

肺腺癌 癌間質線維芽細胞による Carbonic Anhydrase IX 発現の意義

中尾 将之^{1,2}, 石井 源一郎¹

菱田 智之², 吉田 純司², 西村 光世²

永井 完治², 落合 淳志¹

国立がん研究センター 東病院

臨床開発センター 臨床腫瘍病理部¹

呼吸器腫瘍科 呼吸器外科²

Carbonic Anhydrase (CA) IX とは

低酸素刺激によって発現が誘導される膜貫通型タンパクである。
低酸素環境における細胞内アシドーシスを是正し、細胞死を回避することに寄与している。
一部の正常細胞のほか、複数の癌種においてその発現が認められ、癌の悪性度との関連が報告されている。

癌間質線維芽細胞 とは

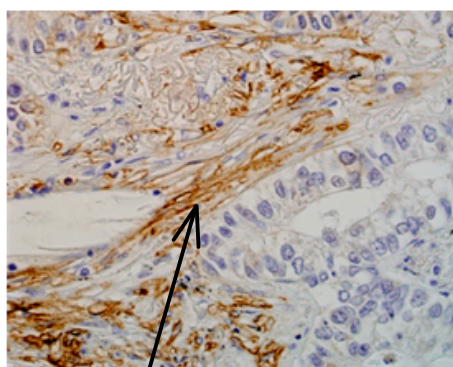
Cancer-Associated Fibroblasts; CAFs

癌間質細胞の一つで、癌周囲の線維芽細胞が分化したもの。マクロファージやリンパ球などその他の癌間質細胞と共に癌細胞の進展に影響を与える微小環境を形成し、癌組織の生存・成長に寄与していると考えられている。

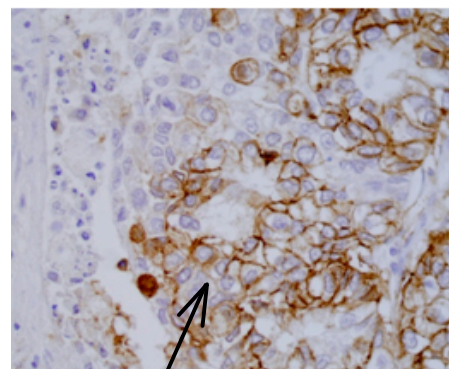
本研究の動機

これまで、癌の悪性度の評価は主に癌細胞の生物像をその対象としてきた。
しかし、我々は 癌細胞を周囲から支えている
CAFs の生物像も、癌の悪性度の評価に重要であると考えている。

免疫染色により、肺腺癌における CA IX 発現を同定。



CA IX陽性 CAFs



CA IX陽性 癌細胞

Cancer. 2009 Jun 15;115(12):2732-43

より

肺腺癌 完全切除158症例を対象に以下の検討をおこなった。

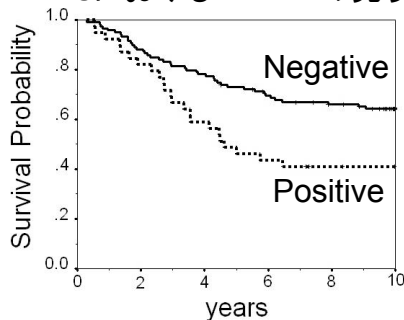
結果 I CAFsにおけるCA IXの発現と病理学的因子との関係

	Cases (%)	CAFsにおけるCA IXの発現		p value
		Positive	Negative	
All cases	158 (100)	39 (24.7)	119 (75.3)	
Variables	Cases (%)	CAFsにおけるCA IXの発現		p value
		Positive	Negative	
T分類 (pT)				
T1	78 (49.4)	10 (12.8)	68 (87.2)	0.001
T2, 3, 4	80 (50.6)	29 (36.3)	51 (63.7)	
N分類 (pN)				
N0	113 (71.5)	18 (15.9)	95 (84.1)	<0.001
N1, 2	45 (28.5)	21 (46.7)	24 (53.3)	

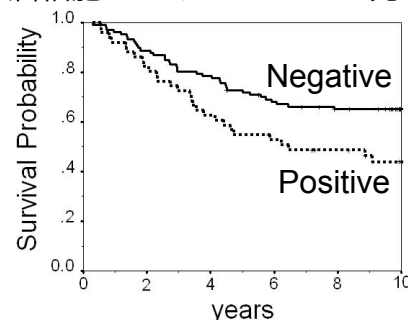
※ 同様に 血管浸潤(v), リンパ管侵襲(ly), 胸膜浸潤(p)の各因子とも有意に相関。

結果 II CA IXの発現と生存率 (overall survival) との関係

CAFsにおける CA IX の発現



癌細胞における CA IX の発現



Prognostic factor	Cases	5-year survival (%)	p value
CAFsにおける CA IX の発現	Positive	39	48.7
	Negative	119	73.1
癌細胞における CA IX の発現	Positive	40	54.9
	Negative	118	72.9

結果 III CA IX発現におけるCAFsと癌細胞の重要度の比較

Prognostic factor	Cases	Hazard ratio	95% CI	p value
CA IX の発現				
CAFs				
Positive	39	1.797	1.053-3.066	0.031
Negative	119	1.0		
癌細胞				
Positive	40	1.561	0.915-2.661	0.102
Negative	118	1.0		

肺腺癌において、CAFsにおけるCA IXの発現は癌の悪性度、予後と有意に相関し、癌細胞における発現よりも強力な予後因子であった。肺腺癌の微小環境を理解するためには癌細胞のみではなく、癌間質細胞の一つであるCAFsの生物学的特徴にも着目する必要がある。