

甲 第 号

飯田 孝太 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	國安 弘基
論文審査担当者	委員	教授	小林 浩
	委員(指導教員)	教授	藤本 清秀

### 主論文

Prognostic impact of tumor-infiltrating CD276/Foxp3-positive lymphocytes and associated circulating cytokines in patients undergoing radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma.

限局性腎細胞癌における腫瘍浸潤性リンパ球と関連サイトカインの予後因子としての意義

Kota Iida, Makito Miyake, Kenta Onishi, Shunta Hori, Yosuke Morizawa, Daisuke

Gotoh, Yoshitaka Itami, Sayuri Onishi, Yasushi Nakai, Satoshi Anai, Nobumichi

Tanaka, Kiyohide Fujimoto

Oncology Letters. 2019 Apr;17(4):4004-4010

## 論文審査の要旨

腎細胞癌は免疫原性腫瘍とされ腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL) も豊富であるにもかかわらず、抗腫瘍免疫に対する抑制作用により腫瘍免疫から逸脱している。本研究では腎細胞癌が持つ免疫逸脱機序を解明するため、限局性腎細胞癌 87 例における TIL の種類とサイトカインを検討し予後との関連を比較した。その結果、CD276 (B7H3+T 細胞)あるいは Foxp3 (Treg 細胞)が多い症例では予後が不良であることが明らかとなった。また、これらの症例では 血清中の TNF $\alpha$  や TGF $\beta$  のレベルが上昇していた。

公聴会では、腫瘍による抑制性 T 細胞誘導の機序や腎細胞癌に見られる線維性被膜形成に関連する局所免疫反応などに対する質問に対して、TGF $\beta$  の CD4+リンパ球に対する作用による Treg の誘導、および、腫瘍周囲正常組織の免疫反応により分泌されるサイトカインが線維化を誘導する可能性があるなど適切な回答が得られた。

本研究により、腎細胞癌が抑制性 T 細胞を誘導することにより抗腫瘍免疫から逸脱していることが示された。その結果として増加する TNF $\alpha$  や TGF $\beta$  などのサイトカインは抗腫瘍免疫レベルの血中マーカーとなる可能性が示唆され、予後の予測や治療の選択等への応用につながる重要な研究と看做される。参考論文と併せ医学の学位に相応しいと判断される。

## 参 考 論 文

1. Disabled Homolog 2 (DAB2) Protein in Tumor Microenvironment Correlates with Aggressive Phenotype in Human Urothelial Carcinoma of the Bladder.  
Itami Y, Miyake M, Ohnishi S, Tatsumi Y, Gotoh D, Hori S, Morizawa Y, Iida K, Ohnishi K, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Tanaka N, Fujii T, Shimada K, Furuya H, Khadka VS, Deng Y, Fujimoto K..  
Diagnostics (Basel). 2020;10(1).
2. The Preoperative Predictive Factors for Pathological T3a Upstaging of Clinical T1 Renal Cell Carcinoma.  
Fukui S, Miyake M, Iida K, Onishi K, Hori S, Morizawa Y, Kagebayashi Y, Fujimoto K.  
Diagnostics (Basel). 2019;9(3).
3. Clinical Impact of the Increase in Immunosuppressive Cell-Related Gene Expression in Urine Sediment during Intravesical Bacillus Calmette-Guérin.  
Miyake M, Hori S, Ohnishi S, Owari T, Iida K, Ohnishi K, Morizawa Y, Gotoh D, Itami Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Fujii T, Tanaka N, Fujimoto K.  
Diseases. 2019;7(2):44.
4. Evaluation of pro- and anti-tumor effects induced by three colony-stimulating factors, G-CSF, GM-CSF and M-CSF, in bladder cancer cells: Is G-CSF a friend of bladder cancer cells?

Hori S, Miyake M, Onishi S, Morizawa Y, Nakai Y, Tatsumi Y, Onishi K, Iida K, Gotoh D, Itami Y, Tanaka N, Fujimoto K.

Int J Oncol. 2019;54(6):2237-2249.

5. Long-term Changes in Renal Function, Blood Electrolyte Levels, and Nutritional Indices after Radical Cystectomy and Ileal Conduit in Patients with Bladder Cancer.

Miyake M, Owari T, Tomizawa M, Matsui M, Nishibayashi N, Iida K, Onishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Itami Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N, Fujimoto K.

Urol J. 2019;16(2):145-151.

6. Clinical benefit of early treatment with bone-modifying agents for preventing skeletal-related events in patients with genitourinary cancer with bone metastasis: A multi-institutional retrospective study.

