論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊙ 第　　号	氏　名	池村　辰之介

論文審査担当者　　主　査　内科学　別　役　智　子（代行　岡野　栄之）
病理学　金　井　弥　栄　　外科学　淺　村　尚　生
解剖学　久保田　義　顕
学力確認担当者：岡野　栄之　　審査委員長：金井　弥栄
試問日：平成３０年　１月３１日

（論文審査の要旨）

論文題名：Changes in the tumor microenvironment during lymphatic metastasis of lung squamous cell carcinoma
（肺扁平上皮癌のリンパ行性転移における腫瘍微小環境の変化）

本研究では、肺扁平上皮癌のリンパ行性転移過程における腫瘍微小環境の意義を明らかにするために、手術検体の病理組織学的・免疫組織化学的検討を行った。原発巣に比し、リンパ管腫瘍栓ならびに径2mm以下の微小リンパ節転移巣において、腫瘍関連線維芽細胞・マクロファージ・腫瘍血管を含む腫瘍間質の誘導、細胞増殖活性、上皮細胞増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor）発現が低下しており、径10mm以上のリンパ節転移巣においてそれらが回復することがわかった。リンパ管腫瘍栓ならびにリンパ節転移巣形成に、腫瘍微小環境の変化が寄与する可能性が示された。

審査ではまず、病理組織学的・免疫組織化学的評価の信頼性と再現性、特に提示された写真が、形態学的な観点より本当にリンパ管腫瘍栓なのかについて疑念が呈された。これに対し、固定方法の相違が形態像と染色性に影響しないことを予備検討で確認し、データそのものは提示できないものの、全検体においてリンパ管内皮細胞マーカーpodoplanin（PDPN）発現を確認してリンパ管腫瘍栓であることを確認した、と回答された。さらに、陽性対照と比較して観察者間の相違なく再現性を持って染色強度が評価できたことなどから、適切な病理組織学的・免疫組織化学的解析を行い得たと考えられると述べられた。次に肺扁平上皮癌と腺癌の相違について問われ、先行研究である腺癌の解析結果に比して、上皮間葉移行（epithelial-mesenchymal transition [EMT]）関連遺伝子の発現動態に相違がみられると回答された。同一原発巣内に間質反応マーカータンパク質群の発現のheterogeneityが見られなかったか問われ、heterogeneityが見られたものの、本検討では原発巣内の最も標準的な視野において免疫組織化学的評価を行い、リンパ管進入後の間質反応と比較していると回答された。さらに本検討では、原発巣・リンパ管腫瘍栓・微小リンパ節転移巣・径10mm以上のリンパ節転移巣の全て揃った症例のみを検討の対象としたが、むしろリンパ行性転移陽性例と陰性例間の原発巣における微小環境の相違に着目すべきではないかと指摘された。これに対し、リンパ行性転移能が原発巣内の微小環境の影響で原発巣内で既に規定されている可能性も考慮すべきと回答された。また、本検討ではリンパ管進入後に間質反応が低下するとやや画一的に結論づけられているが、症例間のheterogeneityにも配慮した統計解析を行うべきではないかと指摘され、EMT関連遺伝子発現プロファイルに基づく症例の層別化等に今後発展させるべきとの見解が述べられた。最後に、論文末尾の概念図が、あたかも実データに基づく定量的なグラフのように提示されており、読者に混乱を招きかねないことが指摘された。

以上のように、審査で指摘された諸点を明確にするには検討すべき課題が残されているものの、多数の臨床検体の評価で肺扁平上皮癌のリンパ行性転移過程の実態を明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。