

平成30年12月

大野貴志 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦
副主査 中 村 廣 繁
同 梅 北 善 久

主論文

Clinical significance of subcellular localization of maspin in patients with pathological stage IA lung adenocarcinoma

(病理病期IA期肺腺癌患者におけるマスピンの細胞内局在の臨床的意義)

(著者：大野貴志、窪内康晃、若原誠、野坂加苗、坂部友彦、春木朋広、三和健、
谷口雄司、中村廣繁、梅北善久)

平成30年 ANTICANCER RESEARCH 38巻 3001頁～3007頁

参考論文

1. 右肺全摘後体外式膜型人工肺補助下に行った左肺部分切除

(著者：大野貴志、吹野俊介、大田里香子、児玉渉、西村謙吾、浜崎尚文)

平成27年 胸部外科 68巻 334頁～338頁

学 位 論 文 要 旨

Clinical significance of subcellular localization of maspin in patients with pathological stage IA lung adenocarcinoma

(病理病期IA期肺腺癌患者におけるマスピンの細胞内局在の臨床的意義)

肺癌は男女ともに増加傾向で死亡率1位の癌腫であり、肺腺癌は原発性肺癌において最も頻度の高い組織型である。近年では画像診断の進歩や検診精度の向上により、末梢小型肺癌が多く発見されるようになった。中でも多数を占める小型の非浸潤型肺腺癌は予後良好であるが、小型でも進行癌や再発しやすい浸潤型肺腺癌もあり、浸潤径を肺癌の腫瘍径とすれば予後との相関が得られるという観点から肺癌TNM分類Ver. 8では新たにT因子を浸潤径で分類することになった。

セリンプロテアーゼインヒビター的一种であるmaspinは、正常乳腺では発現し、乳癌培養細胞では発現が消失している癌抑制遺伝子として発見された。培養細胞系や動物実験を主体とした研究では、maspinを癌細胞で過剰発現させると癌細胞の遊走・浸潤・転移の抑制、アポトーシス促進、血管新生の抑制、正常型p53による直接的な転写誘導などを示し、癌抑制遺伝子としての機能を支持するものが大半を占めている。一方、maspinが癌抑制遺伝子として機能するためには、核への局在が必要であり、細胞質に局在したmaspin発現は、予後不良因子であるという報告がある。実際、様々な種類のヒト癌組織でmaspinは発現しており、悪性度の高い癌での発現も報告されている。以上のことから、核内に発現しているmaspinは癌抑制遺伝子として機能し、細胞質に局在したmaspinは癌遺伝子として機能していると推測されている。

肺癌TNM分類Ver. 8における病理病期 (p) IA期肺腺癌の臨床病理学的因子とmaspinとの関連を調べた研究はないことから、pIA期肺腺癌におけるmaspinの局在に着目し、臨床病理学的因子および予後との関連を検討したので報告する。

方 法

2005年1月から2012年12月までに鳥取大学医学部附属病院胸部外科診療科群にて根治切除が行われたpIA期肺腺癌のうち、adenocarcinoma in situ (AIS)、minimally invasive adenocarcinoma (MIA)、invasive mucinous adenocarcinoma (IMA)、手術関連死亡症例、組織利用不可能症例を除く181例を対象とした。手術の際に採取された肺癌組織ホルマリン

固定パラフィン包埋ブロック（FFPE）検体を使い、免疫組織化学的手法を行い、腫瘍細胞におけるmaspinの発現状況や局在の評価を行った。maspin発現の局在と臨床病理学的因子との関連について χ^2 検定あるいはKruskal-Wallisの検定を用いて解析し、maspin発現の局在とdisease-free survival（DFS）およびdisease-specific survival（DSS）との関連についてはKaplan-Meier法とLog-rank testを用いて解析し、単変量解析および多変量解析を用いてmaspin発現の局在の予後因子としての評価を行った。

結 果

病理病期はIA1が37例（20.4%）、IA2が92例（50.8%）、IA3が52例（28.7%）であった。優位組織亜型はlepidicが32例（17.7%）、acinarが97例（53.6%）、papillaryが30例（16.6%）、solidが20例（11.0%）、micropapillary が2例（1.1%）であった。細胞質限局型maspinは45例（24.9%）認め、T因子（ $p=0.039$ ）、リンパ管侵襲（ $p=0.002$ ）、組織学的グレード（ $p=0.002$ ）と相関を認めた。一方で、核限局型maspinは1例（0.6%）、核および細胞質型maspinは16例（8.8%）、maspin陰性は119例（65.7%）認めたが、いずれも臨床病理学的因子との関連はなかった。DFS、DSSは細胞質限局型maspin群がmaspin陰性と比べて有意に不良であった（ $p=0.041$ 、 $p=0.037$ ）。単変量解析では、DFS、DSSともに細胞質限局型maspinは予後不良因子であったが（ $p=0.037$ 、 $p=0.048$ ）、多変量解析では有意差がなかった。

考 察

肺癌TNM分類Ver. 8におけるpIA期肺腺癌において、細胞質限局型maspinは、T因子、リンパ管侵襲、組織学的グレードと関連し、予後不良であることが判明した。小型だが予後不良な肺腺癌に対しては、術後に適切な補助療法を行うことで予後が改善する可能性があり、細胞質限局型maspinの検索は治療方針決定の一助となる可能性がある。また、maspinを標的とした抗体薬の開発も試みられており、臨床応用されれば、pIA期肺腺癌でも適用される可能性がある。

結 論

病理病期IA期肺腺癌患者におけるmaspinの細胞内局在は、臨床病理学的因子と関連しており、予後不良であることが示された。

参 考 論 文 要 旨

1. 右肺全摘後体外式膜型人工肺補助下に行った左肺部分切除

右肺全摘術後、左下葉肺癌に罹患した症例に対し、静脈脱血・静脈送血体外式膜型人工肺（V-V ECMO）と気管支ブロッカーを使用し、手術を行った。初回手術が右肺全摘であり、V-V ECMOを使用しない場合、呼吸状態の悪化が懸念され、また、術側の肺で換気しながら手術を行う必要があり、術野確保も困難となることが予想されたが、V-V ECMOと気管支ブロッカーを使うことで安全な胸腔鏡手術が可能であった。

審査結果の要旨

本研究は、最新の肺癌TNM分類Ver. 8を適用した病理病期IA期肺腺癌181例におけるmaspinの局在を免疫組織化学的手法で検索し、臨床病理学的因子および予後との関連を検討したものである。その結果、細胞質限局型maspin発現群は、T因子、リンパ管侵襲、組織学的グレードと正の相関を示し、また無病生存率および疾患特異的生存率が有意に低いことが判明した。本論文の内容は、予後良好とされている病理病期IA期肺腺癌の中で予後不良が予測される患者群を層別化するためにmaspinが有用なマーカーとなりうる可能性を示唆するものであり、本論文は明らかに学術水準を高めたものと認める。