

京都大学	博士（医学）	氏 名	金 永学
論文題目	Expression of breast cancer resistance protein is associated with a poor clinical outcome in patients with small-cell lung cancer. (Breast cancer resistance protein (BCRP) 発現は小細胞肺癌の予後不良因子である.)		
(論文内容の要旨)			
【背景】小細胞肺癌（Small-Cell Lung Cancer: SCLC）の多くは初回化学療法に奏効するもののほとんどが再発し、その主要な原因として癌細胞の薬剤耐性が挙げられる。一般的に癌細胞はある 1 つの抗癌剤に対し耐性を獲得すると他の抗癌剤に対しても耐性を示すようになるが、この薬剤耐性の主要なメカニズムとして ATP 依存性薬剤排出ポンプ(ATP-Binding cassette: ABCトランスポーター)の過剰発現が想定されている。一方、SCLC の key drug であるプラチナ製剤は DNA と複合体を形成することにより殺細胞効果を発揮すると考えられており、またこのような DNA 障害を修復する能力とプラチナ耐性との関連が報告されている。DNA 修復機構にはいくつかのものが知られているが、プラチナ製剤による DNA 障害においては nucleotide excision repair (NER) が最も重要であると考えられている。NER には 2 つの pathway が知られており、それぞれ transcription-coupled NER (TC-NER)、global genomic NER (GG-NER) と呼ばれている。近年、GG-NER pathway にかかわる蛋白である excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) 発現とプラチナ耐性に関する報告がさかんに行われている。 【対象と方法】国立がんセンター東病院において初回治療としてプラチナベースの化学療法が行われた SCLC 患者のうち化学療法施行前に組織検体が得られた 130 例を対象とし、免疫染色による ABC トランスポーターおよび DNA 修復蛋白発現と奏効率・生存期間との関連を検討した。ヒトにおいて ABC トランスポーターはこれまでに少なくとも 48 種類が同定されているが、なかでもエトポシド、イリノテカン、トポテカンなど SCLC に有効である抗癌剤に対する抵抗性と関連していることが示されている。P-glycoprotein (Pgp)、multidrug resistance associated protein 1 (MRP1)、MRP2、MRP3、breast cancer resistance protein (BCRP) の 5 種類、DNA 修復蛋白として ERCC1 に加えて TC-NER pathway にかかわる蛋白である breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) の発現を免疫組織学的に検討した。 【結果】BCRP 発現は奏効率および無増悪生存期間と逆相関していた。すなわち、BCRP 発現例は非発現例と比べ有意に奏効率が低く、かつ無増悪生存期間が短かったが、全生存期間との間に有意な相関は認められなかった。他の ABC トランスポーターおよび DNA 修復蛋白の発現と奏効率・生存期間との間に有意な関連は認めなかった。 【考察】近年、‘癌幹細胞’の概念が提唱されるようになってきた。すなわち、癌を構成するごく一部の癌幹細胞が自己複製を繰り返すことにより癌細胞が増殖するというものである。肺癌においてはまだ癌幹細胞の存在は確認されていないが、最近の知見では BCRP が癌幹細胞のマーカーとなりうる可能性が示唆されている。この場合、肺癌が難治性であることは癌細胞の			

供給元である癌細胞が本質的に抗癌剤に対し耐性を有していることが原因であるとして説明される。
【結論】BCRP発現は小細胞肺癌の予後不良因子であり、また有望な治療標的となりうる可能性が示唆された。
（論文審査の結果の要旨）
小細胞肺癌（Small-Cell Lung Cancer: SCLC）は一般に化学療法に対する感受性が高いものの、ほとんどが再発し、その予後は極めて不良である。一般的に癌細胞はある1つの抗癌剤に対し耐性を獲得すると他の抗癌剤に対しても耐性を示すようになることが知られており、その主要なメカニズムとしてATP依存性薬剤排出ポンプ(ATP-Binding cassette: ABCトランスポーター)の過剰発現が想定されている。一方、SCLCのkey drugであるプラチナ製剤に対する薬剤耐性とDNA修復蛋白の過剰発現との関連が示唆されている。本研究はプラチナ製剤を含む化学療法を受けたSCLC130症例における、5種類のABCトランスポーター(Pgp, MRP1, MRP2, MRP3, BCRP)および2種類のDNA修復蛋白(ERCC1, BRCA1)の発現を免疫組織学的に検討し、それらの過剰発現と奏効率・予後との関連を解析したものであり、結果的に奏効率・予後との関連が認められたものはBCRPのみであった。BCRP発現は非小細胞肺癌における薬剤耐性との関連が報告されているものの、SCLCにおける報告はこれまでにない。報告されておらず、本研究がもたらした新規知見である。BCRPは癌幹細胞のマーカーとしての可能性も示唆されており、今後のさらなる検討を要するものの、BCRPをターゲットとした化学療法は理論的に非常に有望であると考えられる。
以上の研究はSCLCにおける薬剤耐性の解明に貢献し、新たな治療開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成22年11月15日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日以降