

Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma difficult for immunohistochemical diagnosis can be distinguished by lipid profile.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山下, 貴司 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000118

博士（医学）山下 貴司

論文題目

Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma difficult for immunohistochemical diagnosis can be distinguished by lipid profile.

（免疫組織学的診断が難しい肺腺がんと肺扁平上皮がんは脂質組成によって区別することができる）

論文の内容の要旨

[はじめに]

肺がん診療において、化学療法における最適な薬剤選択は組織型によって異なるため、非小細胞肺がんの主要な組織型である肺腺がんと肺扁平上皮がんを正確に区別することが必要である。しかし、切除不能非小細胞肺がんの患者では、組織学的診断は微小な生検検体に基づいて行われることがあり、微小な生検検体は、強い挫滅により組織形態を留めていないために、組織学的診断に適していないことがある。従って、組織形態や従来の免疫組織化学マーカーに依らない新しい診断手法の確立が必要である。

[材料ならびに方法]

本研究は浜松医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認(No. G14-260)を得た。研究に承諾された患者より切除された原発性肺腺がんと肺扁平上皮がんを用いて、がん組織の脂質組成を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析装置で分析した。26例の肺腺がん と 18例の肺扁平上皮がんを探索コホートと検証コホートへ均等に割付け、それぞれ肺腺がん 13例、肺扁平上皮がん 9例のコホートとした。

[結果]

探索コホートにおいて脂質マーカーを網羅的にスクリーニングし、肺腺がん で豊富な脂質 96種類と肺扁平上皮がん で豊富な脂質 13種類を同定した。続いて、これら 109種類の脂質について検証コホートで再現性を確認し、肺腺がん で豊富な脂質 5種類と肺扁平上皮がん で豊富な脂質 4種類を最終候補として選出した。最終的に、高い判別能を発揮した脂質 3種類：[sphingomyelin (SM) (d20:3_22:0)+H]⁺、[cardiolipin(CL)(18:2_18:2_18:2_18:2)-H]⁻、[SM(d40:1)+HCOO]⁻を肺腺がんの陽性マーカーとして、脂質 4種類：[anandamide (AEA)(20:1)+NH₄]⁺、[AEA(18:1)+NH₄]⁺、[triglyceride (TG)(17:0_18:1_18:1)+NH₄]⁺、[TG(18:1_17:1_18:1)+NH₄]⁺を肺扁平上皮がんの陽性マーカーとした。[SM(d40:1)+HCOO]⁻以外の脂質は AUC 0.8 以上を示し、良好な判別能を有していた。肺腺がん で上昇する 3種類の脂質マーカーは全ての肺腺がん症例（26例）で上昇しており、肺扁平上皮がん組織では低下していた。全 18例の肺扁平上皮がんにおいては、11例で AEA の上昇を認め、4例で TG の上昇を認めた。

免疫組織学的染色による診断が難しい症例に絞って同定した脂質の診断能を検証すると、[CL(18:2_18:2_18:2_18:2)-H]が、肺腺がんに対する陽性マーカーとして最も高い診断能力（感度 1.00、特異度 0.89、精度 0.93）を示した。加えて、[TG(18:1_17:1_18:1)+NH4]⁺が、肺扁平上皮がんに対する陽性マーカーとして安定した診断能力（感度 0.89、特異度 0.83、精度 0.87）を示した。

[考察]

本研究では肺腺がんと肺扁平上皮がんの鑑別診断において、組織形態学に依らない脂質マーカー候補を同定した。サンプルサイズが小さいため探索群と検証群で背景の差を認めたが、探索コホートで同定された 109 種類の脂質のうち背景差を乗り越えた 12 種類が選出された。結果的に、最終的に選出した 7 種類の脂質マーカーは、優れた AUC (0.784-0.895) を示している。

さらに、従来の免疫組織学的染色による診断が難しい肺腺がんと肺扁平上皮がんについて、これら 7 種類の脂質マーカーの診断能を評価したところ、肺腺がんに対する陽性マーカーは高い感度を、肺扁平上皮がんに対する陽性マーカーは高い特異度を示した。AUC、感度、特異度、精度を踏まえると単独マーカーとしても十分使用可能であると考えるが、組み合わせて使用することでさらに正確な診断を行える可能性がある。使用方法の確立については、今後の更なる検証を要する。

肺腺がんの陽性マーカーである CL、SM、肺扁平上皮がんの陽性マーカーである AEA、TG は、過去の報告や、正常肺組織とがん組織における mRNA の発現解析を用いて評価した結果、それぞれの組織型における脂質代謝に関与する酵素の発現の違いによって裏付けられた。

本研究における限界の一つ目は、少ないサンプル数である。そのため脂質マーカーはあくまで“候補”に留めた。今後、さらに大きなコホートを用いた検証を要する。二つ目は、使用した検体が針穿刺吸引や経気管支生検で得られたものではなく、切除検体から得た小さな検体という点である。脂質マーカーの網羅的な検索を試みる場合、正確な診断が重要であるため切除検体を使用している。また、検体重量は経気管支的凍結生検で得られる標本の重量を超えてないため、実臨床に近い評価が行えているが、実臨床と同様の生検検体による検証が必要である。三つ目は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計が実臨床で普及していない点である。近年、質量分析を用いたスクリーニングなどを実臨床へ応用する報告が増えているため、臨床での実装が期待される。

[結論]

微小検体に基づいて肺腺がんと肺扁平上皮がんを鑑別する 7 種類の脂質候補を同定した。これらの脂質マーカーは従来の病理学的診断法で鑑別することが難しい微小検体における正確な診断に寄与する可能性がある。