

論 文 概 要

○ 論 文 題 目

肺腺癌のプロテオーム解析によって同定された NDRG1 の臨床病理学的検討

○ 指 導 教 員

人間総合科学研究科 生命システム医学専攻 野口 雅之 教授

(所 属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 生命システム医学 専攻

(氏 名) 臺 知子

目 的：

肺腺癌は日本における癌死の第一位を占める肺癌の中で最も頻度の高い組織型である。特に近年 CT 検診が普及し、多くの早期肺腺癌が発見されてきている。癌の早期発見・早期治療は効果的な癌対策といえるが、現状では早期発見した腺癌を内科的に治療するスタンダードプロトコールはなく、外科的に切除することが主流である。しかし数多く見つかる早期肺腺癌すべてを外科的に切除することは困難で、また経過観察可能な早期肺腺癌も少なからず存在することも事実である。そこで発見時に予後判定に用いられるような悪性度を規定する蛋白が存在すれば外科的治療を行うべき悪性度の高い症例を選別することが可能となる。切除された早期肺腺癌症例から予後良好な上皮内腺癌症例と予後不良の浸潤性腺癌症例の発現蛋白を LC-MS/MS を用いて網羅的に比較検討することで、肺腺癌の悪性度を規定する蛋白を同定することを目的とした。

対象と方法：

上皮内腺癌 5 例、微少浸潤性腺癌 5 例、及び浸潤性腺癌 5 例からレーザーマイクロダ イセクションにより、癌組織を採取しタンパク抽出後、トリプシン消化、分画を行った。LC-MS/MS で蛋白を同定し、Proteome Discoverer で解析を行った。同定された蛋白のうち、浸潤性腺癌での発現が上皮内腺癌より 2 倍以上高い蛋白について検討し、癌との関わりが多く報告されている NDRG1 について肺腺癌 184 症例を用いて免疫組織化学染色を行った。統計解析により臨床病理学的因子との関連を調べた。NDRG1 は c-Myc との関わりが報告されており、c-Myc の免疫組織化学染色を行い NDRG1 との発現の相関を調べた。

結 果：

LC-MS/MS でプロテオーム解析を行ったところ、浸潤性腺癌での発現が上皮内腺癌より 2 倍以上高い蛋白は 12 個見出された。肺癌での関わりが報告されている NDRG1 について肺腺癌組織マイクロアレイを用いて免疫組織化学染色を行った。184 症例中、94 症例で高発現が見られた。上皮内腺癌 2/19 (11%) 及び、微少浸潤性腺癌 0/10 (0%) において高発現の症例は少なかったが、浸潤性腺癌 82/135 (61%) では高発現症例が多く認められた。上皮内腺癌より浸潤性腺癌で高発現の症例が多かったことから、高発現群と低発現群の 2 群に分けて、全生存率を比較したところ、高発現群は有意に予後不良であった。さらに単変量解析で有意差が認められた臨床病理学的因子、および NDRG1 発現の多変量解析を行った。血管侵襲、リンパ管侵襲と共に NDRG1 発現は独立予後因子であることが示された。c-Myc の免疫組織化学染色では、NDRG1 発現との弱い相関が認められた。

考 察：

プロテオーム解析で上皮内腺癌より浸潤性腺癌で 2 倍以上の発現があった蛋白にはこれまで肺癌において報告がないものも含まれており、今後検討が必要である。本研究では NDRG1 について上皮内腺癌より浸潤性腺癌で発現が高いことを免疫組織化学染色において確認した。NDRG1 の肺腺癌における免疫組織化学染色については、すでに報告

があるが、臨床病理学的因子においては、年齢、性別、病期、喫煙歴についての解析のみであり、組織亜型や野口分類については WHO 分類の改訂前の発表であり報告はなかった。NDRG1 の高発現群は有意に予後不良であった。NDRG1 が低酸素状態及び HIF-1 α によって発現が亢進すること、肺腺癌において血管新生に関わっていることが報告されている。浸潤性腺癌は肺胞構造が癌細胞によって破壊されており、低酸素状態であることが推察される。従って、浸潤性腺癌の低酸素状態が NDRG1 の発現を上昇させ、血管新生の増殖を介して浸潤に関わっている可能性が考えられる。NDRG1 は c-Myc によって負に調節されているが、最近の研究では肺癌において NDRG1 が c-Myc の安定化に関わっているという報告があった。c-Myc の発現は NDRG1 と弱く相関していた。

結 論：

肺腺癌のプロテオーム解析によって同定された NDRG1 は免疫組織化学染色で上皮内腺癌より浸潤性腺癌で発現が高かった。全生存率のカプランマイヤー解析より、NDRG1 高発現群は有意に予後が悪いことが示された。NDRG1 は非浸潤性腺癌より浸潤性腺癌において発現が高く、組織亜型との関係について報告するのは本研究がはじめてである。多変量解析において NDRG1 の発現は独立した予後因子であることが示され、NDRG1 は肺腺癌の悪性度に関わっていることが示唆された。c-Myc の発現は TCGA のデータベースから NDRG1 と発現が相関しているという報告があったが、免疫組織化学染色においても弱く相関していることが示された。