

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	紅 林 泰
主 論 文 題 名 Comprehensive Immune Profiling of Lung Adenocarcinomas Reveals Four Immunotypes 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)				
(内容の要旨) 腫瘍細胞のみならず、腫瘍間質の性質も腫瘍の生物学的特性ならびに予後を規定する因子であることが知られている。腫瘍間質には多くの種類の免疫細胞の浸潤が認められるが、これらの免疫細胞の浸潤パターンやその空間的多様性、腫瘍組織型との関係、ならびに予後規定因子としての意義に関しては、不明な点が多い。これらの課題を検討するため、本研究では、肺腺癌の腫瘍間質における免疫細胞浸潤を網羅的に解析した。 まず、検討に用いた114例の肺腺癌について、WHO分類第4版に従って組織型を再評価した。これらのうち、組織型の多様性を考慮した143部位において、主要な免疫細胞の浸潤数を免疫組織化学的に評価した。具体的には、獲得免疫の指標として、T細胞浸潤数、CD8陽性T細胞/CD3陽性T細胞比、B細胞浸潤数、形質細胞浸潤数、リンパ濾胞数を評価し、自然免疫の指標として、マクロファージ浸潤数、樹状細胞浸潤数、形質細胞様樹状細胞浸潤数、肥満細胞浸潤数、好中球浸潤数を評価した。 結果として、形質細胞ならびに濾胞外に散在性に浸潤するB細胞は肺腺癌の浸潤部にほぼ限局して認められたのに対して、肥満細胞数は非浸潤部において増加するなど、複数の免疫細胞種において組織型に関連した浸潤パターンが認められた。クラスター分析を行いさらに検討したところ、肺腺癌における免疫細胞浸潤パターンは4つの免疫サブタイプ（CD8サブタイプ、肥満細胞サブタイプ、マクロファージ/樹状細胞サブタイプ、形質細胞サブタイプ）に分類された。これらのうち、CD8サブタイプ、肥満細胞サブタイプ、マクロファージ/樹状細胞サブタイプ、形質細胞サブタイプの順に悪性度の高い組織型と関連していた。同一腫瘍内に複数の組織型が混在する症例では、これらの組織型の分布に概ね対応して、免疫細胞浸潤パターンも空間的多様性を示すことが確認された。 多変量解析の結果から、形質細胞サブタイプであることが、組織型、胸膜浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移などの臨床病理学的因子に対して独立した予後不良因子となることが明らかになった。また、腫瘍間質に浸潤する形質細胞は免疫組織化学的に腫瘍間質におけるEpstein-Barr virus induced 3 (EBI3) 陽性細胞の大半を占めており、EBI3とp27のヘテロ二量体からなる免疫抑制性サイトカインであるインターロイキン-35 (Interleukin-35: IL-35) の主要な産生細胞と考えられた。従って、腫瘍間質に浸潤する形質細胞が、腫瘍免疫抑制に働く可能性が示唆された。 本研究により、腫瘍に浸潤する免疫細胞を免疫組織化学的手法ならびに多変量解析を用いて網羅的に分析することの意義が示された。また、形質細胞浸潤が肺腺癌の予後規定因子として重要であること、ならびにこれらの形質細胞がIL-35を産生して腫瘍免疫抑制に働く可能性が示された。				