

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17742

研究課題名（和文）肺癌の経気腔進展（STAS）における転移機序の解明

研究課題名（英文）Investigation of the metastatic mechanisms in spread through air spaces (STAS) in lung cancer

研究代表者

江口 隆 (Eguchi, Takashi)

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師

研究者番号：50447744

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：【STASと免疫細胞分布についての研究】301例の原発性肺癌の病理所見からTMAを作成した。TMAを用いて、免疫細胞の密度や腫瘍浸潤を評価し、抗腫瘍免疫細胞が腫瘍内に移行できない症例が予後不良であること、STAS陽性肺癌では腫瘍辺縁部のFoxP3陽性T細胞が予後規定因子であることを発見した。これらの結果は2022年8月の世界肺癌学会で発表し、Heliyonに論文投稿し再投稿中である。【凍結標本によるSTAS評価】術中にSTASを診断するため、前向き研究にて114例の凍結切片で感度・特異度を評価した。研究結果は2022年8月の世界肺癌学会で発表し、JTCVS Techniqueに掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、肺癌におけるSTASと免疫細胞分布の関係を明らかにし、STAS陽性症例の予後不良に關する免疫細胞の動態を解明した。特に腫瘍内への抗腫瘍免疫脂肪の浸潤障害と、腫瘍辺縁部における腫瘍促進免疫細胞とSTASの共存が重要な予後規定因子であることを発見した。また、術中迅速診断によるSTAS検出の実現可能性を確認した。

本研究の成果は、STASの術中診断精度を向上させ、患者の予後を予測し、治療方法を選択するための新たなバイオマーカーの開発に寄与すると考える。これにより個別化治療の向上や術後管理の最適化、ひいては患者の生存率向上と医療資源の効率的活用につながる。

研究成果の概要（英文）：[Research on STAS and Immune Cell Distribution] We created a tissue microarray (TMA) from 301 primary lung cancers. We evaluated tumor infiltration of immune cells using this TMA, focusing on their distribution within the tumor. We discovered that cases where anti-tumor immune cells (e.g., CD8-positive T cells) cannot migrate into the tumor have poor prognoses and that FoxP3-positive T cells at the tumor margin are prognostic factors in STAS-positive lung cancer. These results were presented at the World Conference on Lung Cancer in August 2022 and have been submitted for publication in Heliyon, currently under the second revision.

[STAS Evaluation Using Frozen Specimens] To diagnose STAS intraoperatively, we conducted a prospective study evaluating the sensitivity and specificity of 114 frozen specimens. The results were presented at the World Conference on Lung Cancer in August 2022 and published in JTCVS Techniques 2023.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 経気腔進展 腫瘍免疫 微小環境

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺癌は依然として癌死亡率が最も高い疾患であり、特に早期肺癌の診断と治療が重要である。近年の CT 検査の普及により、手術適応となる早期肺癌が増加している一方で、術後に局所再発や遠隔転移を起こす症例も少なくない。研究代表者らは、腫瘍細胞が気道を経由して広がる経気腔進展 (spread through air spaces, STAS) が肺癌切除後の予後に大きく影響することを示し、特に肺腺癌では局所再発、扁平上皮癌や神経内分泌腫瘍では局所再発と遠隔転移のリスクを高めることを明らかにした。しかし、STAS 形成の分子生物学的な機序については未だ不明な点が多く、さらなる研究が必要とされている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、肺癌の STAS 形成に関与する分子生物学的および免疫学的機序を解明することである。具体的には、癌転移における "seed and soil" 説に基づき、STAS 部における癌細胞側 (seed) の因子としての上皮間葉転換や、それを受け入れる微小環境 (soil) としての免疫細胞浸潤を検討し、STAS 形成における分子生物学的および免疫学的機序を明らかにすることを目指す。この研究により、肺癌の転移形成の一つである STAS の腫瘍生物学的機序を明らかにし、個別の症例での "seed" と "soil" の理論に基づいた新たな分類、および新たな個別化医療の基礎を構築することを期待する。

