

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 松本 容子

非小細胞肺癌はしばしば進行期になってから発見され、予後不良の疾患である。EGFR 遺伝子変異阻害薬などの分子標的薬の登場により、従来の殺細胞性抗がん剤による治療に比べて予後は飛躍的に改善したが、特定の遺伝子変異・転座を持たない肺癌患者においては有効な治療法が乏しく、有効な新規治療法の開発、治療標的の検討が重要な課題である。

インテグリンは細胞と細胞外マトリックス間の相互作用を担う膜貫通型タンパクとして幅広い細胞に発現しており、接着能の変化や細胞内シグナルを介して腫瘍進展に関わると考えられている。特定のインテグリンの腫瘍細胞での発現と腫瘍進展の関連が複数の癌種で報告されているが、本研究ではインテグリン $\alpha 2$ (ITGA2) とインテグリン $\alpha 5$ (ITGA5) に着目し、ヒト非小細胞肺癌の臨床検体を用いて遺伝子発現と予後に関連があるか、およびどのように肺癌進展に影響するか調べることを目的とした。

当院における非小細胞肺癌の手術検体を用いて、ITGA2、ITGA5 のリアルタイム PCR による発現測定と非小細胞肺癌の術後再発との関係について評価を行い、ITGA2 高発現例および ITGA5 高発現例で術後再発が多いことを発見した。さらに、TCGA database から得られた RNA sequencing の結果を用いた in silico の解析でも、I 期の症例で ITGA2 高発

現例および ITGA5 高発現例で全生存期間の短縮を認めた。これらの結果から、ITGA2 および ITGA5 は非小細胞肺癌の術後の予後予測マーカーになりうると考えられる。さらに、非小細胞肺癌の臨床検体において、ITGA2 および ITGA5 がともに高発現である群において、片方のみ高発現・ともに低発現群に比較して無再発生存期間の短縮を認めた。臨床検体の ITGA2 発現と ITGA5 発現には相関関係はなく、両者を組み合わせることによって特に予後不良な症例を抽出できる可能性が示唆される。現在、根治的手術後の再発予測因子は病理学的病期で評価されており、分子生物学的なバイオマーカーが発見されることで、術後化学療法を追加する症例を適切に選択できる可能性がある。

続いて、ヒト非小細胞肺癌細胞株を用いて、レンチウイルスベクターにより ITGA2 および ITGA5 強制発現株を作成し、機能解析を行った。結果、ITGA2、ITGA5 強制発現により細胞接着能と遊走能が亢進することが示された。非小細胞肺癌の ITGA2、ITGA5 高発現は細胞接着及び遊走を誘導することで術後再発に関連する可能性が示唆された。

ITGA2 および ITGA5 の腫瘍に関する機序を解明することは、ITGA2 および ITGA5 の発現上昇のある肺癌症例において、新たな治療の開発につながる可能性があると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。