

授与番号	甲第 1782 号
------	-----------

論文内容の要旨

Retrospective study to examine the relationship between secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) expression and prognosis in lung cancer using surgical resection specimens

(外科的切除標本を用いた肺癌病変における Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) 発現強度と予後の関連性を検討する後向き観察研究)

(堀井洋祐, 平野邦夫, 佐藤英臣, 伊藤貴司, 千葉亮祐, 守口知, 森川直人, 出口博之, 友安信, 谷田達男, 菅井有, 前門戸任)

(Current Analysis on Oncology 2019 年 1 月掲載)

I. 研究目的

Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) は、BM-40 や osteonectin と呼ばれ、当初骨特異的蛋白質として見出された糖蛋白質である。SPARC は細胞外マトリックスやサイトカインと相互作用を通して組織修復、細胞分化、細胞増殖、細胞移動、ならびに血管新生に関与している。癌組織においては、SPARC は腫瘍細胞近傍の腫瘍間質に存在する線維芽細胞に発現することが報告されている。他癌種における SPARC に関する報告に比べて肺癌の報告は少なく、さらに、肺腺癌以外の肺癌病理組織型（肺扁平上皮癌）において SPARC 発現と予後とを検討した報告はない。

本研究は、肺癌病理組織型での SPARC 発現や予後の相違を確認することで、肺癌病理組織型ごとの SPARC との関連性や腫瘍増大または腫瘍浸潤等の腫瘍進展形式を知る一助となる可能性がある。また、肺癌症例において SPARC を対象とした新たな治療戦略へ繋がる可能性がある。外科的切除標本を用いて、肺癌病変における SPARC の発現強度と予後の関連性を検討した。

II. 研究対象ならび方法

2008 年から 2012 年までに岩手医科大学附属病院呼吸器外科で手術を行った肺扁平上皮癌患者 82 人, 2011 年から 2012 年までに岩手医科大学附属病院呼吸器外科で手術を行った背肺腺癌患者 138 人のうち選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。免疫組織学的手法にて既知論文¹⁷⁾に則り、SPARC 発現強度と発現割合を各々評価し、生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法にて計算し、log-rank 検定で有意差検定を行った。2 群間の割合の比較には Fisher のカイ 2 乗検定を用いる。これらを検定する統計は IBM 社の SPSS を用いて行った。

III. 研究結果

- 1, 解析可能な症例は肺腺癌で 87 症例, 肺扁平上皮癌で 65 症例であった.
- 2, SPARC 陽性率は肺腺癌で SPARC 発現率は 62% (54/87), 肺扁平上皮癌の SPARC 発現率は 97% (63/65) であった.
- 3, 臨床所見ならびに病理学的所見と SPARC 発現との解析では喫煙歴 ($p=0.652$), 術後病理病期 ($p=0.096$), 浸潤度 ($p=0.269$) において関連性なかったが, 年齢 ($p=0.006$), 性別 ($p=0.002$) では関連性がみられた. 肺腺癌では, 65 歳以上であるほど, また性別では男性で SPARC 強発現となる傾向が示唆された. 肺腺癌では, 腫瘍組織内における SPARC 発現と予後は関連性がない可能性があると考えられた.
- 4, 臨床所見ならびに病理学的所見と SPARC 発現との解析では喫煙歴 ($p=0.652$), 術後病理病期 ($p=0.722$), 年齢 ($p=0.057$), 性別 ($p=0.871$), リンパ節転移 ($p=0.09$) では関連性がみられなかったが, 病理病期 ($p<0.01$) では Stage が進行するほど SPARC がより発現していると考えられた. 肺扁平上皮癌症例では, 腫瘍組織内における SPARC 発現と予後は関連性がある可能性があると考えられた.

IV. 結 語

SPARC の間質における反応性は, 特に扁平上皮癌における予後と関連性を示唆していると考えられる. 扁平上皮癌において年齢, 性別, 腫瘍の大きさとは独立して, 進行したステージの症例において SPARC が腫瘍形成, 特に予後不良と密接に関連する. SPARC の間質での反応性が, 肺癌における予後因子として重要であると考えられた.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 肥田 圭介 (医療安全学講座)

副査 教授 伊藤 薫樹 (臨床腫瘍学講座)

副査 教授 松本 主之 (内科学講座消化器内科消化管分野)

Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)は当初骨特異的蛋白質として見出された糖タンパク質である。これまで肺腺癌以外の組織型においてSPARC発現と予後とを検討した報告はない。本研究では肺癌病理組織型別でのSPARC発現と予後との関連を検証した論文である。肺腺癌87症例、肺扁平上皮癌65例の切除標本を用いてSPARC発現と予後との関連を検討したところ肺腺癌では腫瘍組織内のSPARC発現は予後との関連は無かったものの、扁平上皮癌において、腫瘍組織内のSPARC発現と予後の関連性が示唆された。このことは肺扁平上皮癌においてSPARCの間質での反応性が予後因子として重要であることを初めて示した論文である。

本論文は肺癌症例においてSPARCを対象とした新たな治療戦略に繋がる可能性を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

SPARC発現の測定方法、組織型による間質量の違い、予後に関与する因子について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Mitigation of tight junction protein dysfunction in lung microvascular endothelial cells with pitavastatin (肺微少血管内皮細胞タイトジャンクションの機能障害に対するピタバスタチンの改善効果) (鈴木利央 他9名と共著) Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, 38号(2016):p27-35
- 2) Impact of the genetic variants of GLCCI on clinical features of asthmatic patients (喘息患者の臨床像におけるGLCCI遺伝子多型の影響) (千葉真士 他10名と共著) The Clinical Respiratory Journal (2017):p1-8