

# 学 位 論 文 要 約

Cytoplasmic maspin expression is a predictor of poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma measuring less than 3cm

(細胞質におけるmaspin発現は3cm以下の肺腺癌患者に対する予後不良因子である)

(著者：高木雄三、松岡佑樹、塩見達志、野坂加苗、武田知加子、春木朋広、荒木邦夫、谷口雄司、中村廣繁、梅北善久)

平成27年 Histopathology 掲載予定

Maspinはserine protease inhibitor (serpin)の一種で、正常乳腺では発現しているが、浸潤性乳癌や転移巣では発現が消失している遺伝子として発見され、癌細胞の遊走能、浸潤、転移を抑制する癌抑制遺伝子としての機能が示されている。これまで様々な癌腫においてmaspin発現と予後の関係についての検討がなされているが、予後不良因子であるという報告と予後良好因子であるという報告が混在しており、肺癌、特に肺腺癌においても統一した見解が得られていない。本研究では3 cm以下の小型肺腺癌において、maspin発現とその細胞内局在を免疫組織化学的に検索し、患者予後との関連を検討した。

## 方 法

2005年1月から2007年12月までの3年間に当院で手術を行った3 cm以下の肺腺癌のうち、完全切除が行われた110例について検討を行った。H. E. 染色のスライドを再検し、最新の肺腺癌組織分類に再分類した。パラフィン切片と抗ヒトmaspinモノクローナル抗体を用いて免疫組織化学的にmaspinの発現とその細胞内局在を評価した。細胞質のみに強発現している症例をmaspin陽性と定義した。各症例の臨床病理学的因子や予後との関連を統計学的に解析した。

## 結 果

110例中27例(24.5%)においてmaspin陽性であった。 Kaplan-Meier法を用いてmaspin陽性と無病生存期間 (DFS)、全生存期間 (OS)との関連について検討したところ、maspin陽性群は有意に予後不良であった(それぞれ $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ )。  $\chi^2$ 検定にてmaspin陽性群はリンパ節転移の有無、微小乳頭亜型の有無と有意に相関していた。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、maspin陽性はDFS、OSともに独立した予後不良因子である

ことが証明された（それぞれ $P=0.004$ ,  $P=0.022$ ）。また、病理学的病期 I の症例に限った 96例の検討においてもmaspin陽性群はDFSが有意に短かった（ $P=0.003$ ）。

## 考 察

これまで肺癌におけるmaspin発現と予後の関係を調べた研究はいくつかあるが、予後良好因子と報告されているものや予後不良因子と報告されているものがあり、統一した見解が得られていない。その理由には、腺癌と扁平上皮癌などを合わせて非小細胞肺癌として検討されていることや、maspin陽性とする基準が異なること、使用した抗maspin抗体の相違などが考えられる。近年maspinが抗腫瘍効果を発揮するためにはmaspinタンパクが腫瘍細胞の核内に存在することが不可欠であり、細胞質への蓄積は抗腫瘍効果を示さないという報告が成された。本研究では細胞質のみに限局したmaspin強発現が、有意な予後不良因子であることが示され、この見解を支持する結果であった。

また本研究ではmaspin陽性は肺癌の予後不良因子である微小乳頭亜型の存在と有意に相関していることが明らかとなった。微小乳頭亜型では腫瘍細胞と細胞外基質との接着が欠如している一方、腫瘍細胞どうしの接着が維持されていると言われている。細胞外に分泌されたmaspinは $\beta_1$ インテグリンを介して細胞外基質との接着を増強するとされており、細胞外maspinの欠如が微小乳頭亜型の形成と関連している可能性がある。今後、細胞質maspinと細胞外maspinの関係を明らかにする必要がある。

本研究は症例数が少ないことや、組織学的に予後良好な非浸潤性肺癌と微小浸潤癌を含めた検討であるため、maspinの働きをより正確に評価するためにはこれらを除外した多数症例での検討も必要であろう。

## 結 論

3 cm以下の肺腺癌において細胞質maspin発現は独立した予後不良因子であり、微小乳頭亜型の存在と相関することが初めて示された。Maspinは腫瘍径の小さな肺腺癌のなかでも予後不良な群を予測するマーカーとして有用となる可能性がある。