

Aoyama T, Kazama K, Miyagi Y, Murakawa M, Yamaoku K, Atsumi Y, Shiozawa M, Ueno M, Morimoto M, Oshima T, Yukawa N, Yoshikawa T, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. (2017), Predictive role of human equilibrative nucleoside transporter 1 in patients with pancreatic cancer treated by curative resection and gemcitabine-only adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett*, 14(1), 599-606.

Aoyama T, Hara K, Kazama K, Atsumi Y, Tamagawa H, Tamagawa A, Machida D, Komori K, Maezawa Y, Kano K, Hashimoto I, Oshima T, Murakawa M, Numata M, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2020), The Short- and Long-term Outcomes of Esophagectomy for Esophageal Cancer in Patients Older than 75 Years. *Anticancer Res*, 40(2), 1087-1093.

Aoyama T, Kazama K, Murakawa M, Atsumi Y, Shiozawa M, Kobayashi S, Ueno M, Morimoto M, Yukawa N, Oshima T, Yoshikawa T, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. (2016), The Surgical Apgar Score Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Pancreatic

Cancer Undergoing Pancreatoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Anticancer Res*, 36(5), 2497-2503.

Numata M, Hasuo K, Hara K, Maezawa Y, Kazama K, Inari H, Takata K, Jin Y, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Taguri M, Masuda M. (2015), A propensity score-matching analysis comparing the oncological outcomes of laparoscopic and open surgery in patients with Stage I/II colon and upper rectal cancers. *Surg Today*, 45(6), 700-707.

Aoyama T, Kazama K, Atsumi Y, Tamagawa H, Tamagawa A, Komori K, Machida D, Maezawa Y, Kano K, Hara K, Murakawa M, Numata M, Oshima T, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2020), Clinical Influence of Anastomotic Leakage on Esophageal Cancer Survival and Recurrence. *Anticancer Res*, 40(1), 443-449.

Tamagawa H, Aoyama T, Numata M, Kazama K, Maezawa Y, Atsumi Y, Hara K, Kawahara S, Kano K, Yukawa N, Saeki H, Godai T, Rino Y, Masuda M. (2020), A Comparison of Open and Laparoscopic-assisted Colectomy for Obstructive Colon Cancer. *In Vivo*, 34(5), 2797-2801.

Komori K, Kano K, Aoyama T, Hashimoto I, Hara K, Murakawa M, Atsumi Y, Maezawa Y, Kazama K, Numata M, Tamagawa H, Yukawa N, Oshima T, Masuda M, Rino Y. (2020), The Short- and Long-term Outcomes of Gastrectomy in Elderly Patients With Gastric Cancer. *In Vivo*, 34(5), 2697-2703.

Aoyama T, Atsumi Y, Hara K, Tamagawa H, Tamagawa A, Komori K, Hashimoto I, Maezawa Y, Kazama K, Kano K, Murakawa M, Numata M, Oshima T, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2020), Risk Factors for Postoperative Anastomosis Leak After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *In Vivo*, 34(2), 857-862.

Numata M, Kazama K, Onodera A, Hara K, Atsumi Y, Okamoto H, Aoyama T, Tamagawa H, Godai T, Saeki H, Yukawa N, Shiozawa M, Rino Y, Masuda M. (2020), Short-term Outcomes Following Robotic-assisted Laparoscopic Surgery for Technically Demanding Rectal Cancer. *Anticancer Res*. 40(4), 2337-2342.

Aoyama T, Atsumi Y, Hara K, Kazama K, Tamagawa H, Tamagawa A, Komori K, Maezawa Y, Kano K, Hashimoto I, Oshima T, Murakawa M, Numata M, Yukawa N, Masuda M, Rino

Y. (2020), Postoperative Bleeding After Esophagectomy for Esophageal Cancer in Patients Receiving Antiplatelet and Anticoagulation Treatment. *Anticancer Res.* 40(4), 2359-2364.

Yukawa N, Aoyama T, Tamagawa H, Tamagawa A, Atsumi Y, Kawahara S, Maezawa Y, Kano K, Murakawa M, Kazama K, Numata M, Oshima T, Masuda M, Rino Y. (2020), The Lymph Node Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Esophageal Cancer Patients Who Receive Curative Surgery. *In Vivo*, 34(4), 2087-2093.

Tamagawa H, Aoyama T, Yamamoto N, Kamiya M, Murakawa M, Atsumi Y, Numata M, Kazama K, Hara K, Yukawa N, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. (2020), The Impact of Intraoperative Blood Loss on the Survival of Patients With Stage II/III Pancreatic Cancer. *In Vivo*, 34(3), 1469-1474.

Tamagawa H, Aoyama T, Tamagawa A, Komori K, Maezawa Y, Kano K, Murakawa M, Atsumi Y, Hara K, Kazama K, Numata M, Oshima T, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2020), Influence of the Preoperative C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Survival and Recurrence in Patients With Esophageal Cancer. *Anticancer Res*, 40(4), 2365-2371.

Aoyama T, Atsumi Y, Kawahara S, Tamagawa H, Tamagawa A, Ozawa Y, Maezawa Y, Kano K, Murakawa M, Kazama K, Segami K, Hara K, Numata M, Oshima T, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2020), The Clinical Impact of the Age-adjusted Charlson Comorbidity Index on Esophageal Cancer Patients Who Receive Curative Treatment. *In Vivo*, 34(5), 2783-2790.

Sato S, Shiozawa M, Sugano N, Higuchi A, Kazama K, Kato A, Uchiyama M, Okamoto H, Kohmura T, Oshima T, Rino Y, Masuda M. (2020), Prospective analysis of tumor spread to the small bowel mesentery in cases of right-sided colon cancer. *Langenbecks Arch Surg*, 10.1007/s00423-020-02016-5.

Aoyama T, Atsumi Y, Kawahara S, Tamagawa H, Tamagawa A, Maezawa Y, Kano K, Murakawa M, Kazama K, Numata M, Oshima T, Yukawa N, Masuda M, Rino Y. (2020), The Number of Harvested LNs Is an Independent Prognostic Factor in Lymph Node Metastasis-negative Patients Who Received Curative Esophagectomy. *In Vivo*, 34(4), 2021-2027.

Tamagawa H, Aoyama T, Kano K, Numata M, Atsumi Y, Hara K, Kazama K, Koumori K, Murakawa M, Hashimoto I, Maezawa Y, Yamada T, Yukawa N, Yoshikawa T, Masuda M,

Oshima T, Rino Y. (2020), The Impact of Intraoperative Blood Loss on the Long-term Prognosis after Curative Resection for Borrmann Type IV Gastric Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Anticancer Res*, 40(1), 405-412.