Owari T, Miyake M, Nakai Y, Hori S, Tomizawa M, Ichikawa K, Shimizu T, Iida K, Samma S, Iemura Y, Momose H, Omori C, Otani T, Kuwada M, Hirao S, Oyama N, Nakagawa Y, Hayashi Y, Tanaka N, Fujimoto K.

Int J Urol. 2019;26(6):630-637.

7. Intravesical treatment of chemotherapeutic agents sensitizes bacillus Calmette-Guerin by the modulation of the tumor immune environment.

Hori S, Miyake M, Tatsumi Y, Morizawa Y, Nakai Y, Onishi S, Onishi K, Iida K, Gotoh D, Itami Y, Tanaka N, Fujimoto K.

Oncol Rep. 2019;41(3):1863-1874.

8. Preoperative predictive factors focused on inflammation-, nutrition-, and muscle-status in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing nephroureterectomy.

Itami Y, Miyake M, Tatsumi Y, Gotoh D, Hori S, Morizawa Y, Iida K, Ohnishi K, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Tanaka N, Shimada K, Hirao S, Fujimoto K.

Int J Clin Oncol. 2019;24(5):533-545.

9. Dual benefit of supplementary oral 5-aminolevulinic acid to pelvic radiotherapy in a syngenic prostate cancer model.

Miyake M, Tanaka N, Hori S, Ohnishi S, Takahashi H, Fujii T, Owari T, Ohnishi K, Iida K, Morizawa Y, Gotoh D, Itami Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Fujimoto K.

Prostate. 2019 Mar;79(4):340-351.

10. Impact of Preoperative Abdominal Visceral Adipose Tissue Area and Nutritional Status on Renal Function After Donor Nephrectomy in Japanese Living Donors for Renal Transplantation.

Hori S, Miyake M, Morizawa Y, Nakai Y, Onishi K, Iida K, Gotoh D, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Yoneda T, Tanaka N, Yoshida K, Fujimoto K.

Ann Transplant. 2018 May 29;23:364-376.

11. Gamma-Klotho exhibits multiple roles in tumor growth of human bladder cancer.

Hori S, Miyake M, Tatsumi Y, Morizawa Y, Nakai Y, Onishi S, Onishi K, Iida K, Gotoh D, Tanaka N, Fujimoto K

Oncotarget. 2018 Apr 13;9(28):19508-19524.

12. Clinical utility of bioelectrical impedance analysis in patients with locoregional muscle invasive or metastatic urothelial carcinoma: a subanalysis of changes in body composition during neoadjuvant systemic chemotherapy.

Miyake M, Owari T, Iwamoto T, Morizawa Y, Hori S, Marugami N, Shimada K, Iida K, Ohnishi K, Gotoh D, Tatsumi Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Yoneda T, Tanaka N, Fujimoto K.

Support Care Cancer. 2018 Apr;26(4):1077-1086.

13. Diagnostic and prognostic role of urinary collagens in primary human bladder cancer.

Miyake M, Morizawa Y, Hori S, Tatsumi Y, Onishi S, Owari T, Iida K, Onishi K, Gotoh D, Nakai Y, Anai S, Chihara Y, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N, Shimada K, Konishi N, Fujimoto K.

Cancer Sci. 2017 Nov;108(11):2221-2228.

14. Regulatory T Cells and Tumor-Associated Macrophages in the Tumor Microenvironment in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Treated with Intravesical Bacille Calmette-Guérin: A Long-Term Follow-Up Study of a Japanese Cohort.

Miyake M, Tatsumi Y, Gotoh D, Ohnishi S, Owari T, Iida K, Ohnishi K, Hori S, Morizawa Y, Itami Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Shimada K, Konishi N, Tanaka N, Fujimoto K.

Int J Mol Sci. 2017 Oct 19;18(10).

15. Integrative Assessment of Pretreatment Inflammation-, Nutrition-, and Muscle-Based Prognostic Markers in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy.

Miyake M, Morizawa Y, Hori S, Marugami N, Iida K, Ohnishi K, Gotoh D, Tatsumi Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N, Shimada K, Konishi N, Fujimoto K.

Oncology. 2017;93(4):259-269.
  
16. Collagen type IV alpha 1 (COL4A1) and collagen type XIII alpha 1 (COL13A1) produced in cancer cells promote tumor budding at the invasion front in human urothelial carcinoma of the bladder.

Miyake M, Hori S, Morizawa Y, Tatsumi Y, Toritsuka M, Ohnishi S, Shimada K, Furuya H, Khadka VS, Deng Y, Ohnishi K, Iida K, Gotoh D, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N, Konishi N, Fujimoto K.

Oncotarget. 2017 May 30;8(22):36099-36114.



以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器病態機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年3月5日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員

女性生殖器病態制御医学

教授 小林 浩

学位審査委員(指導教員)

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本 清秀