

氏名(本籍)	さいししょう しんすけ 最相 晋輔 (岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 87 号
学位授与日付	令和4年3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	The biological Characteristics of Solid Components are Different between Part-Solid-Type and Solid-Type in Lung Adenocarcinoma
審査委員	教授 玉田 勉 教授 塩田 充 教授 三木 淳司

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

肺腺癌の高分解能 CT 所見 (high-resolution CT (HRCT)) は、pure ground-glass opacity (GGO)、part-solid-type および solid-type に大別され多段階的な発癌が提唱されている (一部に de novo 発癌あり)。これまでに、part-solid-type と solid-type における臨床病理組織学的な特徴付けに関する研究は多数行われている。そこで本後方視的研究の目的は、未だ明らかにされていない part-solid-type と solid-type における solid component の生物学的な特徴の違いとそれが予後に与える影響を明らかにすることである。対象は、2007 年から 2014 年の間に臨床病期 I A2 または I A3 の肺腺癌と診断され肺葉切除と系統的なリンパ節郭清が施行された 112 症例で、全例で HRCT と F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) が術前に施行された。HRCT における結節の consolidation tumor ratio (CTR=solid component の最大径/結節の最大径) を算出し、 $0 < \text{CTR} < 1.0$ を part-solid-type、 $\text{CTR} = 1.0$ を solid-type と定義した。年齢、性別、喫煙歴や組織学的所見といった臨床病理学的な因子と共に、生物学的な因子として免疫組織化学解析を利用して solid component における Ki-67 labeling index (LI)、programmed cell death-1 ligand 1 (PDL1) expression および CD8-positive tumor infiltrating T lymphocyte (CD8+ TIL) を算出した。112 症例は、54 症例の part-solid-type と 58 症例の solid-type に分類された。両群間における臨床病理学的因子の比較では、従来の報告と同様で solid-type は part-solid-type に比して男性、喫煙歴を占める割合が多く、HRCT の充実部分の最大径、PET-CT の集積、また組織学的な悪性度が高かった。solid component における生物学的な因子として、Ki-67 LI と PD-L1 expression は solid-type は part-solid-type に比して有意に高く、CD8+TIL count は差が無かった。一方、recurrence-free survival (RFS) に関して、part-solid-type は Ki-67 LI、solid-type は PDL1 expression と CD8+ TIL が独立した予測因子であった。さらに予後に関する解析として、part-solid-type において Ki-67 low expression は Ki-67 high expression に比して 5-year RFS が有意に高く、solid-type において PDL1 high expression および CD8+TIL count low はそれぞれ PDL1 low expression および CD8+TIL count high に比して 5-year RFS が有意に低かった。今回の結果から、part-solid-type は多段階発癌、solid-type は de novo 発癌が主体であり、予後を推定する生物学的な因子は、part-solid-type においては多段階的に増加する腫瘍細胞の増殖因子である

Ki-67 expression が、solid-type は増殖能がすでに高い細胞における癌細胞の防御因子である PDL1 および細胞傷害性 T 細胞である CD8+TIL count であることが明らかとなった。以上の結果から、solid-type のような肺胞置換型増殖 (GGO) のない浸潤性で低分化の肺腺癌の患者では、喫煙が発癌、生物学的特徴、そして結果として予後に重大な影響を及ぼした可能性がある」と結論付けている。

以上の事から、今回申請された論文は医学的な価値を有し、学位論文に値するものと判断した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては、しっかりと準備されたスライドを用いて今回の研究に至った臨床的な背景、研究方法、結果とそれに対応する論理的な考察またそれがもたらす臨床的な意義および limitations について丁寧かつ非常に分かりやすく述べられた。

その後の質疑応答が進むにつれ、複数の生物学的指標の測定に関する再現性の問題、一般的な肺癌における喫煙者の割合や男女比が本研究では若干異なる対象者であるがゆえに生じる結果への影響、また喫煙は肺癌の発癌や予後に関連した重要な因子であるものの環境因子を含めた多くの要因の一つに過ぎないという指摘や考察があった。また de novo 発癌ではなく多段階的に solid-type に進展する病変の存在についても指摘された。一方で、part-solid-type においてもその充実部分においては腫瘍細胞と線維化（瘢痕）が混在し、その割合は病変によってかなりの幅があるため part-solid-type の中をさらに分類し、新たに解析することによって part-solid-type において予後が不良な病変を判別するための新たな知見が得られる可能性についても議論がなされた。また本研究成果は、術後の補助化学療法の適応において重要な役割を果たす、すなわち現在その指標として使われている充実成分のサイズだけでなく GGO の有無を考慮することによってより厳格に術後補助化学療法の必要性を判断できると期待され、現在その解明に向けた新たな研究に取り組んでいると述べられた。また現在の CT 所見による充実部分のサイズを用いた局所の病期診断のみではリンパ節転移を含めた本来の腫瘍の性質を十分に把握することは困難であるといった実臨床における問題点も明らかにされた。以上のような内容が適切な論述によって明らかにされると共に、今回の研究内容の医学的な意義が十分に理解されていることも評価できた。

以上により、本研究の臨床的な重要性、研究手法の妥当性、結果の分析とそれに基づく理論騒然とした考察内容は、学位授与に値するものと評価することができた。さらに適切で明確な発表能力、質問に対して自分の考えを的確に高度な専門性と深い学識を持って伝えることができる技能、研究遂行能力および今後の臨床研究の発展に対する明確なビジョンのいずれも十分に有しており、審査委員全員による合議の結果、学位審査の最終試験は合格と判定した。