

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	山下 直樹
論文担当者	主 査 木島 貴志
	副 査 長谷川 誠紀
	副 査 竹島 泰弘
学位論文名	Triple-negative expression (ALDH1A1-/CD133-/mutant p53-) cases in lung adenocarcinoma had a good prognosis (肺腺癌におけるトリプルネガティブ(ALDH1A1-/CD133-/変異型 p53-)症例は予後良好)
論文審査の結果の要旨 がん幹細胞(CSCs: Cancer stem cells)は、高い自己複製能や抗がん剤耐性故、悪性度や予後不良の原因となっている。非小細胞肺癌(NSCLC)における CSC マーカーとしてアセトアルデヒド脱水素酵素(Aldehyde dehydrogenase 1A1: ALDH1A1), CD133, CD44 などが知られており、申請者の教室では、CD133 や ALDH1A1 が早期肺腺癌患者の術後予後に関連することを報告してきた。一方、がん抑制遺伝子である変異型 p53 は他癌腫と同様肺腺癌でも頻繁に検出されるが、肺腺癌における両者の関連性を検討した報告はほとんどない。 申請者は、根治手術を受けた肺腺癌患者 286 名を対象に、切除組織の ALDH1A1, CD133, 変異型 p53 の発現と臨床的背景との関連を調べた。統計学的評価は StatView ソフトを用いて解析し、生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。 解析対象となった 194 名(67.8%)において、全生存期間(OS)または術後無病期間(DFI)は、高齢(≥ 75 歳), 男性, 現喫煙者, CEA 高値, 部分切除, 病期進行で有意に短かった($p<0.05$)が、各パラメーターと ALDH1A1, CD133, 変異型 p53 間に関連性は認めなかった。 ALDH1A1 陽性群(23.7%, $n=46$)の OS および CD133 陽性群(26.3%, $n=51$)の DFI は陰性群に比べ有意に短かった($p<0.05$)が、変異型 p53 の有無は OS や DFI と関連しなかった。また、CSCs マーカーの ALDH1A1 と CD133 の両方が陰性のダブルネガティブ群は、他の群と比較して DFI が有意に延長していた($p<0.0049$)。さらに、変異型 p53 も陰性のトリプルネガティブ群では、OS($p=0.0009$), DFI($p=0.0013$)ともに他の群より有意に延長していた。 以上の結果から、変異型 p53 の発現は肺腺癌における CSC マーカーの発現と CSC 活性を促進する可能性があること、CSC マーカーと変異型 p53 を合わせて評価することで早期肺腺癌の術後予後予測や術後補助化学療法の必要性の判断ができる可能性があること、さらには治療戦略における有効なターゲットとなる可能性があることが示唆された。 本研究の内容は肺腺癌の病態の理解と実臨床における治療戦略の方向性を示す点で有意義であり、学位授与に値するものと判断した。	