

香川県立保健医療大学リポジトリ

平成23年度 学外研修報告 : 第14回国際肺癌学会参加

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 三木, 友香理 メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/278

平成 23 年度 学外研修報告 － 第 14 回国際肺癌学会参加 －

三木 友香理 *

香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

Report of Overseas Training in the 14th International Association for the Study of Lung Cancer

Yukari Miki *

Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa prefectural University of Health Sciences

要旨

2011 年 7 月 3 日から 7 日に、オランダ、アムステルダムで開催された第 14 回国際肺癌学会に参加し、胸腺腫の組織発生に関する研究発表を行った。

胸腺腫は、非常に多彩な組織像と臨床経過を示すことより、その組織分類には混乱があった。2004 年に完成した新 WHO 分類は、近年広く用いられているが、分類の再現性が低いなど多くの問題を抱えている。そこで、今回、各種の細胞表面マーカーを用いて胸腺腫細胞の由来を検討し、各胸腺腫の性質とその由来を解明することを目的として研究を行い、この成果を本学会で発表するに至った。

国際肺癌学会への参加により、自身の研究成果を発表するだけでなく、他の研究者からも多くの最新の知見や研究のアイデアを得ることができた。今回、このような貴重な機会を与えていただいた香川県立保健医療大学に深く感謝いたします。

Key Words: 胸腺 (thymus), 胸腺腫 (thymoma), 組織発生 (histogenesis), 第 14 回国際肺癌学会 (14th International Association for the Study of Lung Cancer)

* 連絡先：〒 761-0123 香川県高松市牟礼町原 281-1 香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科 三木友香理

* Correspondence to: Yukari Miki, Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Murecho-Hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

はじめに

著者は、これまで正常胸腺や胸腺腫における胸腺上皮細胞と樹状細胞やマクロファージといった抗原提示細胞の関わりについての研究を行ってきた。さらに平成 22 年度から 3 年間、文部科学省科学研究費補助金が配分され、その研究分担者として、胸腺の組織発生に関する研究に携わることとなった。

その研究成果は、以前から国内の日本胸腺研究会や日本病理学会で発表してきたが、今回、さらに多くの知見と研究アイデアを得たいと思い、国際肺癌学会での研究発表を計画した。5 日間の学会期間を通して、決して国内だけでは知り得ない多くの最新知見を得ることができ、今後の研究への意欲につながる有意義な研修を行うことができた(図 1)。このような機会を与えてくださったことに感謝をし、本研究内容について報告したい。

第 14 回国際肺癌学会概要

1. 開催地

オランダ アムステルダム

2. 期間

2011 年 7 月 3 日～2011 年 7 月 7 日

3. 発表演題

①筆頭演者

Type AB thymoma is not a mixed tumor of type A and type B thymomas but a distinctive type of thymoma

AB 型胸腺腫は A 型胸腺腫と B 型胸腺腫の混合腫瘍ではなく、明らかに異なる特徴を持つ胸腺腫の一つである

②共同演者

Type B3 thymoma can be subclassified into differentiated, intermediate, and anaplastic subtypes.

B3 型胸腺腫の subtype 分類(分化型, 中間型, 未分化型)の試み

③共同演者

Useful immunohistochemical and functional markers in distinguishing thymic carcinomas from thymomas and/or squamous cell carcinomas.

胸腺癌における免疫染色の検討—肺癌との比較—

胸腺

胸腺は前縦隔の胸腔上部、心臓の前上部に位置し、T 細胞の分化において重要な働きを担っている。組織構造は、皮質と髄質に明瞭に分かれており、未熟な T 細胞で

ある胸腺細胞が胸腺ストromaと呼ばれる皮質上皮細胞の網目状のネットワークに埋まっている(図 2A)。また一部、抗原提示細胞である樹状細胞やアポトーシスに陥った胸腺細胞を処理するマクロファージである thymic cortical dendritic macrophage (TCDM) も存在している¹⁾。

骨髓から胸腺にたどり着いた T 前駆細胞は幹細胞のマーカーである CD34 を発現している。この T 前駆細胞は、成熟分化を重ねることで、T 細胞のマーカーである CD2 を発現し、さらに T 細胞レセプターの遺伝子再構成とその発現により、CD4、CD8 がともに陰性のダブルネガティブ細胞から、ダブルポジティブ細胞へと分化する。そして、皮質にて、適度に自己の MHC を認識して反応できる細胞だけを選択する正の選択、髄質にて自己抗原に反応する細胞を排除する負の選択、また、MHC を全く認識できない細胞は、何の役にも立たないため排除されるという、これら 3 種類のセレクションを受ける。これらのセレクションによって胸腺細胞の 98% は、アポトーシスにより死滅し、残りの細胞は末梢のリンパ組織へと移動していく²⁾。

