

別紙 1 - 1

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 高橋 大五郎

論 文 題 目

Profiling the Tumour Immune Microenvironment in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Multispectral Imaging Indicates Distinct Subpopulation Characteristics Concordant with WHO 2017 Classification

(多重免疫染色法を用いた膵神経内分泌腫瘍における免疫微小環境のプロファイリングは WHO2017 分類と一致した亜集団の特徴を有することを示唆する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

西川 衛嘉 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、膵神経内分泌腫瘍（pNEN）および通常型膵癌（PDAC）に多重免疫染色法を行い、pNEN における免疫微小環境と臨床病理学的因子との関連について検討した。pNEN の免疫微小環境は PDAC と異なり、NET と NEC でも異なることが示された。PD-1 陽性 T 細胞、PD-L1 陽性 2 型マクロファージの発現は pNEN の予後不良因子であった。本研究において pNEN の免疫微小環境の特徴を多重免疫染色法を用いて初めて明らかにした。また、NEC の免疫微小環境が NET と比較して活性化されていることが示唆された。本研究結果が、がん免疫療法の対象として適切な症例の選択に寄与し、生物学的機序を解明する基礎情報となることが期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究における T 細胞については CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞を検討しており、活性型 T 細胞と制御性 T 細胞の両方を含んでいる。本研究では、免疫微小環境を包括的に検討することが目的であったため、T 細胞の詳細なサブタイプの検討までは行っていない。PD-1 陽性 T 細胞の発現が予後不良因子であるとの結果であったが、これがどのような T 細胞なのかを検討するためにも、今後、CD25 陽性 T 細胞などの制御性 T 細胞の検討も必要であると考えられる。
2. 本研究では、PD-L1 陽性マクロファージの発現が予後不良因子であるとの結果であった。本研究の対象症例において PD-L1 陽性の腫瘍細胞の検索を行ったが、その発現数が非常に少なかったため詳細な検討を行わなかった。他の癌腫の報告では PD-L1 陽性の腫瘍細胞が予後に影響を与えるとの報告があるため、NEN 症例についても、今後症例を蓄積し検討を加える必要があると考えられる。
3. 本研究の NEN 症例のうち、機能性 NET 症例は 2 例のみであり（インスリノーマ 1 例、グルカゴノーマ 1 例）、多発性内分泌腫瘍症の症例は認められなかった。このため、機能性 NET における免疫微小環境の特徴について論じることはできないが、本研究での機能性 NET 症例における免疫微小環境に際立った特徴は認められなかった。機能性 NET、非機能性 NET の免疫微小環境の違いについての詳細な検討については過去の文献上も報告は認められなかった。

本研究は、pNEN の生物学的特徴を解明する上で、重要な基礎情報を提供した。

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	高橋 大五郎
試験担当者	主査	小寺 泰弘	副査 ₁	西川 博嘉
	副査 ₂	豊岡 伸哉	指導教授	柳野 正人
(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"> 1. CD4陽性細胞における制御性T細胞について 2. 腫瘍細胞に発現したPD-L1について 3. 機能性NET、非機能性NETにおける免疫微小環境の違いについて <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、腫瘍外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>				