

京都大学	博士（医学）	氏 名	岩切 章太郎
論文題目	Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I non-small cell lung cancer (ケモカインレセプターCXCR7 高発現はI期非小細胞肺癌における早期の遠隔再発に関与する)		
(論文内容の要旨)			
ケモカインレセプターは癌の増殖・転移において重要な役割を担っていることが明らかにされつつあり、現在までに20種類（CCR1-11、CXCR1-7、XCR1、CX3CR1）が同定されている。中でも特にCXCR4に関する報告は多く、高発現例では転移が多く予後不良であるとの報告が散見される。一方、CXCR4と共通リガンドを持つCXCR7が近年同定され、癌転移における役割も次第に明らかになりつつある。近年、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異の存在が、PI3K/Akt経路を介してケモカインレセプターの発現量を調節しているという可能性が示された。このEGFR遺伝子変異は、日本人の肺腺癌において約50%に存在し、予後良好因子であるとも報告されていることから、NSCLCにおけるケモカインレセプター及びEGFR遺伝子変異の発現を検討し、その臨床的意義を明らかにすることとした。 肺癌細胞株 11 株において、全ケモカインレセプターの遺伝子発現をリアルタイム RT-PCR 法により定量したところ、CXCR3・CXCR4・CXCR7（CXCR3/4/7）の高発現が確認された。従って臨床検体の検索ではこれら 3 遺伝子に注目した。対象は原発腫瘍切除を施行した NSCLC 127 例とし、原発腫瘍における CXCR3/4/7 の遺伝子発現をリアルタイム RT-PCR 法により定量した。更にこのうち、術後病理病期 1 期の腺癌（n=53）については、原発腫瘍における EGFR 遺伝子変異の有無を PCR-SSCP 法により検索した。完全切除を施行した術後病理病期 1～3 期（n=119）については、再発形式を無再発群・遠隔再発群・局所再発群の 3 群に分類、更に CXCR3/4/7 の発現様式を高発現群・低発現群の 2 群に分類し、臨床学的因子および術後生命予後との関連を検討した。 再発形式の検討では、1 期（n=79）において、CXCR4・CXCR7 の発現量が、遠隔再発群で無再発群・局所再発群に比して有意に高値であった（p=0.002、p=0.017）。2～3 期（n=40）においては 3 群間に有意差は無かった。術後生命予後の検討では、1 期において、術後 5 年無再発生存率（DFS）が CXCR7 高発現群 63.2%、CXCR7 低発現群 84.8%であり、CXCR7 高発現群で有意に予後不良であった（p=0.033）。逆に、術後 5 年生存率（OS）は各々67.3%、74.1%と有意差が無かった（p=0.243）。1期のCXCR3・CXCR4あるいは2～3期のCXCR3/4/7に関しては、DFS・OSともに発現量による有意差は無かった。更に、1期における多変量解析では、CXCR7は独立したDFS規定因子であった（p=0.041）。EGFR遺伝子変異有無の検討では、1期腺癌（n=53）において、EGFR変異がCXCR7高発現群で66.7%（21例中14例）に存在したのに対し、CXCR7低発現群で37.5%（32例中12例）と、CXCR7高発現群でEGFR変異が有意に高頻度に存在した（p=0.038）。同様に、肺腺癌細胞株でも、EGFR変異株（n=3）では3株中2株にCXCR7が高発現していたのに対し、EGFR野生株（n=4）では全株でCXCR7が低発現であることが確認された。 以上より、1期NSCLCにおいては、CXCR7高発現群はDFS不良であり、術後早期の遠隔再発に関与することが明らかとなった。それにも拘らずOS不良にならない理由としては、CXCR7高発現群では予後良好因子であるEGFR遺伝子変異が高頻度に発現しているためと考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） ケモカインレセプター（CR）は癌の増殖・転移において重要な役割を担っていることが解明されつつあり 20 種類が同定されている。中でも CXCR4 に関する報告は多く、高発現例は転移が多く予後不良との報告が散見されるため、非小細胞肺癌（NSCLC）におけるその臨床的意義を明らかにすることとした。 肺癌細胞株 11 株における全 CR の mRNA 発現量定量（リアルタイム RT-PCR 法）では、CXCR3・CXCR4・CXCR7 が高発現していた。臨床検体（n=127）の検索では、これら 3 遺伝子を対象とし mRNA 発現量を定量した。結果は、病理病期 1 期（n=79）において、CXCR4・CXCR7 が術後遠隔再発群で無再発群・局所再発群に比して有意に高発現であった（p=0.002、p=0.017）。術後 5 年無再発生存率（DFS）は CXCR7 高発現群で有意に不良であり（63.2% vs 84.8%）（p=0.033）、多変量解析でも独立した DFS 規定因子であった（p=0.041）。術後 5 年全生存率（OS）は有意差が無かった。 近年、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異は、日本人の肺腺癌では約 50%に存在し、予後良好因子と報告され、PI3K/Akt 経路を介して CR 発現量を調節する可能性が示されたため、1 期腺癌（n=53）での EGFR 遺伝子変異有無を PCR-SSCP 法により検索した。結果は、CXCR7 高発現群で EGFR 遺伝子変異が有意に高頻度であった（p=0.038）、これは肺腺癌細胞株（n=7）でも同様の結果であった。 以上より、1 期 NSCLC では、CXCR7 高発現は術後早期の遠隔再発に関与するものの、予後良好因子である EGFR 遺伝子変異が高頻度に発現しているため OS 不良にならないと推察された。			
以上の研究は、非小細胞肺癌とケモカインレセプターとの臨床的関連の解明に貢献し、特に CXCR7 に関しては、CXCR7 遺伝子をターゲットとした、今後の新たな治療法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 21 年 1 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、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			