胸腺腫

胸腺腫は胸腺上皮細胞由来の腫瘍であり、その腫瘍細胞は形態学的に異型に乏しく、腫瘍内に種々の割合で非腫瘍性のリンパ球を伴っている。胸腺腫は一般に 40～60 歳台に多く見られ、性差は認められない。胸腺腫症例の約半数は無症状であり、定期検診時の胸部 X 線写真などで偶然発見されることが多い。症状としては、腫瘍の増大・浸潤に伴う症状、すなわち胸痛、呼吸困難、顔面や頸部のうっ血などである。また、胸腺腫では、高頻度に自己免疫疾患を併発することが多く、特に重症筋無力症は、約 30% の患者に併発するといわれている^{3,4)}。

胸腺腫の分類は、現在、組織学的な WHO 分類と臨床的な正岡分類が併用されている。WHO 分類は、主として胸腺上皮腫瘍細胞の形態とリンパ球の浸潤の程度に



図 1 第 14 回国際肺癌学会会場

よって分類されている。これに対し、正岡分類は浸潤の程度による分類であり、胸腺腫の予後を決定する最も大きな要因は正岡分類であるといわれているが、二つの分類の間には胸腺腫の進行度や予後において強い相関が認められている^{5,6)}。

WHO 分類

2004年に発行された新WHO分類⁷⁾は、胸腺上皮の形状及びリンパ球と上皮細胞の比率から区分されており、形態に基づいたRosaiらによるアメリカ学派の伝統分類^{8,9)}と、胸腺の皮質・髄質などの組織学的区分や発生を重んじる欧州派のMüller-Hermelink分類^{10,11)}との妥協の産物である¹²⁾。

WHO分類では、まず胸腺腫を紡錘形の腫瘍細胞から成るA型(図2B)と多角形の腫瘍細胞から成るB型に分類し、両者の混合型をAB型(図2C)と分類する。さらにB型は随伴するリンパ球と腫瘍細胞の存在比、さらには腫瘍細胞の異型によってB1型(図2D)、B2型(図2E)、B3型(図2F)に細分類される。

B1型胸腺腫はリンパ球が豊富な正常胸腺と酷似する腫瘍で、 $B1 < B2 < B3$ の順に腫瘍細胞の異型が目立ち、浸潤度や転移などの生物学的悪性度も高くなる。また、B型胸腺腫では重症筋無力症の合併率が高く、その頻度は $B2 > B1 \gg B3$ である¹³⁾。

さらに、胸腺腫の特殊型としてMicronodular thymoma, Metaplastic thymoma^{14,15)}(図2G)、Microscopic thymoma, Sclerosing thymoma, Lipofibroadenomaに分類されている。

一方、胸腺悪性上皮性腫瘍である胸腺癌は、明瞭な細胞異型や組織学的特徴を有し、リンパ球随伴もなく、浸潤・転移能を示す(図2H)。胸腺癌には種々の組織亜型が存在するが、大部分は扁平上皮癌である¹⁶⁾。

自験例に基づくWHO分類との矛盾点

上記のWHO分類は細胞形態に生物学的機能を加味し、しかも簡潔に分類されていることから、近年広く使用されるようになってきた。しかし、分類のどれにも当てはまらない症例が稀ならず存在し、分類の再現性が低いこと、また複数のタイプの胸腺腫が混在する症例もあり、未だ多くの問題を抱えている¹⁷⁾。

そこで、著者は、各胸腺腫においてWHO分類がどのような生物学的意味があるのかを解明する目的で、各種の細胞表面マーカーを組み合わせて、免疫組織学的手法を用いて検討を行った。特に、AB型胸腺腫については、WHO分類においてA型とB型の混合腫瘍として理解されているのみで、詳細な検討が行われていないことから、AB型胸腺腫の組織学的特徴の検討に焦点をあて、詳細な検討を試みた。

