

氏名 枝園和彦
授与した学位 博士
専攻分野の名称 医学
学位授与番号 博甲第 4713 号
学位授与の日付 平成25年 3月25日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Prognostic impact of cancer stem cell-related markers in non-small cell lung cancer patients treated with induction chemoradiotherapy
(非小細胞肺癌に対する導入化学放射線療法における予後因子としての癌幹細胞関連マーカー)

論文審査委員 教授 金澤 右 教授 柳井 広之 准教授 金廣 有彦

学位論文内容の要旨

近年、癌治療における治療抵抗性の原因として、癌細胞の起源と考えられる癌幹細胞と同様の特徴を有する癌幹細胞様細胞の存在が徐々に明らかになりつつある。非小細胞肺癌においても、癌幹細胞に発現すると考えられる癌幹細胞関連マーカーの存在が確認されてきたが、未だに不明な点も多い。本研究の目的は、進行非小細胞肺癌に対する集学的治療である術前導入化学放射線療法後手術療法を行った症例における、手術切除標本での癌幹細胞関連マーカー発現の臨床的意義を明らかにすることである。臨床的に縦隔リンパ節転移陽性 (cN2 または cN3) と診断され、導入療法としてドセタキセルおよびシスプラチンによる化学療法および同時胸部放射線療法を受けた後に根治的手術切除を行った非小細胞肺癌症例 50 例を対象とした。これらの症例の手術切除標本において、肺癌幹細胞関連マーカーと考えられている CD133, ALDH1A1, ABCG2 および Bmi-1 の発現を、免疫組織化学染色法により検討した。検討をおこなった 50 症例中、20 例では切除標本に腫瘍細胞の残存を認めなかったため、残りの 30 例において癌幹細胞関連マーカー発現と予後との関係を検討したところ、CD133 または ALDH1A1 のいずれかが陽性を示した症例は、これらがいずれも陰性であった症例に比べて有意に予後不良であった (5 年全生存率 44.9% 対 90.0%, $p=0.042$)。多変量解析においても、CD133 および ALDH1A1 がいずれも陰性であること、および縦隔リンパ節転移が単一リンパ節領域に留まっていることが、生存期間延長に対する有意な独立した予後因子であった。上記の知見より、癌幹細胞関連マーカーの発現を考慮に入れた治療法の選択が、導入化学放射線療法施行症例の更なる予後改善のカギとなると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、進行非小細胞癌に対する集学的治療法である術前化学放射線療法後手術療法を行った症例における手術標本での癌幹細胞関連マーカーの発現について解析したものである。切除標本に腫瘍細胞の残存を認めた 30 症例について、癌幹細胞関連マーカーと考えられている CD133, ALDH1A1, ABCG2 および Bmi-1 の発現を検討し、マーカーの発現と予後の関係を検討したところ、CD133 または ALDH1A1 のいずれかが陽性を示した症例は、これらがいずれも陰性であった症例に比べて有意に予後が不良であった。多変量解析でも、これらがいずれも陰性であることは、縦隔リンパ節転移が単一領域に留まっていることと並んで生存期間延長に対する有意な独立した因子であることが示された。癌幹細胞関連マーカーの発現を考慮に入れた治療法の選択が、導入化学放射線療法施行症例の予後改善につながっていくことが示唆され、今後の進行肺癌治療に寄与する研究と評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。