### 3. 研究の方法

#### 1) 臨床病理データベース作成:

過去 10 年間に当院で原発性肺癌に対して肺切除を行った 1024 例の臨床所見および病理所見のデータベースを作成し、STAS および関連病理所見、予後を調査する。

#### 2) Tissue Microarray (TMA) 作成:

原発性肺癌 301 例の病理所見から TMA を作成する。

#### 3) 多重免疫染色:

作成した TMA を用いて、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、CD20 陽性 B 細胞、FoxP3 陽性 T 細胞、CD68 陽性マクロファージ、パンサイトケラチン陽性細胞 (腫瘍細胞) を同時に染色し、細胞密度や腫瘍浸潤などを評価する。

#### 4) STAS の術中診断:

凍結切片を用いた STAS 診断の実現可能性を調査し、114 例について感度・特異度を評価する。

### 4. 研究成果

#### 1) STAS と免疫細胞分布の関係の解明:

TMA を用いた分析により、抗腫瘍免疫細胞 (例: CD8 陽性 T 細胞) が腫瘍内に移行できない症例は予後不良であることを発見。また、STAS 陽性肺癌では腫瘍辺縁部の FoxP3 陽性 T 細胞が予後規定因子であることを明らかにした。これらの結果は 2022 年 8 月の世界肺癌学会で発表し、*Helixyon* に論文を投稿中 (現在は査読に対する改訂版提出後) である。

学会発表: Matsuoka S, Eguchi T, et al. Immune-cell distribution between tumor edge and center affects lung cancer aggressiveness - Multiplex immunofluorescence. IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer, Aug 6-9, 2022, Vienna, Austria. (Poster session)

論文発表: Matsuoka S, Eguchi T, Iwaya M, Seshimoto M, Mishima S, Hara D, Hirota K, Miura K, Hamanaka K, Uehara T, Shimizu K. Prognostic Significance of Immune-Cell Distribution and Tumoral Spread Through Air Spaces - Multiplex Spatial Immunophenotyping Analysis- *Helixyon* 投稿中

#### 2) 凍結標本による STAS 評価の確立:

凍結切片を用いた STAS 診断の研究において、これまでの報告よりも良好な感度・特異度を達成し、術中診断の有用性を示した。この結果は 2022 年 8 月の世界肺癌学会の口演セッションで発表し、JTCVS Techniques に掲載された。

学会発表 : Eguchi T, et al. Accurate intraoperative diagnosis of spread through air spaces (STAS) using a cryo-embedding-medium inflation method. IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer, Aug 7, 2022, Vienna, Austria. (Mini-oral session)

論文発表 : Eguchi T\*, Matsuoka S, Iwaya M, Kobayashi S, Seshimoto M, Mishima S, Hara D, Kumeda H, Miura K, Hamanaka K, Uehara T, Shimizu K. Improving intraoperative diagnosis of spread through air spaces: A cryo-embedding-medium inflation method for frozen section analysis. JTCVS Tech. 2024 June; 25:170-176

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takashi Eguchi
2. 発表標題 Immune-cell distribution between tumor edge and center affects lung cancer aggressiveness; Multiplex immunofluorescence
3. 学会等名 2022 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Eguchi
2. 発表標題 Accurate intraoperative diagnosis of spread through air spaces (STAS) using a cryo-embedding-medium inflation method
3. 学会等名 2022 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Eguchi
2. 発表標題 Immune-cell distribution between tumor edge and center affects lung cancer aggressiveness - Multiplex immunofluorescence
3. 学会等名 2022 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Eguchi
2. 発表標題 Accurate intraoperative diagnosis of spread through air spaces (STAS) using a cryo-embedding-medium inflation method
3. 学会等名 2022 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江口隆、松岡峻一郎、竹田哲、三浦健太郎、濱中一敏、上原剛、清水公裕
2. 発表標題 Seed and soil説に基づく肺癌・経気腔進展 (STAS) の機序解明の試み
3. 学会等名 日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関