

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)

#### 論文審査結果の要旨

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）完全切除例を用いて低酸素マーカーである癌細胞および線維芽細胞（cancer associated fibroblasts; CAFs）における CAIX の発現を検討した。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 の発現は、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。

次に、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 と多数の腫瘍促進に関連するマーカーを評価した。抽出した CAFs における CAIX 陽性例では、陰性例と比較して Glut-1 の発現が有意に亢進していた。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示唆している。

本論文は、低酸素領域を伴う癌の悪性像には、非癌細胞である CAFs や TAMs の動員も関与している可能性を示唆する最初の臨床病理学的論文であり臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。