

論文内容の要旨

The clinicopathological impact of tumor - associated
macrophages in patients with cutaneous malignant melanoma

(皮膚悪性黒色腫における，腫瘍関連マクロファージの臨床病理学的影響)

(浅井俊成，柳川直樹，刑部光正，山田範幸，杉本亮，佐藤綾香，伊藤一洋，丹治峻之，
佐藤孝，櫻庭実，菅井有)

(Journal of Surgical Oncology 129 巻，2 号 令和 6 年 2 月掲載)

I. 研究目的

腫瘍関連マクロファージ(Tumor-associated macrophages; TAMs)は，腫瘍微小環境における免疫担当細胞の 1 つであり，腫瘍の増大に関与している。TAMs は炎症促進性である M1 マクロファージと，免疫抑制性の M2 マクロファージに分けられる。M1 マクロファージは腫瘍破壊性の働きを示すが，M2 マクロファージは血管新生や組織修復，腫瘍促進性の働きを示す。M1 マクロファージへの分化誘導を欠いた場合，in-vitro では M2 マクロファージによって腫瘍細胞の増殖が促進されることが報告されている。しかしながら，M1 マクロファージと M2 マクロファージを厳密に区別することは困難である。

本研究では，免疫組織化学染色を行うことにより，皮膚悪性黒色腫の微小環境における TAMs の浸潤の程度と，臨床病理学的事項及び予後の関係について検討した。

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学で経験した 88 症例(2008-2017 年)の皮膚悪性黒色腫患者について，パラフィン包埋ブロックから腫瘍先進部でティッシュマイクロアレイを作成し，連続切片を使用して CD68, phosphor-signal transducers and activator of transcription 1(pSTAT1), c-macrophage activating factor(cMaf)の免疫組織化学染色を行った。腫瘍先進部において高倍率視野で CD68 陽性細胞が多数みられる部位を hot spot とし，hot spot 10ヶ所から pSTAT1, cMaf が染色される細胞をそれぞれ TAM1, TAM2 とし計数した。また，腫瘍細胞における PD-L1 陽性率が 1%以上の症例を PD-L1 陽性例とした。リスクファクターを評価し，TAM の数と臨床病理学的事項，予後との関連をそれぞれ Fisher' s exact test と Mann-Whitney U test を用いて検討した。生存率は Kaplan-Meier 法にて計算し，log-rank test で有意差検定を行った。また，臨床病理学的事項からリスクファクターの評価を，Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

Ⅲ. 研究結果

1. 腫瘍先進部における TAM1 はほぼみられなかった。
2. 再発進行症例，死亡症例において TAM2 が有意に多い結果であった。 ($p < 0.05$)
3. M2 マクロファージの中央値を cut off 値としたところ，皮膚悪性黒色腫においては high 群(45/88)で有意に再発進行率，死亡率が高く，無増悪生存期間，全生存期間が短縮する結果であった。 ($p < 0.05$)
4. 単変量，多変量解析においても，TAM2 数は独立した予後不良因子であった。 ($p < 0.05$)
5. 臨床病理学的事項においては，核分裂細胞数，潰瘍の有無，病期はそれぞれ独立した予後不良因子であった。

Ⅳ. 結 語

皮膚悪性黒色腫の腫瘍先進部における M2 マクロファージの数は独立した予後不良因子であることが示唆された。また，M1 マクロファージは皮膚悪性黒色腫の腫瘍先進部においてはほぼみられなかった。現在，M2 マクロファージを標的とした抗がん剤治療が提唱されており，M2 マクロファージから M1 マクロファージへの分化への誘導は，予後を改善する可能性がある。TAMs については今後さらなる研究が望まれる。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 天野 博雄 (皮膚科学講座)
副査 教授 佐藤 孝 (病理診断学講座)
副査 特任准教授 本多 孝之 (形成外科学講座)

腫瘍関連マクロファージ(Tumor-associated macrophages; TAMs)は、腫瘍微小環境における免疫担当細胞の一つであり、腫瘍の増大に関与している。TAMs は炎症促進性である M1 マクロファージと、免疫抑制性の M2 マクロファージに分類できる。M1 マクロファージは腫瘍破壊性の働きを示す一方、M2 マクロファージは血管新生や組織修復を引き起こし、腫瘍促進性の働きを示す。本研究では、皮膚悪性黒色腫と TAMs の関りについて免疫組織化学染色の手法を用いて検討し、さらに臨床病理学的事項および予後の関係について検討した論文である。悪性黒色腫の腫瘍先進部では、M1 マクロファージは浸潤していなかった。一方、M2 マクロファージは腫瘍先進部でみられており、さらに再発進行例あるいは死亡症例で M2 マクロファージが有意に多くみられた。また、M2 マクロファージの浸潤細胞数と予後についての検討では、M2 マクロファージ高値の群では再発進行率、死亡率が有意に高く、無増悪生存期間、全生存期間が短縮する結果であった。単変量、多変量解析においても、M2 マクロファージ数は独立した予後不良因子であった ($p < 0.05$)。臨床病理学的事項においては、核分裂細胞数、潰瘍の有無、病期はそれぞれ独立した予後不良因子であった。なお、悪性黒色腫において M2 マクロファージが増加するメカニズムはまだ明らかになっておらず今後の課題である。

本論文は、皮膚悪性黒色腫の再発、予後の予測について有益な知見を示しているといえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

皮膚悪性黒色腫と腫瘍関連マクロファージ、なかでも M1 マクロファージと M2 マクロファージとの関連について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考え。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Prognostic and predictive value of CD163 expression and the CD163/CD68 expression ratio for response to adjuvant chemotherapy in patients with surgically resected lung squamous cell carcinoma (肺扁平上皮癌の外科的切除患者に対する術後化学療法における、CD163 発現と CD163/CD68 の発現比との予後予測) (柳川直樹 他 11 名と共著)
Journal of Surgical Oncology, 14 巻, 20 号 (2023) : p1911-1920.
- 2) ラブドイド形質を伴う唾液腺導管癌の 1 例 (小池吉彦, 他 9 名と共著)
耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 第 95 巻, 13 号 (2023) : p1146-1151.