

氏 名	北 野 晴 久
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 1 3 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Podoplanin Expression in Cancerous Stroma Induces Lymphangiogenesis and Predicts Lymphatic Spread and Patient Survival (リンパ管新生誘導と広がりおよび癌患者の予後予測因子となる腫瘍間質 におけるポドプラニン発現について)
審 査 委 員	主 査 教 授 小 笠 原 一 誠 副 査 教 授 陣 内 皓 之 祐 副 査 教 授 谷 徹

論文内容要旨

※整理番号	618	(ふりがな) 氏名	きたの はるひさ 北野 晴久
学位論文題目	Podoplanin Expression in Cancerous Stroma Induces Lymphangiogenesis and Predicts Lymphatic Spread and Patient Survival (リンパ管新生誘導とリンパ節転移および癌患者予後の予測因子となる腫瘍間質におけるポドプラニン発現について)		
<p>【目的】</p> <p>ポドプラニンはムチンタイプの糖タンパク質で、リンパ管内皮のマーカーとして用いられている。臨床現場では、リンパ管浸襲を評価するためにポドプラニンを用いた免疫染色法が日常的に用いられている。近年、ポドプラニンや血管新生因子が腫瘍間質の fibroblast/myofibroblast において発現していることが報告された。その腫瘍間質におけるポドプラニンの発現と臨床的意義について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>14 種類の癌腫 計 1350 症例からなる組織アレイブロックを作成し、そのスライドをポドプラニンで染色し、その染色程度を評価し、各症例の臨床情報と比較解析した。</p> <p>whole section を用いて、α - smooth muscle actin 染色と desmin 染色で腫瘍間質細胞の染色性を評価した。また、腫瘍間質のリンパ管数の測定を行い、腫瘍間質のポドプラニン発現の有無による差を比較した。</p> <p>【結果】</p> <p>43%のコアにおいて、腫瘍間質でのポドプラニン発現を認めた。このポドプラニン発現は、癌の病期 ($P=.01$)、リンパ節転移 ($P=.01$)、リンパ管浸襲 ($P=.02$)、血管浸襲 ($P=.01$) において優位差を認めた。</p> <p>予後データのある肺癌症例を用いて kaplan-Meier 法で検討すると、腫瘍間質においてポドプラニン発現した腺癌は予後不良であることを認めた ($P=.01$)。多変量解析を行っても、優位なままであった ($P=.01$)。</p> <p>Podoplanin 陽性の腫瘍間質細胞は、α - smooth muscle actin 染色では陽性を示したが、desmin 染色では陰性であった。これにより、myofibroblast タイプであることを確認した。一方、myofibroblast を認める炎症性肺疾患においてポドプラニン染色は陰性</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

であった。

【考察】

今回、我々は腫瘍間質の myofibroblast におけるポドプラニン発現は、多くの癌に認めるだけでなく、病期やリンパ節転移に関係しており、肺癌症例においては、腺癌の症例において予後因子となることを認めた。また、この myofibroblast におけるポドプラニン発現は、腫瘍間質におけるリンパ管密度に関係していることから、リンパ管新生との関連の可能性が示唆される。

腫瘍間質の myofibroblast に関してはまだ明らかでない点もあるが、腫瘍間質で起きていることが重要であることは明らかであり、間質をターゲットにした抗腫瘍薬が癌治療の新たな進歩に寄与するかもしれない。

【結論】

腫瘍間質の myofibroblast におけるポドプラニン発現は、患者の予後評価だけでなく、リンパ管新生拡大の予測マーカーに用いることができる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	618	氏名	北野 晴久
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>【背景】臨床現場では、podoplanin を用いたリンパ管浸襲の評価が日常的に用いられている。その際、腫瘍間質に podoplanin が発現することを経験し、それに着目した。</p> <p>【目的】腫瘍間質に podoplanin の発現することと、臨床病理学的因子および肺癌患者の予後との関連について検討した。</p> <p>【方法】14 種類の癌計 1350 症例からなる組織アレイブロックを作成し、そのスライドをポドプラニンで染色し、各症例の臨床情報と比較解析した。</p> <p>【結果および考察】腫瘍間質におけるポドプラニン発現は様々な癌に認め、癌の病期 ($P < 0.001$)、リンパ節転移 ($P < 0.001$)、リンパ管浸襲 ($P = 0.02$)、血管浸襲 ($P < 0.001$) において優位差を認めた。肺腺癌症例においてはポドプラニンの発現がリンパ節転移 ($P = 0.05$) やリンパ管浸襲 ($P = 0.006$)、血管浸襲 ($P = 0.008$) および予後不良 ($P < 0.001$) を示すが、肺扁平上皮癌では認めなかった。</p> <p>また、podoplanin 陽性の腫瘍間質細胞は myofibroblast であり、これがリンパ管・血管新生と関連することが示唆された。podoplanin 陽性の myofibroblast は、リンパ行性/血管行性の癌細胞拡大予測マーカーとなる可能性が示された。また、この myofibroblast のメカニズムのさらなる解明が今後の新たな癌治療につながることを期待される。</p> <p>以上より、腫瘍間質におけるポドプラニンの発現と臨床病理学的因子および肺癌患者の予後との関連を示した本論文は、臨床上有意義なものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成 22 年 2 月 1 日)			