

# 論文内容要旨

Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  modulates interstitial  
pneumonia-mediated lung cancer progression

(低酸素誘導因子 1 $\alpha$  は間質性肺炎を介した肺がんの  
進行を調節する)

Journal of Translational Medicine, 21(1):857, 2023

主指導教員：服部 登 教授  
(医系科学研究科 分子内科学)  
副指導教員：有廣 光司 教授  
(広島大学病院 病理診断学)  
副指導教員：藤高 一慶 講師  
(医系科学研究科 分子内科学)

下地 清史

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 1. 背景

特発性間質性肺炎の中で最も多くの割合を占める特発性肺線維症の患者は、健康な人よりも肺がん発生率が約 5 倍高く、特発性間質性肺炎患者の約 10%が最終的に肺がんを発症すると報告されている。また別の報告では特発性肺線維症患者の約 40%が肺がんを併発し、そのうち約 1/3 が進行がんであったとされている。肺がん治療としての手術・放射線療法・化学療法のいずれもが間質性肺炎急性増悪のリスクを有するため、種々の治療が進歩した現在においても間質性肺炎合併肺がんの治療は制限されたままである。本研究では間質性肺炎と肺がんの病態生理学的な関連を検討し、新たな治療薬を探索することを目的とした。

## 2. 方法

ブレオマイシン誘導線維症肺に肺がん細胞を同所移植することで、間質性肺炎合併肺がんマウスモデルを新規に開発した。同モデルにおける腫瘍の進行、肺線維化、RNA 発現、サイトカイン、腫瘍微小環境の変化を調べ、治療薬を検討した。さらに、当院における間質性肺炎合併肺がん患者の臨床データおよび切除肺サンプルを解析することにより、今回の動物実験結果をヒトにおいて検証することとした。

## 3. 結果

新たに開発した間質性肺炎合併肺がんモデルでは、非合併肺がんモデルに比して腫瘍増殖の促進が観察された。摘出した腫瘍を用いた RNA シーケンスの結果からは、HIF-1 シグナル伝達経路のアップレギュレーションが注目された。これらの動物モデルで得られた結果は、間質性肺炎合併肺がん患者の臨床データと切除肺サンプルの解析結果と一致した。次に HIF-1 阻害薬の代替薬としてアスコルビン酸に注目して検討を行った。アスコルビン酸は間質性肺炎合併肺がんモデルの HIF-1 シグナル伝達経路のダウンレギュレーションに成功し、HIF-1 阻害薬と同等に腫瘍の進行および線維化の抑制を実現した。さらに、間質性肺炎合併肺がんモデルにおける腫瘍微小環境について検討したところ、非合併肺がんモデルに比して、腫瘍関連マクロファージやがん関連筋線維芽細胞、細胞障害性 T リンパ球/制御性 T 細胞バランスの上昇を示し、これらはアスコルビン酸の投与により減少した。腫瘍の HIF-1 $\alpha$  レベルと腫瘍微小環境の変化には有意な相関が認められた。

## 4. 考察

本研究においては間質性肺炎が肺がんと腫瘍微小環境に与える影響を調査するため、我々は新規に間質性肺炎合併肺がんマウスモデルを開発した。その結果、間質性肺炎合併肺がんモデルでは急速な腫瘍増殖と転移が観察された。これは間質性肺炎合併肺がん患者における早期の術後再発と短い全生存期間といった臨床データとも一致していた。また間質性肺炎合併肺がんモデルでは肺線維化領域に転移巣を形成しており、過去の臨床研究における報告とも一致していた。そのため、間質性肺炎合併肺がんモデルはヒト間質性肺炎合併肺がんの病態を適切に模倣していると考えられた。さらに RNA シ

一ケンスにより、間質性肺炎合併肺癌モデルでは免疫系の変化、細胞間接着の低下、HIF-1 シグナル伝達経路の活性化を確認した。特に HIF-1 $\alpha$  は肺癌と間質性肺炎の両方に関連しており、間質性肺炎による肺癌の進行と腫瘍微小環境の変化において重要な役割を果たしていることが示された。そのため HIF-1 阻害薬が間質性肺炎合併肺癌モデルに対する治療として検討されたが、実地臨床においては心血管系への影響が懸念されているため、その代替薬として HIF-1 $\alpha$  の分解を促進するアスコルビン酸に注目した。アスコルビン酸は HIF-1 $\alpha$  の上昇を抑制し、HIF-1 阻害薬と同程度に肺癌と肺線維症の進行を抑制した。また、腫瘍微小環境の不均衡を修正するとともに副作用の発現も認めなかった。本研究の限界として、サンプル収集上の問題からヒトにおける HIF-1 $\alpha$  発現の統計学的解析や腫瘍微小環境の解析が行われていないことと、ヒトコホートが後ろ向きでサンプルサイズが小さいことがあげられる。今後はより多くの患者を対象とした前向き研究が望まれる。総じて、間質性肺炎合併肺癌において HIF-1 シグナル伝達経路は重要であり、進行を抑制するための治療標的となりうることを示した点で本研究は重要である。