

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Tertiary lymphoid structures in the primary tumor site of patients with cancer-associated myositis: A case-control study

悪性腫瘍関連筋炎における原発腫瘍組織内三次リンパ組織の
病理組織学的特徴：症例対照研究

日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野
大学院生 景山 寛子

Frontiers in Medicine 9 巻 1066858 号（2023 年）掲載

DOI: [org/10.3389/fmed.2022.1066858](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1066858)

特発性炎症性筋症 (IIM) は、四肢や体幹の骨格筋に炎症が生じ、皮膚、関節、心臓、肺、消化管など諸臓器に障害をきたす自己免疫疾患である。IIM は一般集団より悪性腫瘍の併発頻度が多く、IIM 発症前後 2-3 年以内に悪性腫瘍が診断された場合、悪性腫瘍関連筋炎 (CAM) と呼ぶ。CAM の発症に抗腫瘍免疫応答の関与が推察されているが、これまで CAM 症例での悪性腫瘍組織における詳細な免疫学的評価に関する報告はない。腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) は、がん抗原に対する獲得免疫応答の主要な役割を担っており、その細胞サブセットや機能は、抗腫瘍免疫誘導の重要な要素である。また、非リンパ組織内に出現する 3 次リンパ組織様構造 (TLS) は、自己免疫疾患の病変部や悪性腫瘍に認められる。悪性腫瘍組織内の TLS は、がん抗原に対する獲得免疫の構築と維持に関与し、その局在、成熟度、構成は抗腫瘍免疫応答に影響を与えることが報告されている。そこで、本研究では、CAM 患者とがん種を含めた背景因子を一致させた非 CAM がん患者を比較する症例対照研究手法を用いて、抗腫瘍免疫の主要な役割を担う TIL と TLS に注目し、CAM に特徴的な原発腫瘍組織内免疫担当細胞の病理組織学的所見を追究することを目的とした。

2014 年 7 月から 2021 年 7 月までに日本医科大学付属病院リウマチ膠原病内科を受診した CAM 患者のうち、術前免疫抑制療法未施行の上で腫瘍組織を切除した症例を対象とした。対照群として、悪性腫瘍組織レポジトリの中から年齢、性別、がん種、病理病期分類、組織型を一致させた術前補助療法未施行の膠原病非併発悪性腫瘍症例を 1:2 の比率で無作為に抽出した。腫瘍組織の連続切片を用いた免疫組織化学染色により、TIL における B 細胞と T 細胞の密度と分布、腫瘍組織内の TLS の局在、成熟度、細胞構成を評価した。TLS は既報に則り、Dendritic cell-lysosomal associated membrane protein (DC-LAMP) 陽性成

熟樹状細胞、CD23 陽性濾胞樹状細胞、Peripheral node addressin (PNAd)陽性高内皮細静脈を含む異所性の T 細胞領域と B 細胞領域を含むリンパ濾胞様構造と定義した。染色細胞数や面積は QuPath freeware により測定した。

CAM 患者 35 例のうち術前免疫抑制療法未施行の 6 例を対象とし、対照として 12 例の非 CAM がん患者を抽出した。TIL における B 細胞と T 細胞の密度と分布に 2 群に明らかな差はなかった。非 CAM がん症例に比べて CAM 症例で TLS が多い傾向があったため、TLS を有する CAM3 例とがん種を一致させた対照 3 例の TLS の病理組織学的特徴をさらに詳細に比較した。CAM 群では TLS は腫瘍内部・境界部に存在したが、対照群では主に腫瘍外に分布していた。TLS の細胞構成に関しては、CD4、CD8 及び CD20 陽性細胞比率に両群で差はなかったが、CAM 群では対照群に比べて、胚中心内に濾胞樹状細胞と Activation-induced cytidine deaminase (AID)陽性細胞と B-cell lymphoma 6 (Bcl6)陽性細胞を多く認めた。連続切片で AID/CD4、BCL6/CD4 の二重蛍光染色を行ったところ、CAM 群では対照群に比べて、TLS の胚中心内に CD4 陰性 AID 陽性のクラススイッチした B 細胞と CD4 陽性 Bcl6 陽性濾胞性ヘルパー T (Tfh)細胞の共局在を多く認めた。

本研究は CAM 患者と背景因子を一致させた非 CAM がん患者の原発腫瘍組織における免疫担当細胞を詳細に比較した初めての症例対照研究である。予想に反して、両群間で TIL の T 細胞と B 細胞の密度や分布に差を認めなかったが、腫瘍組織内での獲得免疫応答の中核をなす TLS が CAM 患者の腫瘍内に多く存在し、胚中心で高親和性抗体産生 B 細胞と Tfh の共局在が高頻度にみられることを見出した。以上から、CAM 患者の原発腫瘍内 TLS で観察された獲得免疫応答の活性化が CAM の病態誘導に寄与する可能性が示された。既報では、CAM の病態として、腫瘍細胞で変異した自己抗原に対する獲得免疫が誘導され、それら免疫レパトアが皮膚や骨格筋に対して交差免疫応答をきたす仮説が提唱されており、本知見はこの仮説を支持する結果であった。今後、腫瘍組織に加えて骨格筋、皮膚組織を同時に収集した CAM 症例の集積によりさらなる検証が必要である。

第二次審査では、腫瘍内で惹起されたがん抗原に対する獲得免疫応答が骨格筋、皮膚に対する自己免疫応答に進展する機序、TLS で誘導される免疫応答の抗原特異性を評価する手法、TLS 構築に関わる促進因子の関与、免疫チェックポイント阻害薬を使用した場合に予測される治療反応性、本研究成果の将来的な応用について質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や文献的考察からの確かな回答が得られた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。