

論 文 内 容 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  
大学院生 景山寛子

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

【背景】特発性炎症性筋症 (Idiopathic inflammatory myopathy : IIM) は、四肢や体幹の骨格筋に炎症が生じ、皮膚、関節、心臓、肺、消化管の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 診断前後 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 (Cancer-associated myositis : 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、CAM 症例での悪性腫瘍組織における詳細な免疫学的評価の検討はこれまでされていない。腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocyte : 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、抗腫瘍免疫応答を誘導するため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 (Tertiary lymphoid structure : TLS) は、自己免疫疾患や悪性腫瘍に認められる。悪性腫瘍組織内において、TLS は、がん抗原に対する獲得免疫の構築と維持に関与し、抗腫瘍免疫応答において重要な役割を担う。そして、TLS の局在、成熟度、構成により免疫応答が異な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。

【方法】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 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。既報に則り腫瘍と非腫瘍の境界部 (1mm)、内部、外部と分類した。

【結果】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。CAM 3 例 (50%)、対照 4 例 (33%) の腫瘍組織内に TLS を認めたため、TLS を有する CAM 3 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 TLS が腫瘍内部・境界部に多く分布し、対照群は主に外部に分布していた。TLS の細胞構成に関しては、CD4 及び CD8 陽性比率と分布に両群で差はなかった。一方、CAM 群は対照群に比べて、胚中心内に濾胞樹状細胞が多く存在し、CD4 陽性 B-cell lymphoma 6 (Bcl6) 陽性濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) と共局在化した CD4 陰性 Activation-induced

cytidine deaminase (AID)陽性のクラススイッチしたB細胞が多かった。

【考察】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患者の腫瘍組織内に多く存在し、胚中心での高親和性抗体産生B細胞とTfhとの相互作用が顕著にみられることを見出した。以上から、原発腫瘍組織内の獲得免疫応答の活性化がCAMの発症と関連する可能性が示唆された。既報では、CAMの病態として、悪性腫瘍内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、原発腫瘍組織に加えて骨格筋、皮膚組織を収集したCAM症例集積によりさらなる検証が必要である。

【結論】CAM患者の原発腫瘍組織内TLSで観察された獲得免疫応答の活性化がCAMの病態に寄与する可能性が示された。