

氏 名 前平 博充

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士甲第 860 号

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項

学位授与年月日 令和 2 年 3 月 1 0 日

学位論文題目 Vimentin Expression in Tumor Microenvironment Predicts Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Heterogeneity in Fibroblast Population

(膵管癌における腫瘍微小環境でのビメンチン発現が生存転帰を予測する：線維芽細胞集団はヘテロである)

審査委員 主査 教授 縣 保年

副査 教授 今井 晋二

副査 教授 九嶋 亮治

論文内容要旨

※整理番号	869	(ふりがな) 氏名	まえ ひら ひる みつ 前 平 博 充
学位論文題目	Vimentin Expression in Tumor Microenvironment Predicts Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Heterogeneity in Fibroblast Population (膵管癌における腫瘍微小環境でのビメンチン発現が生存転帰を予測する：線維芽細胞集団はヘテロである)		
<p>【目的】</p> <p>膵癌は一般的に癌周囲間質に著明な線維化が生じる。その割合は80%以上といわれており、膵癌の進展や転移機序の理解において癌周囲間質における線維化の役割は重要と考える。癌周囲間質に特異的に存在する癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblast, CAF) は標的臓器の微小環境を構築し、癌の浸潤や転移に関与することが知られている。CAFではα-smooth muscle actin (αSMA)やVimentinなど様々なマーカーが発現しており、その発現程度は一様ではないことが知られているが、膵癌におけるCAFの臨床的意義は明らかではない。</p> <p>そこで本研究では、まずCAFで発現するとされるαSMAおよびVimentinを用いて、その発現が一様でないかを確認し、それぞれの発現しているCAFが異なった臨床的意義を有しているかを解明することを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>当院で2009年から2016年に膵癌に対して術前治療を施行せず膵切除術を施行した67例を後方視的に検討した。腫瘍間質に存在するCAFをαSMAおよびVimentinの発現によって評価した。CAFの分析は、免疫組織染色でサンプルを200倍視野で腫瘍中央部の3か所をランダムに採取し、腫瘍細胞を除いた間質における染色率をImageJで測定し、平均値を算出した。また、2重蛍光免疫染色でも同様にサンプルを採取し、Hybrid Cell Count BZ-H4C analyzerでαSMAおよびVimentinを共発現している細胞、それぞれ単独発現している細胞の染色率を測定し、平均値を算出した。</p> <p>【結果】</p> <p>腫瘍間質においてαSMAは中央値で15.2%、Vimentinは16.4%発現しており、相関性は認めなかった ($p=0.168$、ピアソン相関係数0.171)。また2重蛍光免疫染色でαSMAとVimentinを共発現している細胞、それぞれ単独発現している細胞が存在しており、共発現している細胞は全体の25%であった。</p> <p>免疫組織染色でVimentin高発現群は全生存率が有意に不良であった ($p=0.018$)。そこで、2重蛍光免疫染色でαSMAとVimentinの共発現している集団とαSMAを発現せずVimentin単独発現している集団に分類し、それぞれの集団における予後を検討した。αSMAとVimentinの共発現の高発現群 ($n=29$)と低発現群 ($n=38$)の間に</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を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続紙)

全生存期間に有意差を認めなかった ($p=0.143$ 、生存期間中央値: 18.2 ヶ月 vs 33.3 ヶ月)。しかし Vimentin 単独発現の高発現群 ($n=22$) は低発現群 ($n=45$) と比較して有意に予後不良であった ($p=0.014$ 、生存期間中央値: 15 ヶ月 vs 33 ヶ月)。一方、 α SMA 単独発現については、高発現群 ($n=34$) は低発現群 ($n=33$) と比較して予後良好な傾向を認めた ($p=0.065$ 、生存期間中央値: 33 ヶ月 vs 15.2 ヶ月)。単変量解析で Vimentin 単独発現高発現群 ($p=0.014$)、年齢 65 歳以上 ($p=0.019$)、腫瘍サイズ 20mm 以上 ($p=0.037$)、神経侵襲陽性症例 ($p=0.027$) で有意に予後不良であり、Cox 回帰分析にて Vimentin 単独発現高発現群が独立した予後不良因子であった ($p=0.014$ 、ハザード比 2.305)。

【考察】

まず、我々は膵癌腫瘍間質で α SMA と Vimentin の発現程度に相関性がなく CAF がヘテロな集団であることを示した。既報でも CAF がヘテロな集団であることは知られており、その理由として CAF の起源が多様であることが考えられるが、既報では共発現している割合は検討されていない。本研究で、共発現している CAF は 25% であり、単独発現している CAF が多いことを初めて示した。よって、それぞれ単独発現している CAF、および共発現している CAF の臨床的役割を別々に検討する意義があると考えた。

また、我々は 2 重蛍光染色を用いて α SMA を発現せず Vimentin 単独発現している CAF が膵癌の予後と関連していることを示した。既報では、 α SMA 発現 CAF が多い方が予後不良とした報告を認める一方で、マウスモデルで α SMA 発現 CAF を減少させた方が予後不良となった報告を認めており、CAF の臨床的意義が不明であった。また、既報では単独のマーカーのみで予後との関連性を検討されている。本研究では、 α SMA と Vimentin の 2 種類のマーカーを用いることで、CAF には亜集団が存在し、それぞれの臨床的意義が異なることを初めて解明した。

しかし、本研究では Vimentin 単独発現している CAF が具体的にどのように腫瘍微小環境のなかで腫瘍促進的な働きを引き起こしているかは解明できておらず、今後の検討課題である。

【結論】

膵癌間質における CAF は同一集団ではなく、個々の膵癌症例において発現型が異なっていた。また、 α SMA を発現せず Vimentin 単独発現している CAF が予後因子とな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	869	氏名	前平 博充
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>膵癌は癌周囲間質に著明な線維化が生じる。その割合は 80%以上といわれており、膵癌の進展や転移機序の理解において癌周囲間質における線維化の役割は重要と考えられる。癌周囲間質の線維化には、癌関連線維芽細胞 (Cancer associated fibroblasts, CAFs) などの間葉系細胞が関与するとされている。本研究では、CAFs の膵癌に対する臨床的意義について、間葉系細胞のマーカーである α-smooth muscle actin (αSMA) および Vimentin を用いて検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">膵癌間質において、αSMA と Vimentin の発現割合に相関性はないが、二重蛍光免疫染色で共発現している CAFs、αSMA 単独発現している CAFs、Vimentin 単独発現している CAFs をそれぞれ認めた。αSMA 陽性 CAFs、Vimentin 陽性 CAFs でそれぞれ生存転帰が異なっていた。多変量解析で、Vimentin 陽性 αSMA 陰性の CAFs の高発現群が独立した予後不良因子であった。 <p>本論文は、膵癌周囲間質における CAFs の臨床的意義について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 548 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 2 年 1 月 28 日)</p>			