

学 位 論 文 要 旨

研究題目

The Clinical Significance of Cancer Stem Cell Markers ALDH1A1 and CD133
in Lung Adenocarcinoma

(肺腺癌における癌幹細胞マーカー アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH1A1)
および CD133 の臨床的意義)

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学専攻 分子再生医学系

細胞遺伝子治療学 (指導教授 後藤 章暢)

氏 名 宮田 剛彰

【背景・目的】近年、アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH1A1) 及び CD133 は肺癌の癌幹細胞マーカーであることが指摘されている。本研究では、肺腺癌において ALDH1A1 及び CD133 の発現と、臨床病理学的因子を検討し、ALDH1A1 及び CD133 の臨床的意義の解析を行った。

【方法】92 例の肺腺癌の手術検体に ALDH1A1 及び CD133 の免疫組織学的染色を行った。それぞれの発現と臨床病理学的因子[手術時年齢、性別、喫煙歴、病理病期、全生存期間 (Overall survival: OS)、無再発生存期間 (disease-free interval: DFI)]について検定を行った。

【結果】15 例の腫瘍関連死及び 17 例の再発を認めた。ALDH1A1 発現は CD133 発現、臨床病理学的因子とは有意な関連性が認められず、OS 及び DFI に有意な差は認められなかった (OS: $p=0.1529$, DFI: $p=0.3156$)。臨床病理学的因子との検討では、病理病期 II-IV 期における CD133 発現高値群の割合は病理病期 I 期と比較して、有意に高率であった ($p=0.004$)。また、CD133 発現高値群は低値群より OS 及び DFI ともに有意に短縮していた (OS: $p<0.0001$, DFI: $p<0.0001$)。ALDH1A1、CD133、病理病期を含む多変量解析では、ALDH1A1 発現は、OS、DFI において有意な差が認められなかった (OS: $p=0.8077$, DFI: $p=0.7652$) が、CD133 発現高値群は OS、DFI において独立した予後不良因子であった (OS: $p<0.0001$, hazard ratio =20.0, DFI: $p<0.0001$, hazard ratio =13.6)。ALDH1A1 発現陰性かつ CD133 発現低値群 (ALDH1A1-/CD133-) はその他のグループより有意に生命予後が良好で、再発しにくかった (OS: $p<0.0001$, DFI: $p<0.0001$)。対照的に、ALDH1A1+/CD133+ は、他のグループより有意に生命予後が不良傾向にあり、再発しやすかった (OS: $p=0.0096$, DFI: $p=0.0345$)。また、ALDH1A1+/CD133- とその他のグループでは OS $p=0.9627$, DFI=0.7908 と有意差はなく、ALDH1A1-/CD133+ では OS: $p<0.0001$, DFI: $p<0.0001$ で生命予後が不良で再発しやすかった。ALDH1A1-/CD133-、病理病期を含む多変量解析では、ALDH1A1-/CD133- は OS、DFI において独立した予後良好因子であった (OS: $p=0.0004$, hazard ratio =16.1, DFI: $p=0.0007$, hazard ratio=9.5)。

【考察】 OS 及び DFI の検定では、ALDH1A1 単独では予後推定因子とは言えなかったが、CD133 は OS、DFI の検定でいずれも予後不良であり、多変量解析でも病理病期に勝る予後不良因子であった。ここで CD133 のみが予後不良を規定していた場合、ALDH1A1 発現陽性、陰性及び CD133 発現高値群、低値群の 4 群間の組み合わせでは、単に CD133 が含まれる群のみで OS 及び DFI の有意差が出るべきであるが、ALDH1A1-/CD133-とその他のグループでは OS: $p<0.0001$ 、DFI: $p<0.0001$ と、ALDH1A1-/CD133-は予後良好の結果となり、ALDH1A1+/CD133-とその他のグループでは OS $p=0.9627$ 、DFI=0.7908 と有意差なしの結果であった。また、ALDH1A1 と CD133 には明らかな関連性は認められなかった($p=0.4886$) が、多変量解析では ALDH1A1-/CD133-は病理病期よりも独立した予後良好因子となった。このことは、ALDH1A1 は CD133 とは直接的な関連性はないものの、CD133 単独で規定される予後とは別に予後因子になり得る可能性を示唆している。ALDH1A1 の適切なカットオフ値を選定できれば、ALDH1A1 も CD133 ほどではないが、予後不良因子と証明できるのではないかと考える。そこで ALDH1A1 と CD133 の機能の報告を鑑みると、細胞表面タンパク質である CD133 発現率は腫瘍内の癌幹細胞の占める割合を反映し、さらにその CD133 陽性細胞(癌幹細胞)の活動性(viability)の反映を、細胞内の代謝酵素である ALDH1A1 発現としてみている可能性が示唆された。肺腺癌において癌幹細胞の活動性を評価するためには、ALDH1A1 及び CD133 発現の双方を同時に評価することが重要と考えられた。