検討したAB型胸腺腫19例は、紡錘形から卵円形をした腫瘍細胞からなるA型領域と、リンパ球の豊富なB型領域から構成されていた。このうち、19例中5例は、A型領域はサイトケラチンが陽性で短紡錘形から卵円形をした通常のA型胸腺腫で見られる腫瘍細胞と同じ特徴を示していた。残り14例では、A型領域には、サイトケラチン陰性の線維芽細胞様の長紡錘形細胞が存在しており、これはA型胸腺腫ではなくmetaplastic thymomaで見られる細胞と同じ特徴を示していた。

一方、B型領域は、両者のAB型胸腺腫にはほとんど差が見られず、多角形の腫瘍細胞に多数のリンパ球が集簇して存在していたほか、多数の成熟DCが存在していたが、B1型胸腺腫の形態と比較すると、未熟な形態を示していた。

この結果より、AB型胸腺腫には、通常のA型胸腺腫で見られるA型胸腺腫領域と未発達なB型胸腺腫領域から成るタイプと、metaplastic thymomaで見られる上皮の一部が化生性の変化を起こした紡錘形細胞領域と未発達なB型胸腺腫領域から成る2つのタイプに分類できることが明らかとなった。このことは、WHO分類

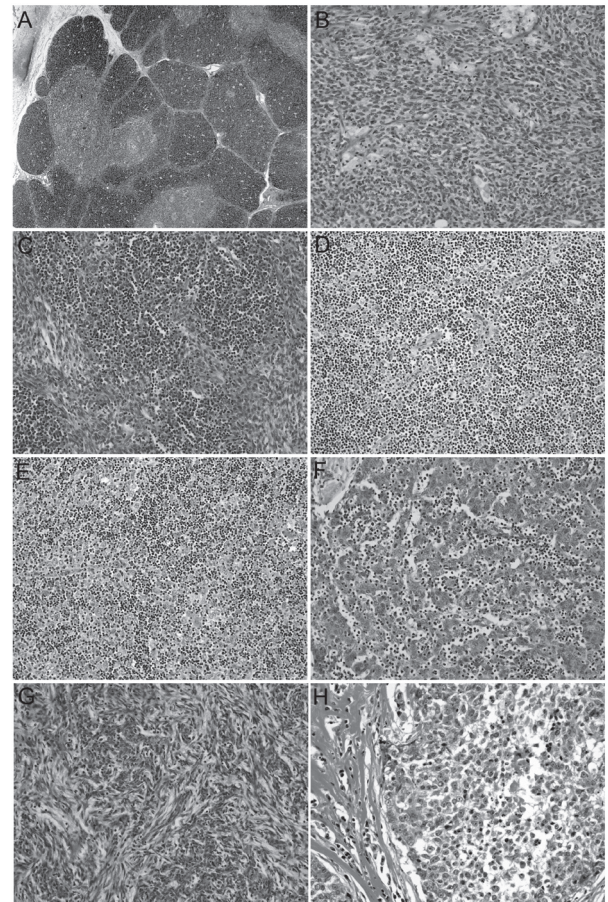


図2 正常胸腺および胸腺腫、胸腺癌の組織像
(HE染色A; ×100, B-H; ×200)

A. 正常胸腺, B. A型胸腺腫, C. AB型胸腺腫,
D. B1型胸腺腫, E. B2型胸腺腫, F. B3型胸腺腫,
G. metaplastic thymoma, H. 胸腺癌

におけるAB型胸腺腫の定義とは矛盾するものであった。AB型胸腺腫の定義については、専門家の間でもかなり見解が異なっており、今後さらなる検討を行っていく必要がある。

さらに今回、胸腺腫のうち最も予後が悪いとされるB3型胸腺腫について、随伴するリンパ球と腫瘍細胞が作り出す微小環境に着目し、さらなる細分化を試みるとともに、胸腺癌との比較を試みた。また、胸腺癌と鑑別が難しいとされる肺の扁平上皮癌との鑑別についても検討を行い、胸腺由来の腫瘍細胞の組織学的特徴を解明した。

胸腺腫に出現する腫瘍細胞を細胞分化の面から検討していくことで、胸腺腫の組織発生が未分化な上皮から一連の分化の流れに沿ったものという解釈につながる可能性もある。胸腺腫の組織発生が解明できれば、より科学的根拠に基づいた胸腺腫の組織型分類を行うことができ、胸腺腫患者の予後の推定や治療法の選択、重症筋無力症の発生病理の解明に役立つ知見をもたらすことも期待される。

