

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	18D735	氏名	吉田 千尋
論文題目	Tumor-associated macrophage infiltration is associated with a higher rate of tumor spread through air spaces in resected lung adenocarcinomas		

(論文要旨)

(1) 背景

肺癌は様々な形式で進展することが知られているが、そのうちの一つにTumor spread through air spaces (STAS)という浸潤形式がある。STASは癌細胞が主腫瘍の端を超えて肺腔内に進展する肺癌の高悪性度な浸潤形式として注目されている。多くの研究によりSTASは肺癌の独立した予後不良因子であると報告されているが、STASの分子生物学的メカニズムは明らかでない。

様々な固形癌で腫瘍免疫微小環境の腫瘍浸潤リンパ球や腫瘍関連マクロファージが腫瘍の進行やその予後に関係していることが明らかになっている。

我々は腫瘍免疫微小環境がSTASの発現と関連している可能性を考え、外科切除を施行した肺腺癌症例を対象に腫瘍浸潤リンパ球や腫瘍関連マクロファージとSTASの発現やその予後との関連性について検討した。

(2) 方法

1999年～2016年に香川大学医学部附属病院で外科切除を施行したStage 0～IIIA期の肺腺癌709例を対象とし後方視的に検討した。肺切除検体を用いて組織マイクロアレイを作成し、CD3、CD4、CD8、CD45RO、CD25、CD20、CD68の免疫関連マーカーを用いて網羅的に免疫組織化学的染色を行った。デジタルカメラで免疫細胞浸潤の多い視野を3カ所、ホットスポットとして20倍視野で撮像した。デジタル画像解析装置を用いて種々の腫瘍浸潤リンパ球や腫瘍関連マクロファージを定量化し、ホットスポット3カ所の平均値を用いた。その平均値を四分位群に分けてスコア化してSTASとの関連性や予後との関連性について解析した。(図1, 2)

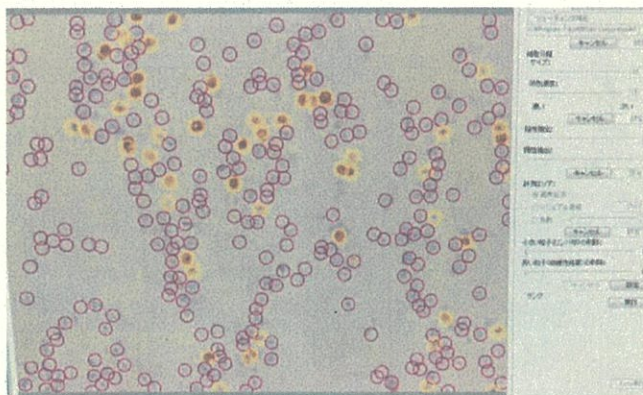


図1 デジタル画像解析装置による細胞カウント

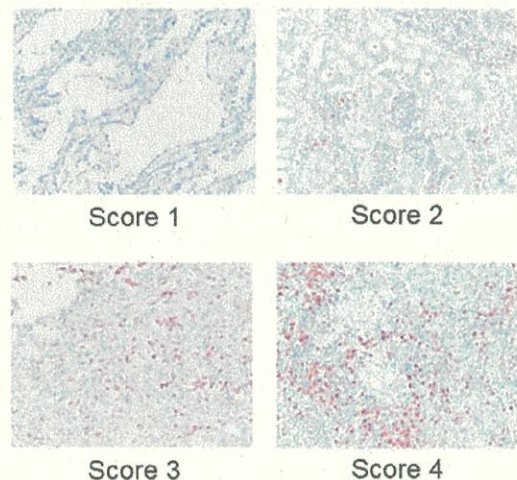


図2 陽性細胞の数をスコア化



(3) 結果

- CD25陽性腫瘍浸潤リンパ球(CD25+Tumor infiltrating lymphocytes: TILs)とCD68陽性腫瘍関連マクロファージ(CD68+Tumor associated macrophages: TAMs)が多い腫瘍はSTASの発現が多かった。(図3)
- 特にCD68+TAMsでSTASはCD68+TAMsの増加に伴い線形に増加していた。この傾向はCD25+TILsとSTASには認められなかった。この傾向に基づき、統計学的分析をCD68+TAMsに焦点をあてて行った。
- CD68+TAMsは男性( $p < 0.001$ )で、腫瘍径が大きく( $p < 0.001$ )、リンパ節転移があり( $p = 0.004$ )、病期が進行しており( $p < 0.001$ )、脈管侵襲があり( $p < 0.001$ )、STASがある( $p < 0.001$ )腫瘍に多く認めた。多変量解析ではSTASがCD68+TAMsの独立した因子であった。

