

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	下地 清史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	武島 幸男	印
審査委員	教授	岡田 守人	
審査委員	准教授	大下 慎一郎	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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 倍高いと報告されている。また後方視的な観察研究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 が定期的な画像フォローアップにも関わらず進行がんであったとも報告されている。これらの結果は間質性肺炎合併肺がんが非合併肺がんと比較して腫瘍が急速に進展する可能性を示唆するものである。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大きな制限を受けている。本研究では、間質性肺炎合併肺がんへの新たな治療戦略を探索することを目的として、間質性肺炎の存在が肺がんの進展にどのような病態生理学的な影響を与えるのかについての検討が行われた。</p> <p>手法として、まず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が新規に開発された。同モデルを用いて、腫瘍の進展、肺線維化、RNA 発現、サイトカイン、腫瘍微小環境の変化について間質性肺炎非合併モデルとの比較調査が行われた。これらの結果を基に、候補となる治療薬について検討されるとともに、広島大学病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用いてヒト検体における解析も行われた。</p> <p>新規に開発され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が促進していることが観察された。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確認された。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が行われた。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展のみならず線維化の進行も抑制した。さらに、腫瘍微小環境の検討においては、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、腫瘍関連マクロファージやがん関連筋線維芽細胞の増加、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いずれも低下した。また、腫瘍の HIF-1<math>\alpha</math> 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。</p> <p>本研究では、新規に開発された間質性肺炎合併肺がんマウスモデルを用いて、間質性肺炎の存在が肺がんの進展とその腫瘍微小環境に与える影響を調査しえた点が画期的であったといえる。間質性肺炎合併肺がんモデルでは急速な腫瘍増殖と多数の転移形成が観察され、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生存期間といった臨</p>			

床経過を裏付けるものであろう。また間質性肺炎合併肺癌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。これらの結果は、間質性肺炎合併肺癌モデルがヒト間質性肺炎合併肺癌の病態を適切に模倣している可能性を強く示唆するものである。さらに RNA シーケンスにより、間質性肺炎合併肺癌モデルではがん免疫系の変化、細胞間接着の低下、HIF-1 シグナル伝達経路の活性化が確認された。間質性肺炎合併肺癌モデルに対する治療薬候補として HIF-1 阻害薬が挙げられたが、臨床現場で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が注目された。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の進展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ことから、間質性肺炎合併肺癌への有力な治療薬候補となりうる可能性が示唆された。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、サンプルサイズが小さいコホートでの後ろ向き解析であることが挙げられ、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、HIF-1 シグナル伝達経路が間質性肺炎合併肺癌における腫瘍増殖ならびに転移形成の鍵となる因子であり、それらを抑制するための治療標的となりうることを示した点において本研究は重要である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が下地清史に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。