

# 学 位 論 文 要 約

Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts unfavourable prognosis in patients with pathological stage IA lung adenocarcinoma

(癌関連線維芽細胞のポドプラニン発現は、病理病期IA期肺腺癌患者の予後不良を予測する)

ポドプラニンは38 kDaのI型膜貫通糖蛋白であり、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。ポドプラニンはリンパ管内皮細胞に発現しており、現在ではD2-40 (抗ポドプラニン抗体) を用いて、リンパ管侵襲の評価が行われている。一方、肺癌では腫瘍細胞や癌関連線維芽細胞 (CAFs) にも発現し、腫瘍の進展や転移に関与すると考えられている。著者らはこれまでにCAFsにおけるポドプラニン発現は肺扁平上皮癌の予後不良因子になることを報告してきた。CAFsにおけるポドプラニン発現を肺腺癌について検索した報告は少数あるが、新TNM分類病理病期IA期におけるポドプラニン発現と予後及び腺癌組織亜型との関連は報告されていない。

## 方 法

2005年1月から2011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切除(区域切除以上かつ縦隔リンパ節郭清を伴う)が施行された病理病期IA期肺腺癌158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。腫瘍径、浸潤径、優位亜型及び高悪性度病変(充実成分と微小乳頭状成分の両方またはいずれか一方)の有無を評価対象とした。病期は新TNM分類に基づき再分類し、病理学的浸潤径を用いてT因子を決定した。ポドプラニン発現と臨床病理学的因子との関連は $\chi^2$ 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た。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68.8 $\pm$ 9.5歳、76例が男性、72例が喫煙者であった。高悪性度病変は55例にみられた。腫瘍細胞におけるポドプラニン陽性は8例(5%)で、臨床病理学的因子

及び予後との関連は認められなかった。CAFsにおけるポドプラニン陽性は41例 (28.9%) に認められ、臨床病理学的因子との関連では、男性 ( $P<0.001$ )、喫煙者 ( $P<0.001$ )、病理学的T因子 ( $P=0.001$ )、組織学的低分化 ( $P<0.001$ )、リンパ管侵襲 ( $P<0.001$ )、高悪性度病変 ( $P<0.001$ ) と有意な相関関係が認められた。CAFsにおけるポドプラニン陽性症例は無病生存期間 ( $P<0.001$ )、疾患特異的生存期間 ( $P=0.015$ ) とともに有意に短かった。多変量解析では、無病生存期間の予後不良因子としては、CAFsにおけるポドプラニン陽性 ( $HR=4.411$ 、 $P=0.004$ ) が最も有意な因子であり、次が高悪性度病変 ( $HR=3.581$ 、 $P=0.013$ ) であった。疾患特異的生存期間に関しては、高悪性度病変 ( $HR=5.521$ 、 $P=0.041$ ) のみが独立した予後不良因子であった。

## 考 察

肺癌腫瘍細胞におけるポドプラニン発現が予後予測因子になるとの報告は複数あるが、いずれも組織型は扁平上皮癌であり、腺癌に関するものはない。本研究でも、腺癌腫瘍細胞におけるポドプラニンの発現と予後との関連は認められなかった。I期肺腺癌症例を用い、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1報しかなく、CAFsにおけるポドプラニン発現は独立した再発予測因子であったと報告されている。近年、新TNM分類では病理学的浸潤径をT因子に用いることと改変され、IA期もIA1、IA2、IA3へと細分化され、胸膜浸潤例が含まれなくなった。新TNM分類の病理病期IA期肺腺癌症例を用い、CAFsにおけるポドプラニン発現と予後との関連を検索したのは本研究が初めてである。一方、著者らは、高悪性度病変が3 cm以下の早期肺腺癌の予後不良因子であることを報告してきたが、本研究ではCAFsにおけるポドプラニン発現に加え、高悪性度病変の有無に関しても同時に検討を行った結果、CAFsにおけるポドプラニン発現と高悪性度病変は独立した予後不良因子であることが示された。

## 結 論

病理病期IA期肺腺癌において、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の有無に関わらず、独立した再発予測因子であった。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のみならず、予後不良な患者を予測するためにも有用と考えられた。