

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 腫瘍病理学教育研究分野 氏名 後藤 慎太郎
<p>(論文題目) The time density curve of dynamic contrast-enhanced computed tomography correlates with histological characteristics of pancreatic cancer (造影ダイナミック CT の時間濃度曲線は膵癌の組織学的特性と相関する)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】浸潤性膵管癌（以下、膵癌）は、最も悪性度の高い腫瘍の一つで、組織学的に豊富な癌関連線維芽細胞（Cancer-associated fibroblast: CAF）から成る間質の強い線維化を伴ったスキルスな増殖形式が特徴である。しかしながら、癌細胞の密度や間質の線維化の程度は個々の症例によって様々であるのが実際であり、癌細胞の密度が高い充実性の増殖を示す症例も存在する。我々は、このような膵癌の組織学的特性が術前に撮像された造影ダイナミック CT に反映されているのではないかという仮説を立てた。乳癌では造影 MRI を用いた先行研究があるが、膵癌では殆ど無い。本研究では、病理標本から計測された癌細胞の密度、CAF の密度、微小血管の密度と、造影ダイナミック CT から作成された時間濃度曲線（Time density curve: TDC）との相関を検討した。</p> <p>【方法】2012 年から 2018 年にかけて、弘前大学医学部附属病院で手術が行われた膵癌患者 59 例を対象とした。全例で術前に造影ダイナミック CT が施行されており、術後は TS1 による標準化学療法が施行された。(1) 組織学的解析：ホルマリン固定された外科切除標本から腫瘍の最大断面に相当する全切片を選択し、免疫染色および画像処理ソフトウェア (Image J) を用いて癌細胞の密度、CAF の密度、微小血管の密度を計測した。免疫染色では、上皮細胞マーカーとして Cytokeratin AE1/AE3, CAF のマーカーとして α-smooth muscle actin (αSMA), 微小血管のマーカーとして cluster of differentiation 31 (CD31) を使用した。Image J では二値化により免疫染色で陽性となった部分の面積の割合が算出された。(2) 放射線画像解析：全症例に対し、GE ヘルスケア社製 64 列 CT スキャナー (Discovery CT750 HD) を用いた造影ダイナミック CT 画像が作成された。造影ダイナミック CT は、非造影相、動脈相、門脈相、平衡相の 4 相から構成される。各時相における腫瘍最大面の CT 値を測定し、TDC を作成した。TDC から非造影相と動脈相の間の傾き ($\delta 1$)、動脈相と門脈相の間の傾き ($\delta 2$)、門脈相と平衡相の間の傾き ($\delta 3$) を計測した。(3) 統計解析：病理標本から得られた癌細胞の密度、CAF の密度、微小血管の密度と、TDC から得られた $\delta 1$, $\delta 2$, $\delta 3$ との相関を、スピアマンの順位相関係数を用いて解析した。(4) 予後解析：癌細胞の密度、CAF の密度、微小血管の密度をそれぞれの中央値を基準に high group と low group に分け、予後との相関を解析した。</p> <p>【結果】TDC における第一の傾き $\delta 1$ は、微小血管の密度と有意に正の相関を示した。TDC における第二の傾き $\delta 2$ は、癌細胞の密度と CAF の密度と有意に負の相関を示した。癌細胞の密度、CAF の密度、微小血管の密度と予後との間には有意な相関関係は認められなかった。</p> <p>【考察】本研究は、造影ダイナミック CT から作成された TDC により、膵癌の組織学的特性を予測できる可能性を実証した。第一に、TDC の第一の傾き $\delta 1$ は微小血管の密度と正の相関があり、$\delta 1$ は腫瘍内の血管増生の程度を表していることが明らかになった。さらに、TDC の第二の傾き $\delta 2$ は、癌細胞の密度と CAF の密度と負の相関があり、$\delta 2$ が大きいほど癌細胞や CAF が少ない傾向が示唆された。造影ダイナミック CT における動</p>	

脈相と門脈相の間の相は、理論上、造影剤が毛細血管内から腫瘍間質に拡散する相を表している。また、膵癌の造影ダイナミック CT で使用されるヨードを用いた造影剤は、細胞内に取り込まれることは無く、細胞外基質中に分布する。すなわち、腫瘍内に癌細胞や CAF といった細胞成分が多いと、造影剤が腫瘍間質内に拡散するのを障害するため、TDC の第二の傾き $\delta 2$ が小さくなるという機序が考えられた。

一般的に、血管新生や CAF の増生は腫瘍の促進に関与すると考えられてきたが、本研究では、膵癌の組織学的特性（癌細胞の密度、CAF の密度、微小血管の密度）は予後と相関しなかった。しかしながら、最新の研究では、膵癌において CD31 が陽性となるような成熟した血管は、抗腫瘍免疫細胞を提供するという報告がある。また、CAF には腫瘍を促進する型と、腫瘍を抑制する型が存在することが明らかになっており、膵癌における血管新生や CAF の増生と、悪性度や予後との関係性は、今後も議論的になると考えられる。

本研究は、造影ダイナミックの TDC から非侵襲的に膵癌の組織学的特性を予測できることを実証した。近年、腫瘍間質を標的とした治療法が開発されつつあり、TDC から得られた腫瘍間質の情報が有用となることがきたされる。また、TDC から腫瘍の組織学的特性を予測できることは、術前化学療法の組織学的効果判定を検討する上で非常に有用である。化学療法後の組織標本のみから治療前の組織像を推測するのは非常に困難であり、TDC から得られた治療前の腫瘍組織の情報を用いることで、より正確な組織学的効果判定につながると期待される。