おわりに

胸腺腫は、2004年に発行されたWHO分類によって一応の統一性がはかられた。しかし、非常に多彩な組織像と臨床経過を示すことから、その組織分類には未だ疑問も多く、専門家たちの間でも見解が異なることから、臨床経過や生物学的悪性度を考慮した上で、さらなる検討が必要である。

今回、国際学会に参加し、自らが積み上げてきた研究成果を発表するとともに、他の研究者から数多くの知見を得たことで、今後の研究の方向性を見出すことができた。

謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)「胸腺腫の組織発生の解析」(課題番号22590313)の助成を受けて行われた。

また、第14回国際肺癌学会に参加し、最新の知見を得るという貴重な機会を与えてくださった香川県立保健医療大学に深謝いたします。

文献

- 1) Wakimoto T, Tomisaka R, Nishikawa Y, Sato H, Yoshino T, Takahashi K. Identification and characterization of human thymic cortical dendritic macrophages that may act as professional scavengers of apoptotic thymocytes. *Immunobiology* 213(9-10): 837-847, 2008
- 2) 河本宏, 濱崎洋子, 上野智雄, 谷内一郎, 小野昌弘,

- ほか. 胸腺の発生とT細胞の分化－教科書に出ていない免疫構造の新図式. *Medical Bio* 1: 21-54, 2008
- 3) 横井香平, 宇佐美範恭, 内山美佳. 胸腺腫・胸腺癌. *外科治療* 96(増刊): 354-358, 2007
 - 4) 谷田達男, 出口博之, 友安信. 胸腺腫の病気と治療. *呼吸* 24(3): 232-236, 2005
 - 5) 藤井義敬. 胸腺腫の臨床と生物学的特性. *癌と化学療法* 33(11): 1547-1552, 2006
 - 6) 近藤和也. 胸腺腫におけるWHO病理組織分類. *外科治療* 92(1): 85-87, 2005
 - 7) Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon, France, 145-171, 2004
 - 8) Rosai J, Levine GD. "Tumors of the thymus. Atlas of Tumor Pathology", 2nd series, fascicle 13, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1976.
 - 9) Rosai J, Sobin LH. "Histological typing of tumors of the thymus. World Health Organization International Histological Classification of Tumors", 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 1999.
 - 10) Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchow Arch A Pathol Anato Histopathol* 407(2): 119-149, 1985
 - 11) Kuo TT, Lo SK. A study of the pathologic classification of 71 cases with evaluation of the Muller-Hermelink system. *Hum Pathol* 24(7): 766-771, 1993
 - 12) 向井清. 胸腺上皮性腫瘍の分類: WHO分類の作製経過. *病理と臨床* 20(6): 576-581, 2002.
 - 13) Okumura M, Fujii Y, Shiono H, Inoue M, Minami M, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 56(4): 143-150, 2008
 - 14) Poorabdollah M, Mehdizadeh E, Mohammadi F, Sabeti S. Metaplastic thymoma: report of an unusual thymic epithelial neoplasm arising in the wall of a thymic cyst. *Int J Surg Pathol* 17(1): 51-54, 2009
 - 15) Liu B, Rao Q, Zhu Y, Yu B, Zhou XJ. Metaplastic thymoma of the mediastinum. A clinicopathologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am J Clin Pathol* 137(2): 261-269, 2012
 - 16) 比島恒和, 深山正久, 林幸子. 胸腺癌, 胸腺内分泌腫瘍の病理. *病理と臨床* 20(6): 587-592, 2002
 - 17) Suster S, Moran CA. Thymoma classification.

current status and future trends. Am J Clin Pathol
125(4): 542-554, 2006

Abstract

From July 3 to 10 in 2011, I and my coworkers participated in the annual meeting of 14th International Association for the Study on Lung Cancer held in the Netherlands, Amsterdam, and made scientific presentation about the histogenesis of the various types of thymomas.

There have been much confusion in the thymoma classification because thymomas can exhibit very diverse histological features and clinical courses. Although the new WHO thymoma classification established in 2004 has been used widely in recent years, it has many problems, such as low reproducibility. Therefore, we attempted to elucidate the origin of the each type of thymoma by using various kinds of cell immunohistochemical markers. We successfully presented our results at this meeting.

By participating in the meeting, we also obtained much newest information and the some ideas about the subject. I deeply thank to the Kagawa Prefectural University of Health Sciences for giving me the opportunity to participate in this meeting.

受付日 2012年10月10日

受理日 2013年1月18日