

がんの病理組織を用いた腫瘍内不均一性への挑戦

滝 哲郎

国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科

がん組織は多彩ながん細胞集団や免疫細胞・がん関連線維芽細胞といった様々な非がん細胞（がん間質）から構成されており、このことは腫瘍内不均一性と呼ばれている。また、がんを構成するこれらの細胞集団の空間的な分布も腫瘍によって様々で、それぞれ個性がある。われわれ病理医は、領域ごとのがん組織のかたちの違いとしてこのことをよく認識しているが、それ自体の臨床的意義をつぶさに検討した研究はほぼない。一方で、ゲノムデータや放射線画像など他のモダリティを用いた検討では、腫瘍内不均一性は患者の予後不良に関連するなど、がんの重要な生物学的特徴であることが報告されている。

発表者は、組織のかたちが特に多彩である肺がんの病理組織画像を対象として、数理的な手法を応用することで、がん組織にみられる空間的な腫瘍内不均一性を包括したがんの特徴の抽出・定量化を試みた。その臨床病理学的意義を解析した研究（#1: 肺扁平上皮がんのがん細胞胞巣・がん間質の空間的分布, #2: 非小細胞肺がんの PD-L1 発現の腫瘍内不均一性の定量化モデル）についてご紹介したい。

#1: 肺扁平上皮がんのがん細胞胞巣・がん間質の空間的分布

肺扁平上皮がん 132 例のサイトケラチン AE1/3 免疫染色画像を解析対象とし、AE1/3 陽性のがん細胞胞巣・陰性のがん間質の空間的分布(ばらつき)を spatial form Shannon's entropy の値を用いて定量化した。その結果、spatial form Shannon's entropy が低い症例群でがんの再発やがんによる死亡が有意に多いことが判明した。

#2: 非小細胞肺がんの PD-L1 発現の腫瘍内不均一性の定量化モデル

テクスチャ解析の一手法である Gray Level Co-occurrence Matrix のアプローチを PD-L1 免疫染色画像に適用し、隣接する領域における PD-L1 の発現の割合の差を統合することで、がん組織中の PD-L1 の発現の腫瘍内不均一性を定量化した。239 例の非小細胞肺がんの中で PD-L1 の腫瘍内不均一性が大きい症例群で小さい症例群よりも有意にがんの再発率が高いことが明らかとなった。また、独立した検証用の 70 例でも同様の結果を得た。