

授与番号	甲第 1762 号
------	-----------

論文内容の要旨

Analysis of cancer-associated fibroblasts and the epithelial-mesenchymal transition in cutaneous basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and malignant melanoma

(皮膚の基底細胞癌, 扁平上皮癌および悪性黒色腫における癌関連線維芽細胞および上皮間葉転換の解析)

(佐々木孝輔, 菅井有, 石田和之, 刑部光正, 天野博雄, 木村裕明, 櫻庭実, 柏克彦, 小林誠一郎)

(Human Pathology 79 巻 平成 30 年 9 月掲載)

I. 研究目的

近年, 腫瘍の先進部では腫瘍細胞と癌間質が微小環境を形成し, その相互作用が癌の増殖・浸潤・転移に重要な役割を担っていることが明らかとなってきた. 微小環境の中心となる成分は癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblasts; CAFs) であり, 癌細胞と CAFs の相互作用により, 上皮細胞が間葉系の形質を獲得する上皮間葉転換 (Epithelial to mesenchymal transition; EMT) が誘導されると考えられている.

今回我々は皮膚の代表的な悪性腫瘍である基底細胞癌 (Basal cell carcinoma; BCC), 有棘細胞癌 (Squamous cell carcinoma; SCC), 悪性黒色腫 (Malignant melanoma; MM) の腫瘍先進部における癌間質の CAFs および EMT に関連する蛋白の発現について明らかにすることを目的とした.

II. 研究対象ならび方法

1. 対象は 2009 年~2016 年に岩手医科大学附属病院で切除された BCC 110 例, SCC 87 例, MM 40 例を対象とした.

2. 免疫組織化学

切除標本ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた. 各種 CAFs 関連蛋白 (AEBP1, α -SMA, Podoplanin, CD10, S100A4, FAP, PDGFR α , PDGFR β) および EMT 関連蛋白 (TWIST, ZEB1, Slug) の免疫染色を行った.

3. 免疫染色結果の評価

腫瘍先進部を 200 倍視野でバーチャルスライド化し, その画像上で目視にて各抗体の染色性を評価した. 評価方法は癌間質における陽性細胞の分布および染色強度より得られた染色結果を 0~3 の 4 段階にスコア化した.

4. 階層的クラスター解析

腫瘍先進部における癌間質の各抗体の染色性をもとに, 階層的クラスター解析を行った. 得られた各 subgroup 毎の臨床病理学的特徴, CAFs および EMT 関連蛋白の発現について解析を行った.

5. 統計解析

カイ 2 乗検定, Kruskal-Wallis 検定, Mann-Whitney 検定を用いた.

III. 研究結果

1. 腫瘍先進部間質における CAFs および EMT 関連蛋白の間質への発現パターンによって階層的クラスター解析を行ったところ, 皮膚悪性腫瘍は 3 群の subgroup に分類された.
2. 3 群間では組織型の頻度に差を認め, subgroup 1 は MM, subgroup 2 は BCC, subgroup 3 は SCC がそれぞれ高頻度にみられた ($p < 0.001$).
3. 各 subgroup 毎に CAFs および EMT 関連蛋白の発現頻度が異なっており, subgroup 1 は AEBP1, PDGFR α , PDGFR β , FAP, Slug の低発現, subgroup 2 は PDGFR β , S100A4, TWIST の高発現, subgroup 3 は Podoplanin, PDGFR β , CD10, S100A4, α -SMA, ZEB1, Slug, TWIST の高発現により特徴付けられた.

IV. 結 語

皮膚悪性腫瘍の BCC, SCC, MM は各組織型で異なる癌微小環境を形成している可能性が示唆された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 佐藤 孝 (病理学講座機能病態学分野)

副査 教授 志賀 清人 (頭頸部外科学科)

副査 講師 上杉 憲幸 (病理診断学講座)

近年、癌の増殖・浸潤・転移における腫瘍細胞と腫瘍間質の相互作用が注目されている。特に癌関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)が、上皮細胞を間葉系に誘導する上皮間葉転換(epithelial to mesenchymal transformation, EMT)に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。本研究論文では、代表的な皮膚悪性腫瘍である、基底細胞癌(basal cell carcinoma, BCC)、有棘細胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)、悪性黒色腫(malignant melanoma, MM)について、癌間質のCAFsおよびEMT関連蛋白の発現について解析を行った。BCC, SCC, MMでは、CAFsおよびEMT関連蛋白の発現頻度が異なっており、各組織型で異なる癌微小環境が形成されていることが示された。BCC, SCC, MMではその悪性度が異なるが、本論文の研究成果は、CAFsにより形成される特殊な癌微小環境がその悪性度を規定している可能性を示している。また腫瘍細胞とCAFsの相互作用を標的とした新たな癌治療法の開発についても有益な知見を提供した研究論文である。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

皮膚悪性腫瘍の病理、臨床像に加えて、CAFsおよびEMT関連蛋白の機能について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識と研究者としての指導能力を認めた。また、学位論文の作成にあたり、剽窃・盗作等の研究不正が無いことも確認した。

参考論文

- 1) 凝固第 XIII 因子欠乏が原因と考えられる非典型的な出血をきたした 2 例 (池村 功, 他 6 名と共著)
日形会誌, 37 巻, 11 号(2017): p627-631.
- 2) 難治性足部熱傷潰瘍を遊離皮弁により再建した糖尿病性神経障害患者の 2 例(佐々木 孝輔, 他 5 名と共著)
創傷, 9 巻, 1 号 (2018): p28-32.