

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 清水 裕介

論 文 題 目

The Prognostic Significance of Peritumoral Lymphocytes' Band-like Structure  
in Type II Endometrial Cancer

(Type II子宮体癌において良好な予後と関連する帯状リンパ組織様構造の存在)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 義行 

名古屋大学教授

委員

有馬 寛 


名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

指導教授

梶山 広明 

## 論文審査の結果の要旨

腫瘍組織には通常の臓器にはみられないような微小環境として腫瘍辺縁に形成される三次リンパ節構造 (Tertiary Lymphoid Structures, TLS) が挙げられる。本報告では、TypeII 子宮体癌においては TLS の形態と異なり、腫瘍辺縁に帯状に広がるリンパ球の集簇 (Peritumoral Lymphoid Band-like structures, PLB) を認める症例が多く (100 例中 59 例) 確認された。PLB の存在と程度は、PFS および OS とともに良好な予後と強い相関 (PFS (HR=0.220; 95%CI=0.093-0.519;  $p<0.001$ ), OS (HR=0.207; 95%CI=0.0805-0.537;  $p=0.001$ )) を示された。また、PLB 構造は既報の TLS 構造と類似していることが確認された。本報告では、TLS と類似した構成の PLB を TypeII 子宮体癌の腫瘍辺縁に確認し、予後との強い相関が示された。今後、腫瘍局所免疫のさらなる解明が免疫療法の開発に結び付く可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 子宮体がんには、MSI-H が 20-30%と高頻度に見られると報告 (Le DT et al. Science. 2017 ; 357 (6349) )されることから、子宮体癌に対する免疫療法の臨床試験が進められてきた。現在は、再発子宮体癌に対して、レンバチニブ (チロシンキナーゼ阻害薬) +ペンブロリズマブ (抗 PD-1 抗体) を併用療法が FDA 承認を受けており、現在第 3 相試験が進行中である。
2. HPV ワクチン接種後の子宮頸部上皮付近の間質に 3 次リンパ節構造 (TLS) が見られると報告 (L maldonado et al. Sci Transl Med. 2014 ;6(221))されるが、末梢血中に免疫細胞の変化は見られなかったとされる。子宮悪性腫瘍についての TLS の報告は少ないが、TLS の解明には局所組織の解析が重要と考えられる。
3. 妊娠中は、末梢血中の制御性 T 細胞 (Treg) は TCR クロナリティーに変化は見られないが、子宮局所のみで Treg が反応性に増加することで免疫寛容が起こると多数報告される。このように、子宮は妊娠中に局所的な特有の免疫応答を示すとされているが、腫瘍に対する子宮の局所免疫応答の報告は少ない。

本研究は、子宮体癌の治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	清水 裕介
試験担当者	主査	高橋 義行	副査 <sub>1</sub>	有馬 寛
	副査 <sub>2</sub>	小寺 泰弘	指導教授	梶山 広明
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 子宮体癌に対する免疫療法の現状と展望について</li><li>2. 婦人科腫瘍における3次リンパ節構造について</li><li>3. 子宮特有の局所免疫機能について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				