

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	紅 林 泰
論文審査担当者	主 査	病理学	坂 元 亨 宇	
	病理学	金 井 弥 栄	内科学	別 役 智 子
	先端医科学	河 上 裕		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：平成28年 5月10日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Comprehensive Immune Profiling of Lung Adenocarcinomas Reveals Four Immunosubtypes with Plasma Cell Subtype a Negative Indicator (肺腺癌の網羅的免疫プロファイリングにより明らかになった、4つの免疫サブタイプと予後不良因子としての形質細胞サブタイプ)				
<p>本論文では肺腺癌の腫瘍間質に浸潤する免疫細胞を多重免疫染色を用いて網羅的に解析した。腫瘍間質への免疫細胞浸潤のパターン（免疫サブタイプ）がクラスター分析により4型に分けられるとともに組織型と関連していること、ならびに免疫サブタイプのうち形質細胞サブタイプが独立した予後不良因子であることが示された。</p> <p>審査では、まず免疫細胞の計測方法が確認された。腫瘍が複数の組織型を含む場合はこれらを別個に検討し、各領域の5ヶ所以上から高倍率視野あたりの免疫細胞浸潤数を計測し、その平均値を代表値とした。また、間質面積による補正は加えていないと回答された。加えて、一部の組織型の中では免疫細胞浸潤に不均一性が認められ、現在詳細に解析していると回答された。次に、フローサイトメトリーを用いて同様の検討が可能か問われた。フローサイトメトリーを用いて免疫細胞浸潤と組織型の対応を検討する場合は、固定前の腫瘍検体の肉眼所見から組織型の分布を把握して検体採取をする必要があるが、肺腺癌で厳密にこのような検討を行うのは難しい。また、組織学的な空間情報を加えた解析はフローサイトメトリーでは不可能である。但し、フローサイトメトリーを用いることで免疫細胞を単離して機能解析を行える利点もあり、必要に応じて各手法を組み合わせる必要があると回答された。リンパ濾胞形成は一般に予後良好因子であるが、本研究では予後と関連しなかった理由を問われた。リンパ濾胞形成はグレード2のpapillary/acinarサブタイプで最も多くみられたが、予後の良いlepidicサブタイプでは少なかった。本コホートではlepidicサブタイプの割合が比較的高いため異なる結果になったと考えられる。従って、組織型を考慮した免疫細胞浸潤の評価が重要であると回答された。高グレードの組織型において予後と関連する免疫細胞がないか問われた。本研究では高グレードの組織型において予後と相関する特定の免疫細胞は認めなかったが、本コホートでは高グレードの腫瘍の数がやや少なく、その数を増やして更に検討する必要があると回答された。最後に、組織型と免疫サブタイプが対応するメカニズムについて問われた。リンパ球浸潤は腫瘍の遺伝子変異数や腫瘍抗原数に相関することが知られており、グレードの高い腫瘍になるほどこれらの数が増すため、間質のリンパ形質細胞浸潤が増すと考えられる。一方、免疫応答から逃れた腫瘍クローンが選択されることにより、グレードの高い腫瘍で免疫細胞浸潤が少ない一群が認められるようになると考えられると回答された。</p> <p>以上、本研究にはさらに検討すべき課題を残すものの、多重免疫染色を用いて腫瘍間質の免疫細胞浸潤パターンを分類し、その臨床病理学的意義を示すと共に、同様の手法が広く腫瘍間質の評価に有用であることを示した点で、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				