

氏 名（本 籍）	佐 ^さ 貫 ^{ぬき} 史 ^{ふみ} 明 ^{あき} （ 山 口 県 ）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 732 号
学位授与日付	令和 6 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Immunohistological analysis of B7-H4, IDO1, and PD-L1 expression and tumor immune microenvironment based on triple-negative breast cancer subtypes
審 査 委 員	教授 毛利 聡 教授 近藤 英生 教授 曹 英樹

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

ホルモン受容体や HER2 受容体陰性で治療に難渋するトリプルネガティブ乳癌を対象に、免疫チェックポイント分子である PD-L1、B7-H4、IDO 1 の発現を組織切片にて定量するとともに、腫瘍細胞と炎症細胞の比、間質腫瘍リンパ球浸潤形態（TIL）、腫瘍間質比（TSR）、三次リンパ様構造（TLS）を評価してトリプルネガティブ乳癌の分子学的サブタイプ（Basal-like: BL, Mesenchymal, Luminal androgen receptor: LAR）別に解析を行った。B7-H4 の発現は若年で多く、組織学グレード・増殖マーカーとは正相関を認めた。また、PD-L1 の発現が高く、TIL パターンが腫瘍内に浸潤する“inflamed”の形態をとり、TLS が多い組織や周囲に CD8 発現細胞障害性 T 細胞や FOXP 3 制御性 T 細胞が多い症例において B7-H4 は発現増加していた。IDO 1 の発現は TIL が高く“inflamed”あるいはリンパ球が限られた領域に局在する“excluded”パターンで高かった。分子学的サブタイプ別の解析では、BL タイプのうちサイトケラチン 5/6 高値の時に B7-H4 の発現も高値であった。一方、アンドロゲン受容体（AR）の発現と B7-H4 の発現は逆相関を示したが、AR 発現が低い症例においては B7-H4 と IDO 1 の発現に逆相関を認めた。その他にも AR 発現の特徴として、TIL パターンのうち浸潤リンパ球が少ない“desert”や TLS が低値の場合に増加する一方で、CD8 発現細胞障害性 T 細胞や FOXP 3 発現細胞障害性 T 細胞の数とは逆相関を示した。トリプルネガティブ乳癌全体では免疫応答が促進した状況で B7-H4 と IDO 1 の発現が増加する傾向にあり、炎症性サイトカインの関与や、BL と LAR の分子学的タイプ間の免疫原性に差がある可能性が示された。これらの知見は、組織切片評価から得られる情報がトリプルネガティブの治療に用いられている免疫チェックポイント阻害薬の有効性を向上させる可能性があると評価できる。また、腫瘍組織の局所炎症を反映する所見と免疫チェックポイント分子発現の関連を示したことは乳癌の分子病態解明にも資すると考える。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

発表ではホルモン受容体や HER2 受容体の遺伝子発現による乳癌の分類から予後、そして本研究にて解析対象としたトリプルネガティブ乳癌に対する新たな治療法としての免疫チェックポイント阻害薬による治療効果のメカニズムなど、研究の背景について説明がなされ、その中で詳細な資料やこれまでに報告された複

数の論文の引用も適切に行われた。また、病理組織切片観察による炎症・腫瘍細胞数、あるいは局在など解析に用いられる様々な指標を算出する腫瘍免疫微小環境評価法についても詳細に説明された。本研究の目的が現在開発中の新規治療薬ターゲット分子となっている B7-H4 や IDO 1、AR の乳癌組織における特徴を明らかにして将来的には病理組織から得られる情報を薬剤選択にフィードバックすることであることも明確に述べられた。審査委員からは細胞障害性 T 細胞の評価を CD4 ではなく CD8 で行った理由や、解析対象としてトリプルネガティブ乳癌で手術適応がなかった症例を除外した理由、多くの免疫チェックポイントに関わる分子の中から B7-H4 や IDO 1、AR を選んだ理由、解析を行った腫瘍組織の局所炎症に加えて全身性の炎症が免疫チェックポイント分子の発現に及ぼす可能性、そして今後の展開などの質問がなされたが、いずれに対しても適切に回答した。

上記の様な学位審査発表と質疑から、研究遂行において明確な目的意識を持ち、主体的に取り組んできたと評価した。また病理診断医としての経験に根ざした研究を通じて、論理的な思考と説得力のあるコミュニケーション能力の獲得がなされ、今後の活動において大学院での経験をフィードバックしていこうとする意欲が感じられた。研究倫理の視点からも瑕疵なく当該研究が行われたことを確認し、最終試験の発表として合格とした。