

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)		氏名	上田 大介
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当			
論文題目 Comprehensive analysis of the clinicopathological features, targetable profile, and prognosis of mucinous adenocarcinoma of the lung (肺粘液性腺癌の臨床病理学的特徴、治療標的遺伝子、予後に関する包括的な解析)				
論文審査担当者				
主査	教授	服部 登		印
審査委員	教授	有廣 光司		
審査委員	教授	岡本 涉		
〔論文審査の結果の要旨〕				
<p>肺癌は複数の組織型を含むが、腺癌が最も典型的な組織型である。腺癌にはさらに多様性のある subtype が認められ、通常の non-mucinous adenocarcinoma の他、WHO 分類では mucinous adenocarcinoma という特殊型を設けている。mucinous adenocarcinoma は、浸潤成分を含まない Adenocarcinoma in situ(AIS), mucinous、浸潤成分が 5mm 以下の minimally invasive adenocarcinoma(MIA), mucinous、5mm より大きい浸潤成分を含む invasive mucinous adenocarcinoma(IMA)に分けられる。病理学的には細胞内に豊富な mucin を有し、細胞外にも mucin を分泌する特徴を持つ。肺胞内は mucin で満たされ、mucin により腫瘍細胞が経気道散布されることがある。画像診断では、通常の肺癌と同様に結節、腫瘤として描出される solitary type の他、肺炎像様の辺縁が不明瞭な陰影を示す Pneumonic type があり、肺内転移により予後不良になりうるということが知られている。遺伝子学的には <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS)</i> 変異が多い他、<i>Neuregulin-1 (NRG1)</i> fusion が関与している症例の報告もある。しかしながら、画像所見や遺伝子変異などの特徴についての個々の検討はなされているものの、それらの関連性を検討した研究はない。発表者らは、これらの特徴や予後との関係を包括的に調べることで mucinous adenocarcinoma の全体像を明らかにすることを目的として研究を行った。</p> <p>広島大学病院にて、1997 年より 2018 年に肺癌に対して手術を行った mucinous adenocarcinoma の患者で、CT 所見およびホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織を入手できるものを蒐集した。FFPE 組織より DNA を抽出し、<i>KRAS</i> 変異については direct sequencing PCR 法で、<i>Epidermal growth factor receptor(EGFR)</i> 変異と <i>B-Raf proto-oncogene(BRAF)</i> 変異については real-time PCR 法で検討した。<i>NRG1</i> fusion については nCounter でスクリーニングし fluorescence in situ hybridization(FISH)法または免疫染色で検討した。なお、nCounter は特殊な蛍光分子バーコードを持つ配列特異的なプローブを用いることで、逆転写や PCR などのような酵素反応を使用せずにターゲット配列の核酸をデジタル検出するシステムであり、高感度であるため FFPE 組織から抽出した劣化している可能性のある RNA にても検出が可能である。なお、<i>NRG1</i> の他にも複数の肺癌を生じさせる報告のある fusion(<i>ALK</i>, <i>RET</i>, <i>ROS1</i>, <i>NTRK</i>)も含めて検索した。Programmed cell Death 1 (PD-L1)と Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)の発現については免疫染色で検討した。</p> <p>60 症例の mucinous adenocarcinoma を認めた。年齢中央値は 71 歳、53%が男性であった。画像的には、15 例(25%)が Pneumonic type であった。病理学的には 10 例が AIS、3 例が MIA、47 例が IMA であった。リンパ節転移は計 2 例(3.4%)であり、極めて少数であった。pStage は 0/I/II/III がそれぞれ、1 例(16.7%)/33 例(55.0%)/14 例(23.3%)/3 例(5.0%)であった。<i>EGFR</i> mutation は 4 例(6.7%)、<i>BRAF</i> は 1 例(1.7%)であった。<i>KRAS</i> mutation は 31 例(51.7%)と最も多く、variant の内訳としては G12D:24(40%)/G12V:5 例(8.3%)/G12C:2 例(3.3%)であった。<i>NRG1</i></p>				

fusion は 3 例を認めたが、他の融合遺伝子は認めなかった。TTF-1 は肺腺癌の代表的なマーカーであるが、本研究では陽性は 14 例(24%)のみであった。PD-L1 の発現があるものは 2 例(3.5%)と極めて少数であった。

Solitary type と Pneumonic type で臨床病理学的、遺伝学的な因子に相違があるかどうかを検討した。喫煙歴については Solitary type で 18 例(40%)、Pneumonic type で 10 例(66.7%)であり分布が異なっていた。AIS および MIA は画像的には全て Solitary type であり、Pneumonic type は病理学的には全て IMA であった。Pneumonic type は腫瘍径が大きいため、pStage が大きくなる傾向があった。TTF-1 陽性は、Solitary type で 26.7%、Pneumonic type で 13.3%であった。PD-L1 の発現があった 2 症例は solitary type であり、Pneumonic type には認めなかった。KRAS mutation 陽性は Solitary で 49%、pneumonic で 60%であった。EGFR mutation の 4 症例、BRAF mutation の 1 症例、NRG1 fusion の 3 例は全て solitary type であった。また、病理学的浸潤度別にみると、AIS、MIA、IMA の全てにおいて KRAS 変異は認められた。60 症例の変異のうち治療標的遺伝子は、KRAS G12C EGFR/BRAF/NRG1 の計 10 症例(16.7%)であった。AIS/MIA は Recurrence-free survival(RFS)のイベントは全て他病死であり、低悪性度と考えられたため IMA のみで予後に関する解析を行った。画像所見に基づく予後の比較では、5 年 RFS rate は 86.2%と 16.7%であり、有意に pneumonic type で予後不良であった($p<0.001$)。Pneumonic type は術後 1 年以内に再発を認める症例が多く、全例で経気道散布による多発肺転移を認めた。KRAS mutation 陽性か否かで予後を比較した場合、5 年 RFS rate は 80.2%と 54.3%であり KRAS mutation 陽性が下回り予後不良の傾向を認めた($p=0.078$)。RFS に関する多変量解析(Cox proportional hazards model, stepwise selection method)では、Pneumonic type、KRAS mutation 陽性が RFS に関する独立した予後不良因子として同定された。

発表者らは、Mucinous adenocarcinoma に対し包括的な解析を行った。これにより、mucin を産生するという病理学的形態で定義されている一つの組織型ではあるものの、臨床病理学的、遺伝子学的に多様性の高いことを明らかにした。術後経過を観察する際には Non-invasive mucinous adenocarcinoma の予後が良好であること、画像上 pneumonic type および KRAS 遺伝子変異が予後不良因子であることを念頭に置く必要がある。また、薬物療法を考える際には、分子標的薬の適応になる標的遺伝子が少数であること、免疫チェックポイント阻害薬の効果が限定的であることを勘案した上で治療戦略を立てる必要がある。

本研究は mucinous adenocarcinoma に関する clinical question に対し、臨床病理学的な観点および遺伝子学的観点からアプローチすることで上記の特徴を明らかにした。これは mucinous adenocarcinoma に対しよりよい clinical management を行う一助となる研究として高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が上田大介氏に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。