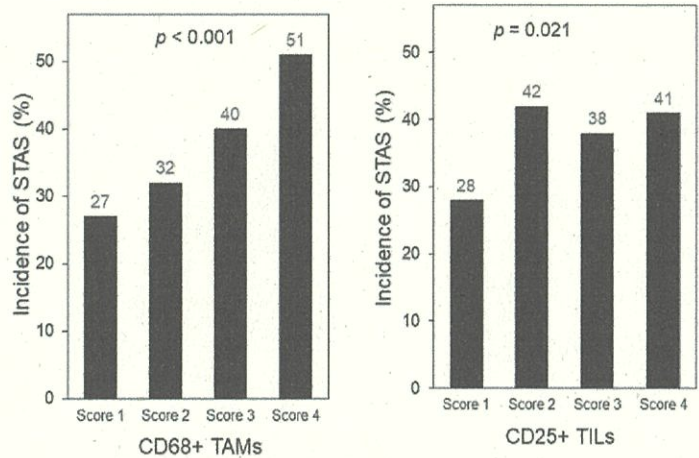


図3 CD68+TAMs, CD25TILsとSTASとの関係

- 予後の解析では、単変量解析でCD68+TAMsが多い群(Score 4)は低い群(Score 1, 2, 3)と比較して高い再発率を示した( $p = 0.008$ )が、全生存率に差を認めなかった。
- 病期、脈管侵襲、および組織学的サブタイプを調整した多変量解析でSTASは再発の独立した予後因子であったが(HR = 3.50,  $p < 0.001$ )、CD68+TAMsは独立した予後因子ではなかった。
- これらのことからCD68+TAMsはSTASと強く関連していると考えられた。

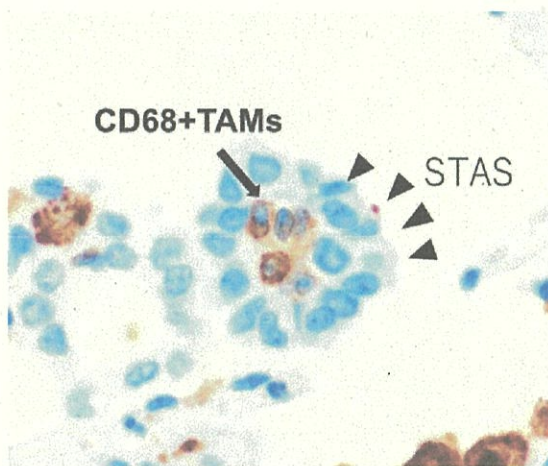


図4 STASの部分にあるCD68+TAMs

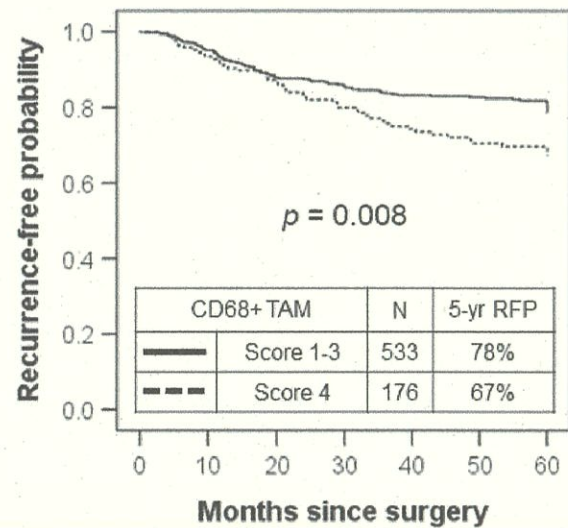


図5 CD68+TAMsと予後の関係

(4) 考察

CD68+TAMsはSTASの発現を予測する独立した因子であることを示した。STASは高悪性度な浸潤形式をもつ腫瘍と関連していた。

掲載誌名	Lung Cancer 第158号, 91-96ページ		
(公表予定) 掲載年月	2021年6月	出版社(等)名	ELSEVIER
Peer Review	有		無