

様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 鍋屋 まり

〔題名〕

Immature peritumoral tertiary lymphoid structures indicate poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma after NAC

(未成熟腫瘍周囲三次リンパ様構造は術前化学療法後の膵管腺癌における不良な予後と関連する)

〔要旨〕

【背景/目的】膵管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma : PDAC) は強い免疫抑制的腫瘍微小環境を特徴とする予後不良の悪性腫瘍である。術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) を施行された PDAC における三次リンパ様構造 (tertiary lymphoid structures : TLS) の予後的意義は、いまだ十分に解明されていない。本研究では、NAC 後に切除を受けた PDAC 患者において、TLS の局在および成熟度と予後との関連を検討した。

【患者と方法】消化器腫瘍外科学講座で外科的切除を受けた PDAC 症例 (131 例) を後方視的に解析した (upfront surgery [UpS] : 64 例, NAC : 67 例)。H&E 染色および CD20, CD21, CD23 による免疫組織化学染色を用いて TLS の有無を評価し、局在 (腫瘍内/腫瘍周囲) および 3 マーカーの発現パターンに基づく成熟度 (未成熟/成熟) により分類した。生存解析には Kaplan-Meier 法を用い、予後因子の検討には Cox 比例ハザードモデルを用いた。

【結果】TLS は UpS 群の 81.3% (52/64), NAC 群の 83.6% (56/67) に認められた。腫瘍周囲 TLS (peritumoral TLS : periTLS) の頻度は NAC 群で有意に低かった (UpS : 73.4% vs NAC : 50.7%, $p < 0.05$)。UpS 群では未成熟 periTLS が 38.3%, 成熟 periTLS が 61.7%であり、NAC 群では未成熟が 38.2%, 成熟が 61.8%であった。NAC 群では未成熟 periTLS を有する患者は、成熟 periTLS を有する患者に比べ術後 1 年以内の早期遠隔再発率が高かった (53.8% vs 14.3%, $p < 0.05$)。

多変量解析では未成熟 periTLS の存在が無再発生存期間 (recurrence-free survival : RFS) 短縮に関する唯一の独立した予後不良因子であった (HR 2.89, 95%CI 1.20–6.91, $p < 0.05$)。UpS 群では periTLS の成熟度と予後との有意な関連は認められなかった。NAC 後 CA19-9 の著明な低下は、成熟 periTLS 群では 47.4%で認められたが、未成熟 periTLS 群では 10%のみであった ($p < 0.05$)。さらに、予後良好とされる NAC 後 CA19-9 < 100 U/mL のサブグループ (22 例) においても、未成熟 periTLS は短い RFS と有意に関連する唯一の因子であった (HR 2.97, 95%CI 1.05–8.36, $p < 0.05$)。

【結論】未成熟 periTLS は NAC を施行された PDAC 患者における RFS 短縮と関連した。

学位論文審査の結果の要旨

令和 8 年 3 月 3 日

報告番号	甲 第 1756 号	氏 名	鍋屋 まり
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	水野 浩昭	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Immature peritumoral tertiary lymphoid structures indicate poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma after NAC (未成熟腫瘍周囲三次リンパ様構造は術前化学療法後の膵管腺癌における不良な予後と関連する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Immature peritumoral tertiary lymphoid structures indicate poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma after NAC (未成熟腫瘍周囲三次リンパ様構造は術前化学療法後の膵管腺癌における不良な予後と関連する) 掲載雑誌名 Anticancer Research 46: 1661-1676 (2026) 著者 (全員を記載) Mari Nabeya, Masao Nakajima, Ryouichi Tsunedomi, Yuta Kimura, Hiroto Matsui, Yukio Tokumitsu, Yoshitaro Shindo, Takahiro Ozasa, Yuki Nakagami, Michihisa Iida, Yoshinobu Hoshii, Tatsuya Ioka, Hidenori Takahashi, Hiroaki Nagano			
(論文審査の要旨) 【背景】 膵管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma : PDAC) は強い免疫抑制的腫瘍微小環境を特徴とする予後不良の悪性腫瘍である。術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) を施行された PDAC における三次リンパ様構造 (tertiary lymphoid structures : TLS) の予後的意義は、未だ十分に解明されていない。本研究では、NAC 後に切除を受けた PDAC 患者において、TLS の局在および成熟度と予後との関連を検討した。 【方法】 消化器腫瘍外科学講座で外科的切除を受けた PDAC 症例(131 例)を後方視的に解析した (upfront surgery [UpS] : 64 例, NAC : 67 例)。H&E 染色および CD20, CD21, CD23 による免疫組織化学染色を用いて TLS の有無、局在 (腫瘍内/腫瘍周囲) および 3 マーカーの発現パターンに基づく成熟度 (未成熟/成熟) により分類した。生存解析には Kaplan-Meier 法を用い、予後因子の検討には Cox 比例ハザードモデルを用いた。 【結果】 TLS は UpS 群の 81.3% (52/64), NAC 群の 83.6% (56/67) に認められた。腫瘍周囲 TLS (peritumoral TLS : periTLS) の頻度は NAC 群で有意に低かった (UpS : 73.4% vs NAC : 50.7%, $p<0.05$)。UpS 群では未成熟 periTLS が 38.3%, 成熟 periTLS が 61.7% であり, NAC 群では未成熟が 38.2%, 成熟が 61.8% であった。NAC 群では未成熟 periTLS のみの患者は、成熟 periTLS を有する患者に比べ術後 1 年以内の早期遠隔再発率が高かった (53.8% vs 14.3%, $p<0.05$)。多変量解析では未成熟 periTLS の存在が無再発生存期間 (recurrence-free survival : RFS) 短縮に関する唯一の独立した予後不良因子であった (HR 2.89, 95%CI 1.20-6.91, $p<0.05$)。UpS 群では periTLS の成熟度と予後との有意な関連は認められなかった。NAC 後の CA19-9 低下による生化学的奏効 (biochemical response) は、成熟 periTLS 群では 47.4% で認められたが、未成熟 periTLS 群では 10% のみであった ($p<0.05$)。さらに、予後良好とされる NAC 後 CA19-9 <100 U/mL のサブグループ(22 例)においても、未成熟 periTLS は短い RFS と有意に関連する唯一の因子であった (HR 2.97, 95%CI 1.05-8.36, $p<0.05$)。 【結論】 未成熟 periTLS は NAC を施行された PDAC 患者における RFS 短縮と関連した。 本研究は、未成熟 periTLS が NAC 後の PDAC 患者における RFS 短縮と関連したことを明らかにした論文である。よって、学位論文として十分な価値があるものと認められた。			