

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 高綱 将史
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 709 号
学位授与の日付 平成 28 年 9 月 20 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Myofibroblasts of the muscle layer stimulate the malignant potential of colorectal cancer
(固有筋層における筋線維芽細胞は大腸癌の悪性度に関与する。)

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文
副査 教授 味岡 洋一
副査 教授 寺井 崇二

博士論文の要旨

背景と目的

大腸癌は本邦において罹患率 1 位であり、死亡数は肺癌に次いで第 2 位である。また、筋線維芽細胞は多くの癌腫において、腫瘍浸潤に影響を与えることで注目されている。筋線維芽細胞は治癒過程の肉芽組織を構成する役割だけでなく、現在では癌周囲の細胞外マトリクスの構成成分であり、間質成分として重要な働きを示すとされている。大腸癌においても筋線維芽細胞は、間質反応や脈管新生を誘導するため、リンパ節転移、肝転移、遠隔転移など大腸癌の悪性度と関係が深いとされている。しかしながら、大腸癌浸潤部周囲の筋線維芽細胞の詳細な分布と脈管侵襲やリンパ節転移といった悪性度との関係性を明らかにした研究はほとんど存在しない。本研究は浸潤部に分布する筋線維芽細胞と臨床病理学的特徴、予後を検討した。

方法

2008 年から 2009 年において、弘前大学医学部付属病院で施行された大腸癌外科切除症例のうち、pT3 (漿膜下層) の浸潤深達度で切除時 stage II もしくは stage III と診断された 121 症例を対象とした。腫瘍最深部の代表切片から連続再薄標本作製し、 α -SMA, Desmin の免疫染色を施行した。筋線維芽細胞は α -SMA 陽性かつ、Desmin 陰性の間質細胞と定義した。大腸の組織学的壁構造、すなわち粘膜下層 (SM), 固有筋層 (MP), 漿膜下層 (SS), の各層における大腸癌浸潤部の筋線維芽細胞の密度を画像解析ソフト (Image J software) で計測した。各層における筋線維芽細胞の密度と臨床病理学的因子 (浸潤発育形態、脈管侵襲、リンパ節転移、生存率 等) との関係を検討した。予後調査については、Kaplan-Meier 法および logrank 検定を用いて全生存期間を検討した。予後規定因子の調査には Cox proportional hazards regression model を用いて検討した。

結果

1) 筋線維芽細胞の分布は浸潤部が深くなるにしたがい、筋線維芽細胞の密度は高くなる傾向が認められた。また、全 121 症例の大腸癌浸潤様式を膨張発育型と浸潤発育型に分類した場合、浸潤発育型 (64 例) で

は各壁構造における筋線維芽細胞の密度は膨張発育型(57例)に比べ、有意に高かった ($P < 0.05$)。

2) リンパ節転移陽性群では、リンパ節転移陰性群に比べ MP における筋線維芽細胞の密度は有意に高かった ($P < 0.001$)。

3) 各壁構造における筋線維芽細胞の密度を高密度群と低密度群に分類し、全生存期間を検討した。MP の筋線維芽細胞高密度群は低密度群に比べ、全生存期間が有意に低下した ($P < 0.003$)が、SM ならびに SS では筋線維芽細胞の高密度群と低密度群に有意な差は認められなかった。

4) MP における筋線維芽細胞の密度は単変量解析では有意な予後因子(relative risk (RR) 10.504, 95% confidence interval (CI) 1.344-82.09, $P = 0.025$)となるが、多変量解析では他の因子との間に有意な差は認められなかった。

考察

本研究で我々は大腸癌浸潤部の筋線維芽細胞の分布と病理組織学的特徴との関係を画像解析で評価した。我々の研究結果では MP の筋線維芽細胞は脈管侵襲、リンパ節転移といった大腸癌の悪性度に対して重要な役割を果たし、大腸癌患者の予後に影響を及ぼすことを示した。

