

万木洋平 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦
副主査 梅 北 善 久
同 中 村 廣 繁

主論文

Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the lung

(癌関連線維芽細胞のポドプラニン発現は肺扁平上皮癌患者の予後不良を予測する)

(著者：万木洋平、若原誠、松岡佑樹、坂部友彦、窪内康晃、春木朋広、野坂加苗、三和健、荒木邦夫、谷口雄司、塩見達志、中村廣繁、梅北善久)

平成29年 Anticancer Research 37巻 207頁～214頁

参考論文

1. Case of thoracoscopic right upper lobectomy for lung cancer with tracheal bronchus and a pulmonary vein variation

(気管気管支と肺静脈異常を伴った肺癌に対する胸腔鏡下右肺上葉切除の1例)

(著者：万木洋平、中村廣繁、谷口雄司、三和健、藤岡真治、春木朋広、高木雄三、松岡佑樹、窪内康晃)

平成24年 Asian Journal of Endoscopic Surgery 5巻 93頁～95頁

2. 12年間の経過観察後に切除され診断が確定したオカルト甲状腺乳頭癌の孤立性肺転移の1例

(著者：万木洋平、鈴木喜雅、中村廣繁)

平成28年 日本呼吸器外科学会雑誌 30巻 148頁～152頁

学 位 論 文 要 旨

Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the lung

(癌関連線維芽細胞のポドプラニン発現は肺扁平上皮癌患者の予後不良を予測する)

ポドプラニンは38kDaのI型膜貫通型糖蛋白で、腫瘍細胞において血小板凝集を誘導する因子として発見された。現在では、リンパ管内皮マーカーとして広く利用されており、これを用いた腫瘍内のリンパ管密度が肺癌の予後因子になることが報告されている。肺癌の腫瘍細胞における発現は上皮間葉移行を誘導したり、血小板凝集により転移を促進することが報告されている。一方、様々な液性因子を分泌するなどして腫瘍微小環境に重要とされている癌関連線維芽細胞(CAFs)にもポドプラニンが発現していることが知られている。しかしながら、肺扁平上皮癌におけるポドプラニン発現と予後との関連を詳細に検討した報告は極めて少ない。

方 法

2005年1月から2012年12月までの期間に鳥取大学医学部附属病院胸部外科で根治手術が施行された肺扁平上皮癌126例を対象とし、免疫組織化学により腫瘍細胞及びCAFsにおけるポドプラニン発現を評価した。I型肺胞上皮細胞及びリンパ管内皮細胞を陽性コントロールとし、腫瘍細胞、CAFsともに全体の10%以上が染色されるものを陽性と定義した。ポドプラニン発現と臨床病理学的因子との関連は χ^2 乗検定で解析した。生存解析には無病生存期間と疾患特異的生存期間を用い、生存曲線はKaplan-Meier法でプロットし、群間の比較はlog-rank法を用いた。予後因子の単変量及び多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

結 果

対象症例の平均年齢は73.9 \pm 8.25歳、115例が男性、121例が喫煙者であった。病理病期は79例がⅠ期、36例がⅡ期、11例がⅢ期であった。ポドプラニン発現と臨床病理学的因子との関連では、腫瘍細胞陽性群ではリンパ管侵襲が少なく(p=0.031)、CAFs陽性群ではⅡ期以上(p=0.008)、胸膜浸潤(p=0.002)が多かった。生存解析では、まず、腫瘍細胞、CAFsとも陰性(T-/C-)、腫瘍細胞陽性、CAFs陰性(T+/C-)、腫瘍細胞陰性、CAFs陽性(T-/C+)、腫瘍細胞、CAFsとも陽性(T+/C+)の4群に分けて検討した。その結果、T-/C-とT-/C+の間

で無病生存期間 ($p=0.047$) と疾患特異的生存期間 ($p=0.015$) で有意差を認めた。一方、T+/C+とT-/C+との間では無病生存期間 ($p=0.777$)、疾患特異的生存期間 ($p=0.707$) ともに有意差は認めなかった。次に、腫瘍細胞における発現で予後を比較したが、無病生存期間 ($p=0.498$)、疾患特異的生存期間 ($p=0.798$) ともに有意差は認めなかった。CAFsにおける発現は、陽性群の予後の方が無病生存期間 ($p=0.006$)、疾患特異的生存期間 ($p=0.006$) ともに有意に短かった。多変量解析では、CAFsのポドプラニン陽性のみが、無病生存期間 ($p=0.027$)、疾患特異的生存期間 ($p=0.027$) いずれにおいても独立した予後不良因子であった。

考 察

肺扁平上皮癌の腫瘍細胞におけるポドプラニン発現は予後不良因子とする報告と予後良好因子とする報告があり、見解が定まっていない。本研究では、腫瘍細胞における発現と予後との関連は認められなかった。一方、肺扁平上皮癌では、CAFsにおけるポドプラニン発現と予後との関連を検討した報告は非常に少ない。小野祥太郎らの先行研究では、I期肺扁平上皮癌においてCAFsにおけるポドプラニン発現と腫瘍細胞のE-cadherin発現低下が全生存期間における予後不良因子であると報告している。著者らが検索し得た限りでは、腫瘍細胞とCAFs両者におけるポドプラニン発現パターンに着目し、肺扁平上皮癌患者の予後との関連を解析した報告はない。一般に肺扁平上皮癌は他病死が多いため、予後解析では無病生存期間や疾患特異的生存期間の方が信頼性が高いとされている。本研究は、CAFsにおけるポドプラニン発現が、無病生存期間と疾患特異的生存期間いずれにおいても独立した予後不良因子であることを多変量解析にて初めて証明した。線維芽細胞におけるポドプラニンの役割に関しては、ポドプラニンを発現した血管外膜線維芽細胞と肺腺癌細胞株をマウスの皮下に注入すると、腫瘍形成が促進されるという実験結果が報告されている。このことから、ポドプラニン陽性のCAFsが、腫瘍増殖に適した微小環境を作り出している可能性が示唆される。本研究は、症例数が少なく観察期間も短いため、今後さらに症例を重ねて詳細な検討を行う必要があると考えられた。

結 論

肺扁平上皮癌においてCAFsにおけるポドプラニン発現は、腫瘍細胞におけるポドプラニン発現に関わらず、独立した予後不良因子であった。日常臨床で行われているポドプラニンに対する免疫組織化学は、リンパ管侵襲の評価だけでなく、予後不良な患者を予測するためにも有用と考えられた。