

審査の結果の要旨

氏名 桧山 紀子

本研究は、肺腺癌の新たなバイオマーカーを探索する目的で肺腺癌手術症例の検体を用い、ある種の癌幹細胞マーカーとグルタチオン合成に関連する遺伝子の発現が予後に与える影響について検討し、肺腺癌細胞株においてグルタチオン合成に関連する遺伝子がシスプラチン耐性に与える影響を調べたものであり、以下の結果を得ている。

1. 肺腺癌根治切除症例の腫瘍組織における癌幹細胞マーカー (CD133, ALDH1A1, CD44 all isoform) とグルタチオン合成に関連する遺伝子 (CD44v8-10, xCT, Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit: GCLC) の mRNA 発現量を real time PCR 法により定量し、それぞれの高発現群 (上位 25%) と低発現群 (下位 75%) で患者の予後に差があるかを Kaplan-Meier 法により解析したところ、各遺伝子ともに無再発生存率、全生存率には有意差がなかった。しかし CD133、GCLC については高発現群での再発後生存率が有意に低下していた。この 2 つの遺伝子の発現は、肺腺癌の治療耐性に影響を与えている可能性が示唆された。
2. グルタチオン合成の律速酵素である GCLC と、グルタチオンの原料となるシスチンの細胞内取り込みに関わる xCT および CD44v8-10 について、肺腺癌細胞株 H358 を用いて各遺伝子を強制発現した細胞株を作成した。これらの細胞株に対してシスプラチン曝露試験を行ったところ、コントロールの GFP 発現株と比較して生存曲線の右方移動と 50% 阻害濃度の有意な上昇を認め、シスプラチンに対する感受性が低下していた。この結果からこれらの遺伝子の発現がシスプラチン耐性化に影響を与えている可能性が示唆された。

以上、本論文は GCLC の高発現が肺腺癌において再発後生存率に影響を与えることを明らかにし、根治手術以外の治療に対する治療効果予測因子として有用である可能性を示した。また、肺腺癌細胞株においては、GCLC だけではなく CD44v8-10 や xCT についてもその発現がシスプラチン耐性化に影響を与えていることを明らかにした。本研究

は、これらのグルタチオン合成に関わる遺伝子が肺腺癌における治療耐性に関与している可能性を示しており、学位の授与に値するものと考えられる。