

平成24年3月

藤井信行 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦
副主査 井 藤 久 雄
同 領 家 和 男

主論文

Cancer-associated fibroblasts and CD163-positive macrophages in oral squamous cell carcinoma: their clinicopathological and prognostic significance

(口腔扁平上皮癌における癌関連線維芽細胞およびCD163陽性マクロファージの臨床病理学のおよび予後的意義)

(著者：藤井信行、庄盛浩平、塩見達志、中林基、武田知加子、領家和男、井藤久雄)

平成24年 Journal of Oral Pathology and Medicine 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Cancer-associated fibroblasts and CD163-positive macrophages in oral squamous cell carcinoma: their clinicopathological and prognostic significance

(口腔扁平上皮癌における癌関連線維芽細胞およびCD163陽性マクロファージの臨床病理学および予後的意義)

癌関連線維芽細胞 (CAF) および腫瘍関連マクロファージ (TAM) は癌微小環境の主要構成細胞であり、腫瘍浸潤に重要な役割を担っていることが報告されているが、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における両者の関連性については詳細に検討されていない。また近年、CD163陽性マクロファージ (M2マクロファージ) の増加が組織学的悪性度や予後不良と関連することがグリオーマ、膵癌で報告されているが、OSCCにおける発現意義は明らかでない。

方 法

研究には108例のOSCC標本を用いた。対照として口腔白板症24例と正常口腔上皮5例を加えた。Streptavidin-biotin-peroxidase (SAB-PO) キットにより α -SMA、CD68、CD163の免疫組織化学染色を施行した。 α -SMA陽性かつ大型の紡錘形線維芽細胞をCAFと定義し、発現形態により以下の如く4段階に分類した: negative (Grade 0)、CAFなし; scanty (Grade 1)、CAFは少数散在; focal (Grade 2)、CAFは不規則に密集; abundant (Grade 3)、CAFは規則的かつ広範囲に分布。また、癌浸潤領域のマクロファージ高密度領域においてCD68陽性およびCD163陽性マクロファージの計測を行った。統計分析上、Grade 0とGrade 1のCAFは同一群とした。

結 果

Grade 0/1、Grade 2、およびGrade 3のCAFはそれぞれ75例 (69.4%)、13例 (12.0%)、20例 (18.5%) にみられた。Grade 2のCAF症例におけるCD163陽性マクロファージは、Grade 0/1のCAF症例に比して有意に数的増加していた ($P = 0.009$)。Kaplan-Meier生存分析の結果、Grade 2のCAF症例およびCD163陽性マクロファージ高値症例では有意に生存率が低下していた ($P = 0.003$ および $P = 0.007$)。また、多変量解析の結果、CD163陽性マクロファージ高値は独立予後因子となった ($P = 0.045$)。

考 察

Grade 2とGrade 3のCAFにおいて、CAFの量的増加と不良予後の間には逆相関性がみられた。Grade 2のCAF症例では、不規則に密集するCAFの間に癌細胞とマクロファージが集合し、相互作用が生じやすい環境が形成されていたのではないかと予測される。一方、Grade 3のCAF症例においては、増殖因子の活性化や細胞外マトリックスの構築など、別の因子が予後に影響していた可能性が示唆される。CD163はTAMを特徴づけるM2マクロファージの指標であり、CD163陽性マクロファージの浸潤増加はOSCCにおいても生存率低下に関与するとともに、CAFの影響を受けて誘導される可能性が強く示唆された。

結 論

CAFおよびCD163陽性マクロファージの浸潤の程度はOSCCの予後予測因子となり得ることが示された。また、CAFとCD163陽性マクロファージが相互に作用して癌浸潤に関与している可能性も示唆された。