

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1561</b> 号	氏名	飛梅 亮
審査委員	主査 高山 哲治 副査 安友 康二 副査 片桐 豊雅		

題目 Analysis of the chemotactic factors for tumor-infiltrating fibrocytes and their prognostic significances in lung cancer

(肺癌における腫瘍浸潤線維細胞の走化因子とその疾患予後に及ぼす影響についての解析)

著者 MAKOTO TOBIUME, ATSUSHI MITSUHASHI, ATSURO SAIJO, HIROKAZU OGINO, TANIA AFROJ, HIROHISA OGAWA, HISATSUGU GOTO, SEIDAI SATO, AKANE ABE, KEIKO HAJI, RYOHICO OZAKI, HIROMITSU TAKIZAWA, YASUHIKO NISHIOKA

2022年9月30日発行

Oncology Letters 第24巻5号417ページに発表済

Article number: 417

DOI : 10.3892/ol.2022.13537

(主任教授 西岡 安彦)

要旨 線維細胞は骨髄由来のコラーゲン産生細胞であり、腫瘍浸潤線維細胞が肺癌進行と薬剤耐性に寄与することが報告されている。申請者らは、腫瘍微小環境への線維細胞の集積を調節することが新しい治療アプローチになり得ると考えた。そこで、線維細胞の腫瘍微小環境への集積を規定する因子を解析するために、腫瘍組織中の線維細胞に対する代表的なケモカインおよび増殖因子の発現と腫瘍浸潤線維細胞数を調べ、患者予後に対するこれらの要因の影響を解析した。また健常人および肺腺癌患者末梢血由来線維

細胞を用いて、線維細胞上のケモカインおよび増殖因子受容体発現や、各種ケモカインにより誘導される遊走能について検討した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 非小細胞肺癌患者(腺癌: 23 人、扁平上皮癌: 29 人)の切除組織を用いて、線維細胞に対する代表的なケモカイン(C-X-C motif chemokine ligand 12[CXCL12]) 発現レベルと腫瘍浸潤線維細胞数を免疫組織化学的に検討したところ、腺癌では CXCL12 高発現群において有意に腫瘍浸潤線維細胞数が多い事が確認された。一方、C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2)、Platelet-derived growth factor (PDGF)-AA、PDGF-BB や扁平上皮癌では、これらの発現と腫瘍浸潤線維細胞数との間に関連は認められなかった。
- 2) 腺癌では CXCL12 高発現群の全生存期間(Overall Survival: OS) が、低発現群よりも有意に不良であった。しかし他のケモカインおよび増殖因子や扁平上皮癌では、これらの発現と OS との関連は認められなかった。
- 3) ROC 解析により腺癌患者を腫瘍浸潤線維細胞の多い群と少ない群に分けたところ、腫瘍浸潤線維細胞数の多い群は少ない群よりも OS が有意に不良であった。
- 4) 健常人および肺腺癌患者末梢血由来線維細胞を用いて、ケモカインおよび増殖因子受容体発現を flow cytometry で解析したところ、CXCL12 の受容体である C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) 発現は一貫して検出された。
- 5) 線維細胞の各種ケモカインに対する遊走能を migration assay で検討したところ、CXCL12 は有意に線維細胞の遊走を誘導した。

以上から、肺腺癌においては CXCL12/CXCR4 軸を阻害して線維細胞の腫瘍浸潤を抑制することが新たな治療戦略になることが示唆された。本研究は、肺癌における腫瘍内への線維細胞の集積機序、ひいては肺癌の悪性を誘導する病態の解明と、新たな治療法の開発研究に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。