

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
茨木 利彦	主査 教授 宮 崎 瑞 夫 副査 教授 勝 間 田 敬 弘 副査 教授 樋 林 勇 副査 教授 北 浦 泰 副査 教授 花 房 俊 昭
主論文題名 The relationship of tryptase- and chymase-positive mast cells to angiogenesis in stage I non-small cell lung cancer (I期非小細胞肺癌におけるトリプターゼ、キマーゼ陽性肥満細胞と血管新生の関連)	
学位論文内容の要旨	
<p><b>【研究の目的】</b>            肥満細胞が、肺癌をはじめとするヒト癌の周囲に発現することはこれまでに報告されているがその機能的意義はなお不明である。肥満細胞には、セリンプロテアーゼであるキマーゼを合成貯留し、これを放出する働きがある。キマーゼはヒトにおいては Angiotensin I (AI) から Angiotensin II (A II) を産生する angiotensin converting enzyme (ACE) 様の酵素として知られており、A II の産生を介して血管新生促進に関与している可能性が高い。癌組織の発育進展には血管新生が不可欠であり、ヒト肺癌においてもキマーゼが血管新生を介して肺癌の進展に関与する可能性が考えられる。本研究はヒト肺癌におけるトリプターゼ陽性肥満細胞 (MCt)、キマーゼ陽性肥満細胞 (MCtc) と微小血管の組織学的検討により、I期非小細胞肺癌における肥満細胞の血管新生における役割を検討した。</p> <p><b>【対象と方法】</b>            肺葉切除術を施行した I 期非小細胞肺癌患者 45 例の標本を対象とした。MCt は抗ヒトトリプターゼ抗体、MCtc は抗ヒトキマーゼ抗体、微小血管は抗ヒト CD34 抗体を用い免疫組織化学染色を行った。細胞数、微小血管数 (MVC) の評価は組織切片を壊死部を除いた癌中心部、癌境界部、正常部の3領域に分け、各領域で hot spot 法を用い細胞数を算出した。</p> <p><b>【結果】</b>            MCt の分布の密度は癌中心部 (<math>22.8 \pm 12.3</math> 個/1 視野) 及び癌境界部 (<math>28.6 \pm 11.9</math> 個/1 視野) が正常部 (<math>8.1 \pm 3.86</math> 個/1 視野) に比べ有意に密であり、また癌境界部は癌中心部より有意に細胞数が多かった。            MCtc の分布の密度は、癌中心部 (<math>6.2 \pm 6.30</math> 個/1 視野)、癌境界部 (<math>12.4 \pm 6.73</math> 個/1 視野) が正常部 (<math>1.33 \pm 1.90</math> 個/1 視野) に比べ有意に密であり、また癌境界部は癌中心部より有意に細胞数が多かった。            MVC の分布は、癌境界部 (<math>35.0 \pm 26.6</math> 個/1 視野) が癌中心部 (<math>14.7 \pm 12.1</math> 個/1 視野) より有意に密であった。            MVC の hot spot と MCt、MCtc の hot spot とは局在性においてほぼ一致した。MVC との相関性は MCtc の方が MCt よりも大であった。</p>	

## 【考察】

肺癌は近年の診断、治療法の進歩にもかかわらず、予後不良の疾患である。肺癌の間質において肥満細胞数と血管新生が相関することは報告されていたがその理由は不明であり、血管新生の促進において肥満細胞が分泌するトリプターゼ、キマーゼに着目した研究はこれまでなされていなかった。本研究の結果から、非小細胞肺癌において、肥満細胞と血管新生との関連性が示され、特に MCtc と MVC との相関が示された。

組織における AII 産生機構において、キマーゼが AI を AII へと変換する酵素として重要な役割を果たしている。このキマーゼは肥満細胞に由来しており、その機能は肥満細胞の発現に依存している。キマーゼが産生する AII は、vascular endothelial growth factor(VEGF)を介して強い血管新生作用を発現すると共に、キマーゼは matrix-metalloproteinase(MMP)を活性化することも最近報告されている。活性化された MMP も重要な血管新生促進因子の一つである。MCtc と血管新生の有意な正相関を認めたことから、肥満細胞はキマーゼを介して血管新生を促進することにより本病態の進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	茨木 利彦
論文審査担当者		主 査 教授 宮 崎 瑞 夫 副 査 教授 勝 間 田 敬 弘 副 査 教授 樋 林 勇 副 査 教授 北 浦 泰 副 査 教授 花 房 俊 昭	
主論文題名 The relationship of tryptase- and chymase-positive mast cells to angiogenesis in stage I non-small cell lung cancer ( I 期非小細胞肺癌におけるトリプターゼ、キマーゼ陽性肥満細胞と血管新生の関連)			
論 文 審 査 結 果 の 要 旨			
<p>本研究はヒト肺癌組織に集積する肥満細胞に着目し、肥満細胞から放出されるセリンプロテアーゼであるキマーゼと血管新生の関連性を示している。</p> <p>キマーゼはアンジオテンシン I からアンジオテンシン II を産生するアンジオテンシン変換酵素様の酵素として知られており、アンジオテンシン II の産生を介して組織のリモデリング、血管新生促進等に関与する。ヒト肺癌組織における肥満細胞由来のキマーゼはアンジオテンシン II の産生を介して VEGF を発現させ血管新生を促進させることが考えられる。</p> <p>これまで、肥満細胞と肺癌の進展に関する報告は散見されたが、その機序を示すものはなかった。本研究では、キマーゼに着目し、肺癌組織の免疫染色により、部位別にトリプターゼ、キマーゼ陽性肥満細胞と微小血管密度が調べられている。トリプターゼ、キマーゼ陽性肥満細胞と微小血管密度は有意に相関し、特にキマーゼ陽性肥満細胞と微小血管密度との相関の強さが示された。本研究により、はじめて肺癌の進展において肥満細胞由来のキマーゼが血管新生を促している可能性が示された。</p> <p>肺癌は予後不良の疾患であり、死亡率は現在も増加し続けている。外科療法、化学療法、放射線療法の集学的治療にても満足できる成績は得ることができない。肺癌の進展制御の手段として血管新生阻害薬や MMP 阻害薬は現在治験段階であるが、本実験においてキマーゼが血管新生を促す可能性が示されたことは将来的にキマーゼ阻害薬の臨床応用に期待を抱かせる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 28(4): 617-621, 2005</p>			