







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第671号	氏名	板井 勇介
審査委員会委員	主査氏名	杉尾 賢二 	
	副査氏名	波多野 貴 	
	副査氏名	木村 賢一 	
論文題目 Clinical significance of sarcoid-like reaction in lymph nodes of gastric cancer patients (胃癌患者の所属リンパ節におけるサルコイド様反応の臨床的意義に関する研究)			
論文掲載雑誌名 Journal of Surgical Oncology, 2021 Sep;124(3):293-300			
論文要旨 <p>【背景と目的】悪性腫瘍の所属リンパ節には肉芽腫形成(sarcoid-like reaction: SR)を認める症例がある。本研究では、胃癌におけるSRの臨床病理学的意義及び予後との関連を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【研究対象及び方法】当院消化器・小児外科にて2007～2016年に胃癌に対して根治的胃切除術を行った391例を対象とした。リンパ節におけるSRの有無により臨床病理組織学的因子及び予後を比較検討した。所属リンパ節の部位別のリンパ節転移とSR陽性率との関連を検討した。さらにSR形成の免疫学的機序を明らかにするためにリンパ節関連マーカーの免疫組織化学的検討を行った。</p> <p>【結果】SRは、391例のうち67例(17.1%)に、検索した10149個のリンパ節のうち332個(3.3%)に認められた。臨床病理組織学的因子の検討では、SR陽性群は陰性群と比較して有意に平均年齢が高く、分化型が多かった。3年全生存率及び3年無再発生存率の検討では、75歳以上の高齢者においては、SR陽性群(n=27, 85.2%)の方が陰性群(n=97, 63.4%)に比べて、有意に3年全生存率が良好であった。リンパ節転移は原発巣に近い胃周囲リンパ節に多く、SRは胃周囲リンパ節よりも中枢側のリンパ節で多く認められる傾向があった。免疫組織化学的検討の結果からは、SRはCD68陽性のマクロファージが主体であった。CD4/CD8陽性のT細胞やIL-10も陽性であったが、PD-1/PD-L1は陰性であった。</p> <p>【考察】本研究では、SRが腫瘍に対する局所的な反応だけでなく、宿主の全身的な免疫反応の活性化を反映しており、SRを示す集団が予後良好である可能性が示唆された。SRが分化型腺癌に多く認められた理由は、発育速度が緩徐であり、リンパ節の刺激される時間が長期にわたるためと考えられる。75歳以上の高齢者においてSR陽性群がSR陰性群に比べて有意に予後が良好であった要因として、宿主側の免疫応答が賦活化した可能性が考えられる。SRは腫瘍近傍より中枢側リンパ節に多く分布していたことから、高齢者において免疫細胞の賦活化により予後に影響したと思われる。免疫組織化学的検討の結果からは、SRはT細胞によって活性化されたマクロファージによる免疫反応であると考えられた。一方、腫瘍免疫関連因子はIL-10のみがSRに一致して陽性であり、IL-10が腫瘍免疫を刺激している可能性があると考えられた。</p> <p>【結語】胃癌におけるSRの存在は、75歳以上の高齢者において、予後良好の指標となりうることが示唆された。また、SRは宿主側の免疫賦活化を反映している可能性があると考えられた。</p> <p>本研究は、胃癌の所属リンパ節のSRの分布とその免疫学的意義を解析したもので、十分な症例数を対象としており、予後との関連を明確にした点は評価される。免疫学的検討はリンパ節例数が十分とはいえないが、その考察と展望は十分述べられている。</p> <p>このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第 <b>671</b> 号	氏名	板井 勇介
審査委員会委員	主査氏名	杉尾 賢二 	
	副査氏名	波多野 豊 	
	副査氏名	木村 賢一 	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sarcoid-like reaction (SR)陽性を 1+と 2+に分類しているが、その割合はどうだったか、また、1 症例の中で 1+と 2+のリンパ節は混在しているのか説明せよ。</li> <li>2. 1 個のリンパ節当り、何枚の標本を作製したか述べよ。</li> <li>3. SR 陽性 67 例のうち 18 例に認められたリンパ節転移にも SR は生じているのか。</li> <li>4. 転移巣のないリンパ節でも SR が認められるとのことであるが、何に対する反応か。</li> <li>5. 既往歴に結核などの抗酸菌感染症の有無を確認しているのか。</li> <li>6. 健常者でも一定の割合で SR は認められるのか。</li> <li>7. サルコイドーシスでは一部アクネ菌が原因と考えられているが、SR 形成にピロリ菌の関与はないのか。</li> <li>8. 75 歳以上と年齢を合わせて比較した場合、SR の陽性の有無で未分化型と分化型の割合に有意差は出していない (Table S1)。従って、分化型の場合の方が SR の陽性率が高くなるという結論は導けないのではないのか。</li> <li>9. 75 歳以上の患者さんでの生存率に有意差が出ているがこの群は SR2+の割合が多かったのか、また、SR2+群のみで比較すると全症例での検討でも生存率に有意差が出るのか。</li> <li>10. 免疫組織化学的解析は、1 症例あたり何個のリンパ節を用いているのか。転移リンパ節に対しても免疫組織化学的解析を施行しているか。</li> <li>11. 免疫学的機序を明らかにするために選択したマーカーの発現細胞を説明せよ。</li> <li>12. サイトカイン等を含めた免疫組織学的検討で得られた結果では、通常のサルコイドーシスの病巣部の場合と異なる点があったか。</li> <li>13. SR で IL-10 が陽性であり、これが CD8 陽性細胞を活性化するという仮説であるが、SR で産生された IL-10 が全身性に作用するという意味か。</li> <li>14. SR と全身の細胞性免疫活性とを関連付けるデータはあるか。</li> <li>15. IL-10 産生細胞は CD68 陽性のマクロファージですか。</li> <li>16. Figure 4 は SR2+のみの結果であるが、SR1+でも同様の結果と考えていいのか。</li> <li>17. SR 陽性症例ではリンパ流が阻害されていることからリンパ節再発は少ないのではと予測されるが、実際の再発形式は、陰性症例のそれと違いがあるか。</li> <li>18. SR 2+は 1+よりも免疫賦活化が強いと考えていいのか。</li> <li>19. SR が全身性の免疫反応との考察であるが、それを証明するために今後どのような解析が必要か。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 板井 勇介

