

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1973 号

Abundant tumor promoting stromal cells in lung adenocarcinoma with hypoxic regions

(低酸素領域を伴う肺腺癌には、腫瘍進展に寄与する間質細胞が多数動員される)

中村 央 (なかむら ひろし)

博士 (医学)

論文内容の要旨

低酸素は、癌細胞の浸潤・転移・治療抵抗性といった悪性像と密接に関連している。今回、低酸素領域を伴う肺腺癌の予後が不良な機構を解明するため、癌微小環境を構成する細胞（癌細胞および線維芽細胞、マクロファージ）の生物像に着目して解析を行った。

術前術後に再発するまで化学療法・放射線療法を行っていない肺腺癌（3cm 以上）完全切除例 188 症例を用いて低酸素マーカーである CAIX の発現（癌細胞および線維芽細胞；cancer associated fibroblasts; CAFs）を免疫組織学的に検討し、臨床病理学的検討を施行した。次に、188 症例から 3-5cm の肺腺癌を抽出し、低酸素領域を伴う症例（CAFs における CAIX 陽性症例）と対照群を用いて、癌細胞と線維芽細胞、マクロファージの形質を免疫組織学的に比較した。癌細胞に関しては、低酸素マーカー Glut-1 と多数の腫瘍促進関連するマーカーを評価した。さらに、腫瘍促進的に働く CAFs およびマクロファージのマーカーとして Podoplanin、CD204 の評価を行った。

CAIX の発現は、癌細胞および CAFs において認められた。特に、CAFs における CAIX 発現は、癌細胞における CAIX の発現よりも強力な予後不良因子であった。腫瘍径 3-5cm の肺腺癌の CAFs における CAIX 陽性 25 例では、陰性 25 例と比較して低酸素マーカーである Glut-1 発現が有意に亢進していた ($p < 0.01$)。さらには、CAIX 陽性症例では Podoplanin 陽性 CAFs と CD204 陽性 TAM が有意に動員されていた。その他のマーカーに関しては、有意な発現の差異を認めなかった。

低酸素領域を伴う肺腺癌では、浸潤部に腫瘍促進性に働く CAFs やマクロファージが多く動員されることにより、腫瘍進展に寄与していることを我々の結果は示唆した。本研究により、低酸素下の悪性像は、癌細胞のみならず非癌細胞である CAFs や TAMs の動員が原因である可能性が考えられた。