

学 位 論 文 要 旨

氏 名 日吉 康弘



論 文 題 目

「Prognostic significance of IMMT expression in surgically
-resected lung adenocarcinoma」

(外科的切除された肺腺癌における IMMT 発現の予後的意義)

指 導 教 授 承 認 印

猶木 克彦



「Prognostic significance of IMMT expression in surgically-resected lung adenocarcinoma」

(外科的切除された肺腺癌における IMMT 発現の予後的意義)

氏名 日吉 康弘

【背景と目的】

原発性肺癌は世界中の癌関連死亡の主な原因である。肺癌患者の全体的な 5 年生存率は過去数十年でわずかに改善し、現在では約 15% となっている。非小細胞肺癌は肺癌の約 80% を占め、そのうち約 50% は腺癌である。肺癌の腫瘍形成および生物学のさらなる理解は、肺腺癌における新規の予後因子または治療標的の開発に役立つ可能性がある。共同研究者である佐藤雄一教授はこれまでにランダム免疫法を用いて肺癌関連タンパク質に対するモノクローナル抗体を作成し、その一つである KU-Lu-10 抗体は内膜ミトコンドリアタンパク質 (IMMT) を認識する。ミトコンドリア機能障害は多くの人間の疾病や癌の進行に寄与する。IMMT はミトコンドリアの構造と機能の維持に重要な役割を果たしている。本研究では肺腺癌における IMMT 発現を検査し、臨床病理学的因子および患者の予後との相関を評価した。

【対象と方法】

北里大学病院で 2002 年 1 月から 2005 年 12 月までに完全切除を受けた肺腺癌、連続 176 例を対象に後ろ向きコホート研究 (北里大学医学部倫理委員会承認番号 B16-103) を行った。外科的切除時の年齢、性別、喫煙習慣、組織型、分化度、病理学的 TNM (p-TNM)、病期、リンパ節転移、血管浸潤、リンパ管浸潤、胸膜浸潤、術後化学療法の投与、生存率、および術後生存期間などの臨床的および病理学的特徴を遡及的に調査した。IMMT 抗体を用いた免疫組織化学染色を行い、腫瘍細胞の細胞質染色を陽性とした。細胞染色反応の評価は、免疫反応性スコア (IRS = SI (染色強度) × PP (陽性腫瘍細胞の割合)) に基づいて行い、IRS 値 4 以上を高 IMMT 発現、IRS 値 4 未満を低 IMMT 発現とした。患者の累積生存は Kaplan-Meier 法にて推定し、高 IMMT 発現グループと低 IMMT 発現グループの生存差はログランク検定により有意差を検討した。Cox 比例ハザード回帰モデルにて単変量・多変量解析を行い、IMMT 発現と他の臨床病理学的因子との相互作用を調べ、生存に対する IMMT の独立した予後効果を推定した。

また、肺腺癌細胞株 A549 に IMMT siRNA とネガティブコントロール siRNA をトランスフェクションし 24~72 時間後に細胞増殖を分析した。トランスフェクションの 48 時間後に遊走能と浸潤能を解析した。

【結果】

全症例 176 例中 84 例 (47.4%) で高 IMMT 発現を認めた。高 IMMT 発現は、進行した病期 (ステージ II および III; $P = 0.024$)、大きな腫瘍サイズ ($> 3\text{cm}$; $P = 0.002$)、血管浸潤 ($P < 0.001$) と関連した。年齢、性、喫煙習慣、分化度、リンパ管浸潤、胸膜浸潤、術後化学療法の投与との間に有意な相関は認めなかった。組織学的サブタイプに関しては、IMMT 発現は micropapillary において lepidic ($P = 0.032$)、papillary ($P = 0.025$)、invasive

mucinous (P = 0.024) および acinar (P = 0.060) と比較して高かった。

Kaplan-Meier 法では 5 年生存率は 80% であった。高 IMMT 発現群は低 IMMT 発現群と比較して生存率が低く、5 年生存率は高および低 IMMT 発現群でそれぞれ 72% および 87% であった。さらに micropapillary を除く他の組織型の腺癌においても、高 IMMT 発現群は低 IMMT 発現群よりも生存率が有意に低かった。Cox 比例ハザード回帰モデルの単変量解析では p-TNM ステージ (P < 0.001)、分化度 (P = 0.001)、血管浸潤 (P < 0.001)、リンパ管浸潤 (P < 0.001)、胸膜浸潤 (P < 0.001)、術後化学療法 (P = 0.001)、および IMMT 発現 (P = 0.003) が癌特異的生存率の有意な予測因子であった。多変量解析では高 IMMT 発現が生存率低下の有意な独立した予測因子であった (P = 0.031)。

A549 細胞株において IMMT siRNA 処理は遊走能および浸潤能に影響を及ぼさなかったが、増殖能に関しては 72 時間においてコントロール群と比較し相対的細胞生存率は約 30% まで低下した (P = 0.003)。

【考察】

本研究では、IMMT 発現が肺腺癌切除患者のいくつかの臨床病理学的因子や予後不良と相関し、生存率の独立した予測因子であることを確認した。高 IMMT 発現は、進行した病期、大きな腫瘍サイズ、および血管浸潤に関連していた。これらの結果は IMMT 発現が増殖能と浸潤能の獲得に重要であることを示唆した。病理組織学的に micropapillary は他のサブタイプと比較して、IMMT 発現の有意な増加を示した。micropapillary は頻繁かつ顕著な血管浸潤、高頻度かつ進行したリンパ節転移、予後不良が特徴であり、IMMT はこれらに関与している可能性がある。

完全切除された II 期および IIIA 期の肺腺癌患者の生存率を改善するためシスプラチンをベースとした術後化学療法が推奨されている。本研究では、IMMT 発現が腺癌患者の血管浸潤および予後不良と有意に相関し、また癌細胞の増殖能と関連していた。一方、An らの報告 (J Biol Chem 2012) によると、IMMT は新規ミトコンドリアタンパク質 CHCM1 / CHCHD6 と直接相互作用しミトコンドリアクリステの構造的完全性を協調的に維持し、CHCM1 / CHCHD6 ノックダウンが癌細胞の成長に影響を与え抗癌剤に対する化学感受性を増強したことが示されている。本研究では IMMT とミトコンドリア蛋白質の直接的な関連は検討していないが、An らの報告と本研究から、IMMT タンパク質発現は術後化学療法を受けるべき高リスク患者を層別化する有用なマーカーの可能性はある。

【結論】

本研究により高 IMMT 発現がいくつかの臨床病理学的因子に関連し、その発現が肺腺癌患者の生存率低下の独立した予測因子であることが示された。肺腺癌における IMMT の生物学的機能を明らかにするにはさらなる研究が必要と考えられるが、本研究により IMMT が治療標的となりうる可能性が示唆された。