




学位論文審査の結果の要旨

令和4年12月14日

審査委員	主査	天島 俊樹			
	副主査	岡野 圭一			
	副主査	上野 正樹			
願出者	専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ 記入)	
	学籍 番号	19D703	氏名	石川 亮	
論文題目	Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes and neutrophils in resected non-small cell lung carcinoma				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格      不合格      (該当するものを○で囲むこと。)				
<p>(論文要旨)</p> <p>1. 背景            肺癌は癌関連死の主な原因の一つである。近年、免疫療法の登場により肺癌治療にパラダイムシフトが起こっている。しかし、免疫療法の効果を正確に予測する確立した方法は現在の所ない。がん免疫療法を考える上で、がん免疫微小環境の解析が重要であると考え。非小細胞肺癌において、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の予後への影響が明らかにされている。一方で、腫瘍浸潤好中球 (TIN) と予後に関する報告は少ない。            本研究では、肺癌におけるがん免疫微小環境を検討する事を目的とした。肺腺癌および扁平上皮癌の手術患者を対象に、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、腫瘍浸潤好中球 (TIN)、および肺癌の臨床病理学的因子の相関を検討した。</p> <p>2. 方法            1999年4月1日から2016年12月31日までに香川大学で、肺葉切除術以上および肺部分切除を受けた治療歴のない肺腺癌および扁平上皮癌の患者を検討した。多発浸潤癌、手術断端陽性、ステージIIIB-IVの患者は対象から除外した。最終的には1191例で解析を行った。            TILの評価には、International Immuno-Oncology Biomarker Working Groupが提唱する方法を適用した。スライド全体を低倍率 (4倍から10倍) で評価し、腫瘍間質に浸潤したリンパ球を面積比で評価した。            TINの評価は、低倍率 (×10倍) で腫瘍全体を評価し、高倍率 (×40倍) で好中球が多く存在する3視野における浸潤好中球の平均数を測定した。壊死と膿瘍 (10個以上の好中球の集まり)、血管、肺胞内好中球は測定から除外した。</p>					

### 3. 結果

#### 【TILと患者予後の関連性】

腺癌（平均±SD、16±15%、中央値10%）は、扁平上皮癌（平均±SD、26±18%、中央値20%）よりもTILが有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。カットオフ値を40%に設定した場合、TILが高い群の5年無再発率（RFP）はTILが低い群よりも低かった（5年RFP、high TIL：76%、low TIL：84%、 $p = 0.021$ ）。扁平上皮癌では、TILと予後の間に統計学的に優位な相関関係は認められなかった。

#### 【TINと患者予後の関連性】

腺癌（平均±SD、5±17/high power field (HPF)、中央値 0/HPF）は、扁平上皮癌（平均±SD、20±34/HPF、中央値 4/HPF）よりもTINが著しく低かった（ $p < 0.001$ ）。カットオフを10/HPFに設定した場合、TINが高い群の5年RFPはTINが低い群よりも低かった（5年RFP、high TIN：49%、low TIN：86%、 $p < 0.001$ ）。扁平上皮癌では、TINと予後の間に統計学的に優位な相関関係は認められなかった。

#### 【腺癌における無再発率（RFP）と全生存率（OS）の多変量解析】

腺癌では、pStage、組織型、リンパ管侵襲、TIN（ハザード比（HR）=1.94、 $p < 0.001$ ）およびSTASは5年RFPに相関していた。年齢、性別、pStage、リンパ管侵襲、TIN（HR=1.75、 $p = 0.006$ ）およびSTASは5年OSと相関した。扁平上皮癌の多変量解析では、TIL数およびTIN数は患者の予後と関連しなかった。

### 4. 考察

がん細胞に対する免疫応答は組織型によっても異なる可能性が示唆され、組織型ごとのがん免疫微小環境を検討する必要がある。また、好中球がどのように腫瘍免疫に関与するのか理解することは、今後の免疫療法の治療標的につながる可能性があると考えられる。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和4年12月14日に行われた。

本研究は腫瘍浸潤好中球が肺腺癌における独立した予後因子であることを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は癌免疫微小環境を解明する上で意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. リンパ球、好中球浸潤を2名の病理医で判定したとあるが、不一致例ほどの程度あったか。
2. 早期癌症例が多いが、進行期になるにつれ炎症細胞浸潤も高度になるのか。
3. 3次リンパ組織との相関は検討しているか。
4. 扁平上皮癌では炎症細胞浸潤はみられるが、予後との相関がない理由をどう考えるか。
5. リンパ球と好中球の分布に相関関係はあったのか。
6. 宿主の免疫反応との相関関係を今後どのように明らかにしていくのか。
7. 今回の検討で用いたリンパ球浸潤と好中球浸潤の計測法が、標準的なものになっていくためには何が必要か。
8. 好中球浸潤が予後に影響するメカニズムをどのように考えるのか。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有する事が認められた。

掲載誌名	Human pathology		第125巻, 87-96ページ
(公表予定) 掲載年月	2022年 7月	出版社(等)名	ELSEVIER

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。