

学 位 論 文 要 旨

氏 名 楠原 政一郎



論 文 題 目

「Prognostic significance of galectin-3 expression in patients with resected NSCLC treated with platinum-based adjuvant chemotherapy」

(白金製剤で術後補助化学療法を施行された完全切除非小細胞肺癌患者におけるガレクチン・3 発現の予後的意義)

指 導 教 授 承 認 印

酒本 克彦



「Prognostic significance of galectin-3 expression in patients with resected NSCLC
treated with platinum-based adjuvant chemotherapy」

(白金製剤で術後補助化学療法を施行された完全切除非小細胞肺癌患者における
ガレクチン-3 発現の予後的意義)

氏名 楠原 政一郎

【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。肺癌の腫瘍形成および生物学のさらなる理解は肺癌における新規の予後因子や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前教授はこれまでに二次元免疫ブロット法を用いて肺癌患者血清中のシスプラチン感受性に関わる自己抗体の一つとして Galectin-3 (GAL3) を同定した。GAL3 は LGALS3 遺伝子によってコードされるタンパク質であり、癌の発生、進行、および薬剤耐性においてさまざまな役割を果たすと報告されている。本研究では白金製剤による術後補助化学療法 (AC) を受けている完全切除された非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象に、肺癌術後組織検体における GAL3 発現を検査し、臨床病理学的因子及び予後との相関を評価した。

【対象と方法】

北里大学病院で 2003 年 1 月から 2014 年 12 月までに完全切除を受けた病理病期 II ～ IIIA の NSCLC 患者で、AC を受けた連続 111 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 B17-332) を行った。外科切除時の年齢、性別、喫煙習慣、組織型、分化度、病理学的 TNM (p-TNM)、リンパ節転移、血管浸潤、リンパ管浸潤、胸膜浸潤、生存期間、無再発生存期間、術後生存期間などの臨床的・病理学的特徴を調査した。GAL3 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。免疫染色は 0: 染色なし、1: 弱い染色、2: 中程度の染色、3: 強い染色とスコアリングし、そのスコアと GAL3 発現腫瘍細胞割合 (%) を掛け算し、5 つの異なる視野の平均を求め H スコアとした (最大値 300、最小値 0)。H スコア 170 以上を高 GAL3 発現、H スコア 170 未満を低 GAL3 発現とした。累積生存はカプラン・マイヤー法にて推定し、高 GAL3 発現群と低 GAL3 発現群の生存差はログランク検定により検討した。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、GAL3 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 GAL3 の独立した予後効果を推定した。

【結果】

全 111 例中 61 例 (54.9%) で高 GAL3 発現を認めた。高 GAL3 発現は腺癌 ($P < 0.001$) と有意に相関していた。年齢、性別、喫煙習慣、p-TNM、血管浸潤、リンパ管浸潤、胸膜浸潤、AC レジメン、治療サイクル数との有意な相関は認めなかった。カッパ係数を用いて GAL3 発現と、ネスチン ($\kappa = 0.033$)、ABCG2 ($\kappa = 0.054$)、E-カドヘリン ($\kappa = 0.188$)、およびビメンチン ($\kappa = 0.037$) との間に相関関係を調べたが、相関は認めなかった。

カプラン・マイヤー法では 5 年生存率は 71.1% であった。高 GAL3 発現群は低 GAL3 発

現群と比較して無再発生存率および生存率が低く、5年生存率は高および低 GAL3 発現群でそれぞれ 63.9%、80.0%であった。無再発生存の単変量解析では組織型 ($P < 0.001$)、p-TNM ($P = 0.006$)、GAL3 発現 ($P < 0.001$) が有意な予測因子であり、多変量解析では組織型 ($P = 0.019$)、p-TNM ($P = 0.034$)、GAL3 発現 ($P = 0.026$) が有意な予測因子であった。全生存の単変量解析では組織型 ($P = 0.022$)、p-TNM ($P = 0.007$)、GAL3 発現 ($P = 0.018$) が有意な予測因子であったが、多変量解析では p-TNM ($P = 0.026$) のみが有意な予測因子であり、GAL3 発現 ($P = 0.146$) は有意な予測因子ではなかった。

【考察】

ガレクチンファミリーのメンバーは、細胞接着を仲介し、細胞増殖を調節し、アポトーシスを誘発または阻害すると報告されている (J Mol Med 1998)。GAL3 発現は、さまざまな癌腫の予後に影響を及ぼす。GAL3 発現の腫瘍局在による予後への影響は興味深く、Van den Brule らは前立腺癌細胞における GAL3 の細胞質発現が疾患進行の独立した予測因子であることを示した (Int J Cancer 2000)。彼らは、GAL3 が核に存在する場合は抗腫瘍活性に関与しているが、細胞質に発現している場合は腫瘍の進行に有利であると推測した。NSCLC における GAL3 の発現と局在化の予後への影響については議論の余地があるが、Kosacka らは GAL3 発現は腫瘍細胞の細胞質でのみ観察され、臨床病理学的所見とは相関がないことを報告した (J Exp Clin Cancer Res 2011)。

GAL3 発現は EMT または癌幹細胞 (CSC) の状態に関連しているとの報告がある (Oncotarget 2016)。GAL3 過剰発現により、口腔舌扁平上皮癌では細胞増殖能、遊走能、浸潤能が有意に増加し EMT 表現型が誘導された。対照的に siRNA を使用した GAL3 のノックダウンは、細胞増殖能、遊走能、浸潤能を阻害し、EMT 表現型を減少させた。しかし本研究では、GAL3 発現と EMT や CSC マーカーとの間に関連は認めなかった。

本研究では、GAL3 は主に腫瘍細胞の細胞質で発現し、予後不良と関連しており、AC を受けた完全切除された病理病期 II～IIIa の NSCLC 患者での無再発生存において独立した予測因子であることを観察した。GAL3 発現は AC 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 GAL3 発現が臨床病理学的因子に関連し、非小細胞肺癌患者の無再発生存の独立した予測因子であることが示された。非小細胞肺癌における GAL3 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 GAL3 が治療標的となりうる可能性が示唆された。