## 論 文 題 目

Clinical significance of sarcoid-like reaction in lymph nodes of gastric cancer patients

(胃癌患者の所属リンパ節におけるサルコイド様反応の臨床的意義に関する研究)

## 要 旨

【背景と目的】 悪性腫瘍の所属リンパ節には、稀にサルコイドーシスと同様の肉芽腫形成(sarcoid-like reaction: SR)を認める症例があることが知られているが、その臨床病理学的意義は明らかではない。本研究では、胃癌におけるSRの臨床病理学的意義及び予後との関連を明らかにすることを目的とした。

【研究対象及び方法】 当院消化器・小児外科にて2007年から2016年までに胃癌に対して根治的胃切除術を行った391例を対象とした。リンパ節におけるSRの有無により2群に分け、両群間にて臨床病理組織学的因子及び予後を比較検討した。また所属リンパ節の部位別のリンパ節転移とSR陽性率との関連を検討した。さらにSR形成の免疫学的機序を明らかにするためにリンパ節関連マーカー(CD3, CD4, CD20, CD68)及び腫瘍免疫関連マーカー(PD-1, PD-L1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10)について免疫組織化学的検討を行った。

【結果】 SRは、391例のうち67例(17.1%)に認められ、検索した10149個のリンパ節のうち332個(3.3%)に認められた。臨床病理組織学的因子の検討では、SR陽性群は陰性群と比較して有意に平均

年齢が高く( $p<0.01$ )、分化型が多かった( $p<0.05$ )。3年全生存率及び3年無再発生存率の検討では、全症例の検討では有意差がなかったものの、75歳以上の高齢者においては、SR陽性群( $n=27, 85.2\%$ )の方が陰性群( $n=97, 63.4\%$ )に比べて、有意に3年全生存率が良好であった( $p<0.05$ )。所属リンパ節の部位別のリンパ節転移率とSR陽性率の検討では、リンパ節転移は原発巣に近い胃周囲リンパ節に多く、SRは胃周囲リンパ節よりも中枢側のリンパ節で多く認められる傾向があった。免疫組織化学的検討の結果からは、SRはCD68陽性のマクロファージが主体であった。CD4/CD8陽性のT細胞やIL-10も陽性であったが、PD-1/PD-L1は陰性であった。

【考察】本研究では、SRが腫瘍に対する局所的な反応だけでなく、宿主の全身的な免疫反応の活性化を反映しており、SRを示す集団が予後良好である可能性が示唆された。今回、SRが分化型腺癌に多く認められた理由としては、分化型腺癌は未分化腺癌に比べると発育速度が緩徐であり、リンパ節の刺激される時間が長期にわたるためと考えられる。75歳以上の高齢者においてSR陽性群がSR陰性群に比べて有意に予後が良好であった要因として、宿主側の免疫応答が賦活化した可能性が考えられる。SR陽性リンパ節の分布を検討した結果から、SRは腫瘍の近傍よりも中枢側のリンパ節に多く分布していたことから、高齢者において免疫細胞の賦活化により予後に影響したと思われる。さらに免疫組織化学的検討の結果からは、SRはT細胞によって活性化されたマクロファージによる免疫反応であると考えられた。一方、腫瘍免疫関連因子はほとんどが陰性であったが、IL-10のみがSRに一致して陽性であり、IL-10が腫瘍免疫を刺激している可能性があると考えられた。SRとPD-1、PD-L1との関連はみられなかったが、近年、免疫チェックポイント阻害薬を使用した進行胃癌患者において、免疫関連有害事象や全身性炎症反応の出現と予後との関連が報告されている。今後さらに症例を蓄積し、SRと免疫チェックポイント阻害薬関連因子との検討を行う必要があると考えられた。

【結語】胃癌におけるSRの存在は、75歳以上の高齢者において、予後良好の指標となりうる可能性が示唆された。また、SRは宿主側の免疫賦活化を反映している可能性があると考えられた。