



Title	Spatial transcriptome analysis of lung squamous cell carcinoma arising from interstitial pneumonia provides insights into tumor heterogeneity
Author(s)	右近, 琴
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105678
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	右近 琴
論文題名 Title	Spatial transcriptome analysis of lung squamous cell carcinoma arising from interstitial pneumonia provides insights into tumor heterogeneity (間質性肺炎を背景に発生した肺扁平上皮癌の空間トランスクリプトーム解析を用いた多様性の考察)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 間質性肺炎（interstitial pneumonia：IP）は肺の間質に強い炎症と線維化が生じる難治性疾患であり、治療の過程で高頻度に肺癌を併発することが知られている。IP合併肺癌で最も多い組織型は扁平上皮癌である。既報では、IPを合併した肺癌の予後はIP非合併例に比べて著しく不良であることが示されており、その背景にある腫瘍の多様性や分子病態の解明が極めて重要である。近年、組織構築を保持したまま遺伝子発現を解析できる空間トランスクリプトーム技術が発展し、腫瘍の多様性や腫瘍微小環境の理解が飛躍的に進んでいる。本研究では、この技術をIP合併肺扁平上皮癌に応用し、腫瘍内に存在する異なる腫瘍サブタイプを同定するとともに、治療抵抗性や再発と関連する分子を明らかにすることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2017年から2023年に大阪大学医学部附属病院で手術を受けた37人の肺扁平上皮癌患者の肺切除術検体から得られた組織を用いて空間トランスクリプトーム解析および免疫組織化学的な検討を行った。 まず、間質性肺炎を母地に発生した肺扁平上皮癌 1 例の病理組織検体を用いて、Visium（10x Genomics）を用いた空間トランスクリプトーム解析を行った。腫瘍および周囲組織は9つのクラスターに分類され、組織像との対比により、このうち2つのクラスターが主に腫瘍組織からなるものと同定された。データ解析により、一方では上皮間葉転換（EMT）が誘導されていることや薬剤耐性マーカーの上昇が示唆され、治療抵抗性に関与するサブタイプと考えられた。また、もう一方は増殖能の高いサブタイプであると考えられた。 さらに経路解析を進めたところ、治療抵抗性に関与していると考えられたクラスターにおいてグルココルチコイド受容体経路の活性化が認められ、その中心分子であるGR/NR3C1（NR3C1遺伝子によりエンコードされる）の発現が有意に上昇していた。これを受けて、空間的トランスクリプトームを行った1症例を含め、37症例の肺扁平上皮癌の病理組織検体（IP合併例19例、IP非合併例18例）に対してNR3C1の免疫組織化学染色を行ったところ、NR3C1の発現には症例間および腫瘍内で顕著な不均一性が認められた。発現レベルを数値化して比較したところ、IP合併肺扁平上皮癌の再発あり群において、NR3C1の発現スコアが他の群に比して有意に高いことが示された。また、Kaplan-Meier解析では、IP合併肺扁平上皮癌において、NR3C1高発現例は早期に再発していた。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究は、IP合併肺扁平上皮癌に対して空間トランスクリプトーム解析を行い、腫瘍内不均一性を分子レベルで明らかにした初の報告である。その結果、NR3C1高発現を特徴とする治療抵抗性・高再発リスクの腫瘍サブタイプが存在することが示された。今後、この分子機構をさらに解明することで、より精緻な診断基準の策定や個別化医療に基づく新規治療法の開発が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 右近 琴	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 井 東一
	副 査 大阪大学教授 猪俣 秀典
	副 査 大阪大学教授 山本 浩一

論文審査の結果の要旨

間質性肺炎（IP）は、肺の間質に強い炎症と線維化が生じる疾患であり、高頻度に肺癌を併発する。IPを合併した肺癌の予後はIP非合併例に比べて不良であることが知られている。本研究では、その背景にある腫瘍の多様性や分子病態の解明のため、IP合併肺扁平上皮癌の組織標本を用いて空間トランスクリプトーム解析を実施した。データ解析の結果、治療抵抗性の獲得にグルコシルコリチコイド受容体経路が関与する可能性が示唆された。さらに、多数の症例で免疫染色を施行したところ、腫瘍細胞におけるGR/NR3C1（NR3C1遺伝子によりエンコードされる）の発現は症例ごとにばらつきが見られ、高発現群では再発リスクが有意に上昇していた。これらの結果は、IP合併扁平上皮癌における新たな分子サブタイプの存在を示唆し、このサブタイプが予後不良や治療抵抗性に関与している可能性を示していた。今後、この分子機構をさらに解明することで、より精緻な診断基準の策定や個別化医療に基づく新規治療法の開発が期待される。本研究はIP合併肺扁平上皮癌の病態理解を大きく前進させた重要な研究であり、学位の授与に値すると考えられる。