

論文の内容の要旨

論文題目 Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer—
pathological analysis

和訳 特発性肺線維症と肺癌—病理学的解析

指導教官 深山 正久 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 15 年 4 月入学

医学博士課程

病因病理学専攻

氏名 李治平 (リ チ ヘイ)

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF, 病理組織学的に usual interstitial pneumonia; UIP)は特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia; IIP)の中で最も頻度の高い病型である。IPF は年余の経過で出現してくる乾性咳、労作時呼吸困難を自覚症状とする。IPF はそれ自体予後不良な疾患であるとともに、高頻度に肺癌を合併することが知られている。Hubbard らによれば、IPF における肺癌発生の相対リスクは非 IPF 対照群と比べたとき、7.31 とされている。しかしながら、IPF における肺癌発生のメカニズムは未だ明らかにされていない。そのメカニズムを解明する為、本研究では以下三項のごとく、サイトカインに関する遺伝子多型、Aldo-keto reductase 1B10 (AKR1B10)を中心とした分子生物学的な変異、血管新生に着目した病理組織学的な変化の点より IPF での肺癌発生を検証した。

(1) 特発性肺線維症における肺癌発生と各種サイトカイン遺伝子多型

対象とした遺伝子は Transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-10 (IL-10) である。これら遺伝子の特定の genotype は IPF ないし肺癌、あるいはその双方の発生と関連しているが、IPF における肺癌発生との関連は現在まで検証されていない。今回の検討では肺癌合併及び非合併の IPF 症例それぞれ 9、21 名、健康成人対照群 103 名の末梢血から抽出した DNA を用いて TGF- β_1 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 の遺伝子多型について検討した (TGF- β_1 codon 10、TGF- β_1 codon 25、TNF- α -308、TNF- α -238、IL-1 β -511、IL-1 β +3953、IL-10-1082、IL-10-819、IL-10-592)。その結果、TGF- β_1 codon 25 Arg/Pro が IPF 患者における肺癌発生の危険因子であることが判明した。TGF- β_1 codon 25 Arg/Pro は TGF- β_1 産生非亢進型の genotype とされる。したがって、TGF- β_1 が IPF における肺癌発生に抑制的に作用している可能性が示唆された。

(2) 特発性肺線維症扁平上皮化生部における Aldo-keto reductase1B10 (AKR1B10) の発現

Aldo-keto reductase 1B10 (AKR1B10) が属する aldo-keto reductase superfamily は、芳香族および脂肪族のアルデヒドの還元反応に関与する。また、AKR1B10 は β カロテンよりのレチノイン酸生成に対し、抑制的に作用するとされる。この AKR1B10 は肺扁平上皮癌や、喫煙者の肺腺癌などで発現が亢進しており、肺癌発生、なかでも喫煙者の肺癌発生への関与が指摘されている。一方、肺癌合併及び非合併の IPF 蜂窩肺における化生上皮の比較検討より、扁平上皮化生が IPF における肺癌発生と相関することが報告されている。そこで、今回、IPF 肺の扁平上皮化生に注目し、AKR1B10 の免疫組織化学的検討を施行した

(対象は肺癌合併 IPF13 例、肺癌非合併 IPF13 例)。結果は以下のごとくである。すなわち、(a) AKR1B10 発現は IPF 肺において扁平上皮化生部に限局する。(b) 肺癌合併 IPF では肺癌非合併 IPF より扁平上皮化生での AKR1B10 発現が有意に高頻度であり、強度である。(c) 非喫煙者 IPF より喫煙者 IPF では扁平上皮化生での AKR1B10 発現は有意に高頻度である。さらに、AKR1B10 陽性の扁平上皮化生部は陰性の扁平上皮化生部に比べ、Ki-67 labeling index、すなわち増殖細胞率は有意に高いことが観察された。これらの結果より、IPF における扁平上皮化生の発生および肺癌の合併に AKR1B10 が関与することが示された。AKR1B10 発現はおそらく喫煙により誘導され、また、AKR1B10 によりレチノイン酸生成が抑制されることが扁平上皮化生の発生につながるものと考えられる、また、AKR1B10 発現は細胞増殖率の亢進に関与し、癌発生に促進的に作用するものと考えられた。

(3) 特発性肺線維症蜂巢肺における血管新生と発癌

血管新生と癌の関連については、生物学的、臨床病理学的側面から広範に研究されており、血管新生の抑制は癌治療の標的ともなっている。一方、いわゆる高発癌状態の背景組織における血管新生の状態や、その癌発生における意義については未だ不明な点が多い。今回、Factor VIII 関連抗原の免疫組織化学染色を用いて、肺癌発生の背景となる IPF 蜂巢肺の微小血管密度 (Microvessel Density : MVD) を組織計測手法により、比較検討した(対象は肺癌合併 IPF13 例、肺癌非合併 IPF13 例)。その結果、肺癌合併 IPF は肺癌非合併 IPF より蜂窩肺での MVD は有意に高いことが示された。なお、肺癌合併 IPF 蜂巢肺では癌からの距離は MVD に影響しない。このことから、IPF 蜂巢肺における血管新生の亢進が肺癌発生に寄与する可能性が示された。一方、喫煙は IPF においても発癌の危険因子であり、また、喫煙は中枢気管支の血管新生を誘導するものとされている。しかし、今回の検討では喫煙者では非喫煙者に比べ、IPF 蜂巢肺における MVD は低かった。したがって、

血管新生に関しては、中枢気管支と肺末梢部である蜂窩肺とでは喫煙に対する組織反応が異なるものと考えられた。さらに、喫煙者群と非喫煙者群を分けたとき、いずれの群でも肺癌合併 IPF では肺癌非合併 IPF より蜂窩肺における MVD は高く、肺癌合併 IPF 蜂窩肺の MVD が高い原因として、喫煙以外の因子を考慮する必要があるものと考えられた。

以上の検討により、(1) TGF- β_1 遺伝子多型、(2) AKR1B10 の扁平上皮化生における発現亢進、および(3) IPF 蜂窩肺における MVD の増加が IPF における肺癌発生に関与することが示された。このうち TGF- β_1 遺伝子多型や AKR1B10 の扁平上皮化生における発現については、血液スクリーニングや細胞診標本の免疫組織化学などにより、IPF 患者での肺癌発生の危険群の特定や早期発見に応用可能な知見であると考えられる。一方、MVD 増加に関し、TGF- β_1 遺伝子多型が関与することも考えられるなど、今回検討した事項は IPF における肺癌発生において、複合的、協調的に作用している可能性がある。本学位論文の内容は、IPF における肺癌発生をテーマとし、いわゆる高発癌状態からの癌発生に対し、遺伝子多型や背景病変の血管新生など、新たな側面から加えた検討の成果であり、その内容は方法論としても今後の高発癌状態研究に寄与するものと考えられる。