

学 位 論 文 要 旨

研究題目

The cytokine profile correlates with less tumor-infiltrating lymphocytes in luminal A breast cancer

(ルミナール A 乳癌において腫瘍浸潤リンパ球と相関するサイトカインプロファイル)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

病理診断学 (指導教授 廣田 誠一)

氏 名 石川 恵理

【目的】腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocytes : 以下 TILs) は、乳癌において化学療法の効果と関連しており、重要な予後予測因子である。Luminal A サブタイプの乳癌は他のサブタイプと異なり免疫反応に乏しく、TILs も少ないことが報告されているが、その背景にあるメカニズムは十分には解明されていない。本研究では、Luminal A サブタイプで TILs が少ない背景に免疫反応を調節する因子が関与している可能性を考え、特に Luminal A サブタイプに注目して乳癌手術検体における TILs と血中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子のプロファイルの関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】乳癌手術検体と合わせて血液検体が入手可能な乳癌患者 103 症例を対象とし、血清中の免疫関連サイトカイン、ケモカイン、成長因子についてマルチプレックスパネルを用いて測定した。TILs はホットスポット法で評価し、TILs レベルを高 TILs 群 (50%以上)、中 TILs 群 (10%以上 50%未満)、低 TILs 群 (10%未満) の 3 群に分類した。

【結果】TILs レベルとサイトカイン、ケモカイン、成長因子の血清値を比較したところ、TILs レベルは IL-1 受容体拮抗薬 (IL-1ra)、IL-8、IL-12、IL-17、マクロファージ炎症性タンパク質-1b (MIP-1b)、血小板由来成長因子 B ホモ二量体 (PDGF-bb) と有意な相関を示した。これらの 6 つの血清値を変数としたクラスター解析により、乳癌症例は 6 つのクラスターに分類され、クラスター 6 の 21 例の中では高 TILs 群の癌は極めて少なく (1 例、4.8%)、大部分が Luminal A サブタイプの低 TILs 群の癌であった (19 例、90.5%)。クラスター 6 の特徴は IL-12、IL-17、PDGF-bb が高値、MIP-1b が低値であることであり、Luminal A サブタイプがその特徴を有するものと考えられた。

【結論】今回我々は、Luminal A サブタイプ乳癌と関連する血中の免疫調節因子のプロファイルを同定した。クラスター 6 に分類される乳癌症例はほとんどが Luminal A サブタイプであることが示された。クラスター 6 の特徴として IL-17 と PDGF-bb の高値、MIP-1b の低値があり、IL-17 と PDGF-bb は腫瘍免疫を抑制することが知られていることから、この変化が Luminal A サブタイプ乳癌の腫瘍微小環境を低 TILs に導いている可能性が考えられた。