

学位論文要旨

研究題目

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)

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

遺伝子細胞治療 学 (指導教授 後藤 章暢)

氏名 山下 直樹

原発性肺癌は、化学療法で治療できる早期段階でも再発率が 80%と高く、がん関連死のほぼ 4 分の 1 が肺癌によるものとされている。化学放射線療法、分子標的治療、免疫療法が進歩してもなお 5 年生存率は低く (7~20%)、再発率も 30~50%と高いままである。これらのことから、がんの再発・転移や化学・放射線治療への耐性を克服するための新たな治療戦略が求められている。

がん幹細胞(CSCs: Cancer stem cells)は、がん細胞全体の中で極めて稀な集団であり、高い腫瘍増殖性を示す。主な CSCs の特性は以下の通りである。(a) 同じ幹細胞の特徴を持つ娘細胞を生み出す自己複製能力、(b) 様々ながん細胞株に分化し、細胞増殖と腫瘍全体の生存を促す能力、(c) 拡大して非 CSC 株を作り、新しい腫瘍を形成する高い腫瘍形成能である。様々な研究から、原発性肺癌における CSC 表現型の存在を支持しており、ALDH1A1、CD133、CD44 などが CSC マーカーとして挙げられている。

我々は以前、CD133 が陰性の I+II 期肺腺癌患者の無病生存期間 が有意に良好であることを報告した。このように、CSCs と肺腺癌の間には確かに密接な相関がある。

TP53 は、腫瘍抑制遺伝子のひとつで、遺伝子転写、細胞分裂、DNA 修復においていくつかの機能を有している。逆に、TP53 遺伝子変異はヒトの悪性腫瘍で最も一般的な遺伝子異常であり、原発性肺癌でも頻繁に検出される。実際、外科的に切除可能な非小細胞肺癌 (NSCLC: Non-small cell lung carcinoma) のうち、変異型 p53 を有する症例は予後が著しく悪く、変異型 p53 が独立した予後因子となりうる事が報告されている。

現在までに、CSCs と p53 に関する多くの報告があるが、肺癌における CSCs と p53 の関連性を検討したものはほとんどない。今回我々は、肺腺癌患者の切除標本における局所的な CSC マーカー陽性細胞の発現と予後を精査し、さらに CSC マーカーと変異型 p53 発現との関連を調べた。その結果肺腺癌における CSC マーカー(ALDH1A1, CD133) と変異型 p53 発現が全て陰性例はその他と比べて有意に予後良好であった。これらの機序はまだ不明な点が多いが、このことから肺腺癌に対し、CSC マーカー、変異型 p53 を検索することで今後の治療戦略に役に立つのではないかと考えた。