

平成21年2月

福本陽二 学位論文審査要旨

主 査 村 脇 和 義
副主査 井 藤 久 雄
同 池 口 正 英

主論文

Clinical findings on fibroblast activation protein in patients with gastric cancer

(胃癌患者におけるFAP発現の臨床的知見)

(著者：福本陽二、山田教敬、福田健治、齊藤博昭、建部茂、辻谷俊一、池口正英)

平成21年 Yonago Acta medica 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Clinical findings on fibroblast activation protein in patients with gastric cancer (胃癌患者におけるFAP発現の臨床的知見)

目 的

胃癌患者の予後因子にリンパ節転移、血行性転移、腹膜播種転移が関与していることは以前より報告されており、腫瘍の遠隔転移形成には、微小血管やリンパ管への癌細胞の浸潤が重要な役割を果たしている。Fibroblast activation protein (FAP) は腫瘍関連線維芽細胞に発現する97 kDaの糖蛋白であり、正常組織内の線維芽細胞には通常存在していない。近年、癌組織内における間質にある線維芽細胞から産生されるFAP蛋白が、腫瘍の進展、増殖と関連があることが報告され注目されている。しかし、胃癌の発育進展に線維芽細胞由来のFAP蛋白がどのように関連しているかは未だ不明である。本研究では、根治的胃切除を施行された胃癌腫瘍内の線維芽細胞に発現しているFAP蛋白の発現レベルを免疫組織学的に検討することにより、FAP蛋白発現と胃癌の臨床病理学的因子および患者予後との関連性を検討した。

対 象 と 方 法

1989年から2001年までに鳥取大学医学部附属病院で根治的胃切除が施行されたStage III およびIVの胃癌患者100人を対象とした。切除標本の腫瘍部のパラフィン包埋切片を作製し、抗FAP抗体を一次抗体として免疫組織染色を行った。腫瘍組織の間質に存在する線維芽細胞中、FAP染色陽性の線維芽細胞が10%以上のものを陽性と判定した。それ未満はFAP陰性と判定した。腫瘍組織内線維芽細胞のFAP蛋白発現と胃癌の臨床病理学的因子、患者予後との関連を検討した。

結 果

FAP 蛋白発現は、胃癌組織内およびその周辺の間質に存在する線維芽細胞に発現しており、癌細胞そのものや正常胃組織には発現していなかった。Stage III/IV胃癌患者において、FAP 蛋白発現は64%に認められた。分化型、低分化型など胃癌の組織型とFAP 蛋白発現の

間に関連性は認められず、また、スキルス胃癌のように腫瘍内の線維芽細胞が豊富な胃癌で FAP 蛋白発現が高いという結果は得られなかった。FAP 蛋白陽性例 (n=64) では、リンパ管浸潤陽性は 91%であった。一方、FAP 蛋白陰性例 (n=36) ではリンパ管浸潤陽性は 69%で、有意差があった (P=0.015)。さらに、癌細胞の微小血管浸潤陽性も FAP 蛋白陰性例では 19%であったのに対し、FAP 蛋白陽性例では 98%と有意に高率であった (P<0.001)。術後フォローアップ期間は、平均 39 ヶ月であった。Stage III/IV胃癌患者における 5 年生存率は 29%で、FAP 陰性患者 36 人の 5 年生存率は 34%であったのに対し、FAP 陽性患者 64 人の 5 年生存率は 22%と有意に予後不良であった (P=0.036)。多変量解析にて FAP 蛋白発現は独立した予後因子ではなかったが、強い予後因子である可能性が示唆された (P=0.072)。

考 察

本研究において、Stage III/IVの進行胃癌患者の腫瘍組織間質に存在する線維芽細胞由来 FAP蛋白発現が、胃癌細胞の脈管浸潤（微小血管浸潤やリンパ管浸潤）と関連があり、この FAP蛋白発現が胃癌の予後不良因子であることが示された。このことは、癌組織間質の線維芽細胞における FAP蛋白発現が、癌細胞の周囲組織への浸潤および脈管を經由しての遠隔転移などを間接的に助長している可能性を示唆している。近年、癌組織間質の線維芽細胞が治療の標的として注目されている。胃癌においても線維芽細胞由来の FAP蛋白発現を抑制することにより、胃癌治療の新しい展開が期待される。特に、スキルス胃癌は腫瘍組織の線維芽細胞が豊富で、予後も不良であり、スキルス胃癌の浸潤と間質細胞の関わりが注目される。しかし、今回の研究では、スキルス胃癌において間質線維芽細胞の FAP蛋白発現が高いという結果は得られなかった。スキルス胃癌における癌細胞の浸潤と間質細胞との間には FAP蛋白以外の要素が関係していると考えられる。

以上より、FAP蛋白発現レベルを評価する事は、進行胃癌の予後評価の重要な指標になりうる事、また、将来的に癌組織間質の線維芽細胞をターゲットとした治療法の開発につながる可能性が示唆された。

結 論

本研究において癌組織間質の線維芽細胞における FAP蛋白発現レベルを評価することにより、進行胃癌患者の予後を予測することが可能と考えられ、FAP蛋白発現と癌細胞の進展形式との関連性を調査することにより、間質の線維芽細胞が今後の胃癌治療における新たな標的になりうる可能性も示唆された。