大腸癌の浸潤部が深くなるに従い、筋線維芽細胞の量は増加するが、その傾向は膨張発育型の浸潤様式を示すものに比べ、浸潤発育型の症例のほうが強いことが明らかになった。既報より、浸潤発育型は大腸癌の脈管侵襲やリンパ節転移に関わり予後因子の一つとして知られている。したがって、筋線維芽細胞は、浸潤様式を変化させ、脈管侵襲やリンパ節転移といった悪性度に強い相関を持つことが示唆された。

全生存期間に対する単変量解析で MP の筋線維芽細胞の高低値は有意差を認めたものの、多変量解析では有意な因子とならなかった。この原因として、MP の筋線維芽細胞密度とリンパ管侵襲、浸潤様式とが強い相関を持つことが一因と考えられた。既存の研究から、大腸癌の MP への浸潤は正常の組織から脈管新生と侵襲に関与することが示されている。また、筋線維芽細胞は癌細胞周囲の細胞外マトリクスを活性化させ、遠隔転移に重要とされるリンパ管新生を誘導する。本研究は、MP の筋線維芽細胞は大腸癌細胞と相互作用することで、大腸への直接浸潤に関与するだけでなく、脈管侵襲やリンパ節転移などを惹起するポテンシャルを兼ね備えることを示唆した。したがって、MP の筋線維芽細胞を計測することは大腸癌患者の予後を決定する一つの指標となると考えられた。

結語

本研究では大腸 MP における筋線維芽細胞の増生は他の壁層のそれに比べ、大腸癌の悪性度に深く関連しており、大腸癌患者の予後にも多大な影響を与えうる可能性が示唆された。しかし、筋線維芽細胞と癌の相互関係の大部分は現在不明な点が多く、今度の検討課題である。その機序を解明することが、結果的に癌細胞の脈管への浸潤形式、転移のメカニズムを明らかにすることに繋がると考えられる。

審査結果の要旨

大腸癌浸潤部周囲の筋線維芽細胞の詳細な分布と脈管侵襲やリンパ節転移といった悪性度との関係性を明らかにした研究はほとんど存在しない。本研究は浸潤部に分布する筋線維芽細胞と臨床病理学的特徴、予後を検討した。pT3 (漿膜下層) の浸潤深達度で切除時 stage II もしくは stage III と診断された大腸癌外科切除 121 症例を対象とした。腫瘍最深部の代表切片から連続再薄標本を作製し、 α -SMA, Desmin の免疫染色を施行した。筋線維芽細胞は α -SMA 陽性かつ、Desmin 陰性の間質細胞と定義した。各層における筋線維芽細胞の密度と臨床病理学的因子 (浸潤発育形態、脈管侵襲、リンパ節転移、生存率 等) との

関係を検討した結果、以下の知見が得られた。

1)筋線維芽細胞の分布は浸潤部が深くなるにしたがい、筋線維芽細胞の密度は高くなる傾向が認められた。また、全 121 症例の大腸癌浸潤様式を膨張発育型と浸潤発育型に分類した場合、浸潤発育型(64 例)では各壁構造における筋線維芽細胞の密度は膨張発育型(57 例)に比べ、有意に高かった ($P < 0.05$)。

2)リンパ節転移陽性群では、リンパ節転移陰性群に比べ MP における筋線維芽細胞の密度は有意に高かった($P < 0.001$)。

3)各壁構造における筋線維芽細胞の密度を高密度群と低密度群に分類し、全生存期間を検討した。MP の筋線維芽細胞高密度群は低密度群に比べ、全生存期間が有意に低下した ($P < 0.003$)が、SM ならびに SS では筋線維芽細胞の高密度群と低密度群に有意な差は認められなかった。

4)MP における筋線維芽細胞の密度は単変量解析では有意な予後因子(relative risk (RR) 10.504, 95% confidence interval (CI) 1.344-82.09, $P = 0.025$)となるが、多変量解析では他の因子との間に有意な差は認められなかった。

本研究では大腸 MP における筋線維芽細胞の増生は他の壁層のそれに比べ、大腸癌の悪性度に深く関連しており、大腸癌患者の予後にも多大な影響を与えうる可能性が示唆された。

大腸癌における筋線維芽細胞の増生と悪性度及び術後治療成績に影響を与えている臨床的意義を **Oncol Rep** に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。