




学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 2月 15日

| | | | | | |
|-----------|---|--------|----|-------------------|--|
| 審査委員 | 主査 | 正木 寛 | | |   |
| | 副主査 | 辻 晃仁 | | | |
| | 副主査 | 星川 広史 | | |  |
| 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 | 19D705 | 氏名 | 伊吹 英美 | |
| 論文題目 | Prognostic significance of tumor budding in patients with pancreatic invasive ductal carcinoma who received neoadjuvant therapy | | | | |
| 学位論文の審査結果 | <input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。) | | | | |

(論文要旨)

1. 緒言

膵癌の5年相対生存率は癌の中で最低である。近年、膵癌の病理診断は術前補助療法後に行われることが多く、術前補助療法を受けた患者の予後因子を特定することが重要である。Tumor buddingは腫瘍先進部の1~4個からなる腫瘍細胞のクラスターとして定義され、様々な癌の予後予測因子として知られている。また、癌関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblasts: CAFs)のpodoplaninの発現も、様々な癌の予後予測因子として報告されている。

いずれも、術前補助療法後の患者を対象とした検討はほとんど行われていない。本研究では、術前補助療法後に切除された膵癌のTumor buddingとCAFsのpodoplaninの発現と予後との関連を検討した。

2. 方法

2000年-2018年に香川大学で膵切除術を受けた症例のうち、臨床情報や病理所見が不十分な症例、術前治療により腫瘍が全て消失した症例、浸潤性膵管癌以外の症例を除外し、149例(術前補助療法あり:97例, 術前補助療法なし:52例)を検討した。Tumor buddingは、腫瘍先進部を含む代表的なスライド1枚を選択してhot spotを対物10倍で同定し、CK AE1/AE3陽性細胞1~4個からなるクラスターの数を計測することで判定した。計測に際し、〈hot spot法〉: 対物20倍でhot spot1か所(0.785mm²)、〈3HPFs法〉: 対物40倍でhot spot中の3か所の平均(0.237mm²)の2つの方法を用い、Bd1(0~4個)、Bd2(5~9個)、Bd3(10個以上)に分類した。CAFsのpodoplaninの発現は、対物4倍でhot spot1か所を同定し、染色割合(%)を算出することにより判定した。Podoplanin陽性CAFsの割合は、中央値で低発現と高発現に分類した。

3. 結果

Hot spot法では、術前補助療法ありの群はなしの群に比べてtumor buddingが有意に少なかった(p<0.001)。3HPFs法でも、術前補助療法ありの群はなしの群に比べてtumor buddingが有意に少なかった(p<0.001)。Podoplanin陽性CAFsの割合は、術前補助療法ありの群はなしの群に比べて有

意に高かった ($p < 0.001$)。

術前補助療法ありの群において、hot spot法ではBd3の群はBd1-2の群に比べてOS ($p = 0.007$)とDSS ($p = 0.004$)が有意に低かった。Bd3の群はBd1-2の群に比べてDFSが低下する傾向があったが、統計学的に有意ではなかった ($p = 0.096$)。3HPFs法でもBd3の群はBd1-2の群に比べてOS ($p = 0.003$)とDSS ($p = 0.001$)が有意に低かった。Bd3の群はBd1-2の群に比べてDFSが低下する傾向があったが、統計学的に有意ではなかった ($p = 0.053$)。いずれの方法でも、Bd1の群とBd2の群の間でOSおよびDSSに統計学的な有意差は無かった。podoplanin陽性CAFはOS ($p = 0.055$)およびDSS ($p = 0.072$)の低下と関連する傾向があったが、統計学的な有意差は無かった。Podoplanin陽性CAFとDFSとの間には関連性は無かった ($p = 0.35$)。

DSSの多変量解析では、hot spot法で計測したtumor buddingとDSS低下との関連が明らかになったが、統計学的に有意では無かった ($HR : 2.43, p = 0.071$)。しかし、3HPFs法で計測したTumor buddingは、DSS低下の独立した予後因子であった ($HR : 2.41, p = 0.022$)。

4. 考察

術前補助療法後の膵癌において、tumor buddingは独立した予後予測因子であることが分かった。術前補助療法により癌細胞が変性した場合、hot spot法では1か所のみを選択することにより観察者間の不一致が問題となるため、3HPFs法の方が信頼性と再現性が高いと考える。また、術前補助療法後の場合、免疫組織化学のCK AE1/AE3を行うことで癌細胞の同定が容易となり、計測時間が短縮されると考える。

本研究では、術前補助療法ありの群はなしの群よりもpodoplanin陽性CAFの割合が有意に高かった。しかし、podoplanin陽性CAFは術前補助療法ありの群のOSとDSSの悪化と関連する傾向があったが統計学的に有意では無く、podoplanin陽性CAFが独立した予後不良予測因子となるという既報と多少異なる結果であった。このことから、CAFの性質が術前補助療法により変化した可能性や、術前補助療法なしの場合と比較し、診断から手術までの期間が長いことによりCAFの密度が上昇した可能性が考えられた。

本研究に関する学院論文審査委員会は、令和6年2月15日に行われた。

本研究はtumor buddingが術前補助療法後の膵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術前補助療法後の膵癌の組織学的な予後予測因子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. 再発形式はどのようなものが多かったか
2. Tumor buddingの定義やBdスコアの詳細
3. Podoplanin陽性CAFは癌の増殖を促進していると考えられるか
4. 術前治療なしの群において、podoplanin陽性CAFは予後と関連しているか
5. 術前にbuddingの多寡を予測する方法はあるか
6. 大腸癌ではbuddingの判定法が確立しているが、膵癌にも応用可能と考えられるか
7. 大腸癌でのbuddingと異なる判定法を用いた理由は
8. 免疫組織化学の発色法や賦活化の詳細

などの質問が行われた。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ことが認められた。

| | | | |
|-------------------|----------|---------|---------------|
| 掲 載 誌 名 | Heliyon | | 第 10 卷, 第 1 号 |
| (公表予定) 掲 載 年 月 | 2024年 1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。