

審査の結果の要旨

氏名 李 治 平

本研究では特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF; 病理組織学的に usual interstitial pneumonia, UIP)における肺癌発生のメカニズムを解明する為、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解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 肺癌合併、非合併の IPF 症例、及び健康成人対象群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 4 遺伝子 9 領域の遺伝子多型を検討し、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を見出した。TGF- β_1 codon 25 Arg/Pro は TGF- β_1 産生非亢進型の genotype とされており、TGF- β_1 が IPF における肺癌発生の抑制的に作用している可能性が示唆される。

2. 肺癌合併、非合併 IPF 症例の免疫組織化学的検討により、(a)AKR1B10 発現は扁平上皮化生部に限局すること、(b)肺癌合併例では非合併例より AKR1B10 発現が有意に強く、高頻度であること(c)非喫煙者 IPF より喫煙者 IPF では AKR1B10 発現は有意に高頻度であること(d)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、すなわち細胞増殖率が有意に高いことを見出している。これらは、AKR1B10 の発現が IPF における扁平上皮化生の発生、肺癌の合併、細胞増殖率の亢進に関与することを示し、AKR1B10 が癌発生に促進的に作用することを示唆している。

3. 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、肺癌合併 IPF は非合併 IPF より蜂巢肺での MVD が有意に高いことを示している。肺癌合併 IPF 蜂巢肺では癌からの距離は MVD に影響せず、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を示唆している。中枢気管支では喫煙は血管新生を誘導するとされて

いるが、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 は低く、中枢気管支と肺末梢部の蜂窩肺とでは喫煙に対する組織反応が異なることが示唆された。

以上、本論文は IPF に於いて、TGF- β の遺伝子多型、扁平上皮化生部分にみられる AKR1B10 の発現、血管新生密度が、肺癌の発生と関わることを明らかにした。TGF- β の遺伝子多型と AKR1B10 の発現は、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ろう。また、TGF- β_1 遺伝子多型が MVD 増加に関与する可能性も考えられ、これらの事象が 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。本論文は、いわゆる高発癌状態からの癌発生に対し新たな側面から検討を試みたものであり、IPF における肺癌の発生機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。