




### 学位論文審査の結果の要旨

令和 4 年 1 月 7 日

審査委員	主査	岡野 圭一			
	副主査	平野 勝也			
	副主査	三木 孝一			
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	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				
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。)				

〔要旨〕

背景：Tumor spread through air spaces (STAS)は肺癌細胞が主腫瘍の端を超えて肺胸腔内に進展する肺癌の高悪性度な浸潤形式であり、予後不良因子として注目されている。学位申請者ら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。

方法：1999～2016年に当科で外科切除を施行したStage 0-III A期の肺腺癌709例の肺切除検体で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。デジタル顕微鏡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、STASや予後との関連性について解析した。

結果：CD68+TAMsでSTASはCD68+TAMsの増加に伴い線形に増加していた。CD68+TAMsは男性に多く、腫瘍径、リンパ節転移、病期、脈管侵襲、STASと有意に関連していた。多変量解析でSTASがCD68+TAMsの独立した予測因子であった。予後の単変量解析で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、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測因子であったが (p < 0.001)、CD68+TAMsは独立した予測因子ではなかった。これらよりCD68+TAMsはSTASと強く関連していると考えられた。

結語：STASは高悪性度な浸潤形式をもつ腫瘍と関連し、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。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和4年1月7日に行われた。様々な質疑応答が行われ、それぞれに対して適切な回答が得られた。質疑応答の主な内容を以下に示す。

- ・ 今回の研究を通して苦勞したことについて  
→ 免疫染色した陽性細胞の識別、カウントに多大な時間を要した。
- ・ 実際にSTASは見分けがつくのか、STASの浸潤パターンは肺腺癌に特異的な進展形式なのか  
→ STASは熟練した病理医であれば識別でき肺腺癌以外の組織型でもみられるが腺癌が多い。
- ・ CD68+TAMsが腫瘍関連といえるのか  
→ 追加の検討でCD163マーカーによる染色、解析を行いCD68+TAMs同様にCD163+TAMsもSTASと強い関連を認めたことから、M2マクロファージがSTASと関連していると考えられた。
- ・ CD68+TAMsがSTASを誘導していると考えerのか、それともSTASがマクロファージを呼び込んでいるのか  
→ これまでにSTASとCD68+TAMsに関する報告はないが、CD25+TILs、CD163+TAMsが共に関連していることを考えるとM2マクロファージや抑制性Tリンパ球等の複雑な腫瘍微小環境がSTASの誘導に関与していると推測する。
- ・ 一般的に細胞間接着など転移や浸潤を考える場合には癌細胞側の性格の違いが関係していると考えられ、STASにはそのような関係は考えられるか  
→ STASの発現に癌細胞の細胞接着等の因子が関与している可能性も考え、共同研究者がSTASと上皮間葉系移行との関連性について研究を行っている。
- ・ 術前末梢血単球数でSTASの有無を予測する検討を行っていたが、術前にSTASを予測することはどのように臨床にフィードバックできるか  
→ 術前末梢血単球数によるSTASの予測は術式選択の指標となる。

本論文は肺癌のSTASと腫瘍免疫に関する研究であり、大きなコホートで組織マイクロアレイを用いて腫瘍免疫マーカーを網羅的に解析し、STASとCD68+TAMsが強く関連していることを明らかにした。本研究により腫瘍免疫微小環境とSTASとの関連性が示唆され、今後のSTASの生物学的メカニズム解明への貢献が期待される点で大きな意義がある。

本審査委員会において、申請者は医学博士の学位授与に値する十分な見識並びに能力を有し、本研究成果が博士論文に相応しいものと考え、合格とした。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。