

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第 号	氏名	政井恭兵
論文審査担当者	主査 外科学 浅村尚生		
内科学 福永興壱		病理学 坂元亨宇	
病理学 金井弥栄			
学力確認担当者：柚崎通介		審査委員長：福永興壱	
		試問日：2021年12月15日	

(論文審査の要旨)

論文題名 : Clinicopathological, Immunohistochemical, and Genetic Features of Primary Lung Adenocarcinoma Occurring in the Setting of Usual Interstitial Pneumonia Pattern

(通常型間質性肺炎内部に発生した原発性肺腺癌における臨床病理学的、免疫組織学的、遺伝子学的特徴に関する検討)

本研究は、間質性肺炎合併肺腺癌の臨床病理学的特徴について検討し、間質性肺炎合併肺腺癌が通常の肺腺癌に比して浸潤性粘液腺癌の組織像を呈す頻度が高いこと、EGFR遺伝子変異の頻度が低いこと、KRAS遺伝子変異の頻度が高いことなどを明らかにした研究である。

審査では、間質性肺炎合併肺腺癌を“組織学的に間質性肺炎像を呈する領域内部に発生した腺癌”と定義した理由について問われた。これに対し、本研究の目的の一つが、間質性肺炎と発癌の関連を明らかにすることであったため、間質性肺炎による発癌の可能性が高い対象群を抽出するために間質性肺炎内部に発生した腺癌に対象を限定し、その臨床病理学的特徴を検討したと回答された。次いで、間質性肺炎合併肺腺癌に浸潤性粘液腺癌の占める割合が高い結果について、病理学的所見から臨床に還元できる事項があるかを問われた。これに対し、浸潤性粘液腺癌は、気腔内へ進展し肺炎様の広がりを呈するため腫瘍境界が不明瞭となることや、間質性肺炎患者は呼吸器疾患を併発し易いが、網状影や浸潤影を認めた際は肺炎以外にも、大葉性肺炎様の画像を呈する浸潤性粘液腺癌の発生を考慮する必要があることが病理学的見地から明らかとなつたと回答された。その他、間質性肺炎合併浸潤性粘液腺癌と、間質性肺炎のない浸潤性粘液腺癌との形態的な差異について問われ、間質性肺炎合併浸潤性粘液腺癌の方が細胞異型や構造異型が強い傾向にあるが、肺内転移の頻度など、その他の臨床病理学的特徴や予後に関する差異は認めなかつたと回答された。これに対して、浸潤性粘液腺癌に着目した全エクソン解析等の追加研究が、間質性肺炎合併浸潤性粘液腺癌の病理学的特徴や発生メカニズムの解明につながる可能性を、指摘いただいた。

最後に今回の学位審査は論文発表から5年が経過しており、本研究に関連する最新の知見について考察を加えるよう指示があった。本研究で間質性肺炎合併肺腺癌が高頻度のKRAS遺伝子変異を認めたことから、51例の間質性肺炎合併肺腺癌における全エクソン解析の再評価を行った。間質性肺炎合併肺腺癌51例中、KRAS遺伝子変異は11例に（21.6%；G12C/ G12A/ G12D/ G12V変異がそれぞれ3例、1例、5例、2例に）認められた。最新の知見ではKRAS G12C変異を有する非小細胞肺癌に対するKRAS G12C阻害剤であるSotorasib投与の有効性、安全性が示されており（第2相：CodeBreaK100試験）、SotorasibはKRAS G12C変異を有する非小細胞肺癌に対する新規治療薬として期待されている。我々の検討では間質性肺炎合併肺腺癌におけるKRAS G12C変異頻度は5.9%であり、Sotorasibの治療効果が期待できるが、薬剤投与に起因する間質性肺炎急性増悪の発生の有無など今後明らかにすべき問題点もある。

以上、検討すべき課題はあるが、浸潤性粘液腺癌が高頻度で発生すること、EGFR遺伝子変異頻度が低く、KRAS遺伝子変異頻度が高いことなどの臨床病理学的特徴を示した点において、本研究は肺癌診療に資する有意義な研究であると評価された。