





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 号	氏 名	伊東 猛雄
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	横山 繁生	
	副査氏名	川原 克信	
	副査氏名	奈須 家栄	
論文題目： Low podoplanin expression of tumor cells predicts poor prognosis in pathological stage IB squamous cell carcinoma of the lung, tissue microarray analysis of 136 patients using 24 antibodies			
論文掲載誌名： Lung Cancer			
論文要旨： 肺扁平上皮癌の薬物療法は腺癌に比べて立ち遅れが目立ち、術後の予後予測因子に関する報告も少ない。本研究では、完全切除された肺扁平上皮癌を対象に、予後予測因子について検討した。 完全切除された IB 期の肺扁平上皮癌 136 例を対象に、臨床病理学的因子（性別、年齢、喫煙指数、腫瘍径、罹患側、上葉発生か否か、術式、組織学的分化度、血管侵襲、リンパ管侵襲、胸膜侵襲）について評価した。また、切除標本のパラフィン包埋ブロックから tissue microarray ブロックを作成し、細胞周期制御タンパク、増殖因子、ホルモン受容体、細胞接着因子、腫瘍幹細胞マーカー、低酸素応答タンパク、癌胎児抗原、胸膜中皮腫関連タンパク、その他に属する計 24 種に対する抗体を用いた免疫染色を行い、タンパクの発現と予後との関連性を検討した。 136 例の 3 年生存割合は 82.4%、3 年無再発生存割合は 73.5%であった。臨床病理学的因子と免疫染色結果との関連性では、podoplanin 陰性例は有意に低分化型に多くみられた。また、単変数解析および多変数解析では、年齢 70 歳以上の podoplanin 陰性例が有意に予後不良であった。 本論文は、IB 期肺扁平上皮癌には高年齢と podoplanin の低発現が予後不良因子となること示したもので、審査員の合議により学位論文に値すると判定した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 伊東 猛雄

論 文 題 目

Low podoplanin expression of tumor cells predicts poor prognosis in pathological Stage IB squamous cell carcinoma of the lung, tissue microarray analysis of 136 patients using 24 antibodies.

(病理病期 IB 期の肺扁平上皮癌において、腫瘍細胞の podoplanin 低発現は生命予後不良因子である - 患者 136 人を対象に、24 抗体を用いた tissue microarray 法による解析 -)

要 旨

【緒言】非小細胞肺癌 (non - small cell lung cancer, 以下 NSCLC と略) は国内外を問わず、癌死の主要な原疾患のひとつである。NSCLC 患者の約三分の一は手術可能な状態で発見されるが、術後の治療成績は満足できるものではない。術後病理病期 IA 期の患者の 20%、IB 期の患者の 40%は術後 5 年以内に再発する。肺癌の約 50%は腺癌、35%は扁平上皮癌とされているが、肺扁平上皮癌の術後予後予測因子に関する報告は乏しい。また、肺扁平上皮癌の薬物療法については、EGFR 阻害薬の効果が乏しい、抗 VEGF 受容体抗体薬は禁忌である、比較的新しい抗癌剤である Pemetrexed の効果が他の組織型に比べて劣る、など、腺癌に比して立ち遅れている。

【研究対象および方法】完全切除された病理病期 IB 期の肺扁平上皮癌患者連続 136 人を対象とし、臨床病理学的因子 (性別、年齢、喫煙量、腫瘍径、罹患側、上葉発生か否か、術式、腫瘍分化度、血管侵襲、リンパ管侵襲、胸膜侵襲) について評価した。また、術後病理パラフィンブロックを用いて tissue microarray ブロックを作成し、細胞周期制御蛋白、成長因子もしくはホルモン受容体、細胞接着因子、腫瘍幹細胞マーカー、低酸素応答蛋白、癌胎児抗原、胸膜中皮腫関連蛋白、その他のカテゴリーに属する計 24 種の蛋白に対する抗体を用いて免疫組織化学 (immunohistochemistry, 以下 IHC と略) 染色を施し、その染色

性について評価した。各臨床病理学的因子と IHC 結果の相関について、カイ二乗検定を行った。また、病理組織学的因子や IHC 結果と各患者の全生存期間 (Overall survival, 以下 OS と略)、無再発生存期間 (Relapse free survival, 以下 RFS と略) との相関について、Kaplan - Meyer 法と log - rank 検定を用いて単変数解析を、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変数解析を行った。

【結果】対象となった 136 人の患者の 3 年生存割合は 82.4%、3 年無再発生存割合は 73.5% であった。臨床病理学的因子と IHC 結果との相関について、腫瘍細胞が podoplanin 陰性であった場合には、有意に腫瘍分化度が低い傾向にあった ($p = 0.045$)。podoplanin 陽性の組織片においては、腫瘍胞巣の基底膜側で強く染色される傾向があった。生存解析において、単変数解析では年齢 70 歳以上 (OS; $p = 0.0086$, RFS; $p = 0.0091$)、腫瘍細胞で podoplanin 陰性 (OS; $p = 0.0106$, RFS; $p = 0.0308$) が有意な予後不良因子であった。多変数解析においても、年齢 70 歳以上 (OS; $p = 0.007$, HR (95% CI) = 2.328 (1.263 - 4.289), RFS; $p = 0.008$, HR (95%CI) = 2.182 (1.228 - 3.875))、腫瘍細胞 podoplanin 陰性 (OS; $p = 0.008$, HR (95%CI) = 2.288 (1.240 - 4.223), RFS; $p = 0.024$, HR (95%CI) = 1.917 (1.091 - 3.369))、いずれの因子も有意な予後不良因子であった。

【考察】IB 期の腺癌では胸膜侵襲の有無が有意な予後因子となることが既に示されているが、今回の検討では、IB 期の肺扁平上皮癌で予後因子となる臨床病理学的因子は年齢しか見出せなかった。免疫染色で唯一の予後因子となった podoplanin は、I 型肺胞上皮の分化マーカーとして認知されている。実際、podoplanin 陽性群では、腫瘍細胞の分化度が高い傾向にあった。また、podoplanin は血小板凝集を介して腫瘍転移を促進することが実験的に示されている。しかし、今回の検討では、podoplanin 陽性群が予後良好となっており、少なくとも肺扁平上皮癌においては podoplanin と腫瘍転移の因果関係は乏しいと考えるべきである。本研究と同様の検討は頭頸部癌、子宮頸癌で既に行われており、腫瘍細胞における podoplanin 陽性は頭頸部癌では予後不良因子、子宮頸癌では予後良好の因子であり、今回の結果は後者と類似していた。

【結論】年齢 70 歳以上、腫瘍細胞における podoplanin 低発現は、病理病期 IB 期肺扁平上皮癌患者の予後不良因子である。