

論文審査の結果の要旨

Prognostic significance of PIK3CA and SOX2 in Asian patients with lung squamous cell carcinoma

アジア人肺扁平上皮癌患者における PIK3CA と SOX2 の予後的意義に関する研究

日本医科大学大学院医学研究科 機能制御再生外科学

大学院生 飯島 慶仁

International Journal of Oncology 2014年掲載

近年、肺腺癌においては epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異や anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子などの発癌ドライバー変異が発見され、それらをターゲットとした分子標的治療薬の進歩は臨床的にめざましいものである。しかし、肺扁平上皮癌においては、発癌ドライバー遺伝子変異の存在は明らかではなく、新たな創薬の対象になるような分子標的が同定されていない。近年、phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha (PIK3CA)、SOX2、fibroblast growth factor receptor (FGFR1)などが肺扁平上皮癌のドライバー遺伝子の候補として注目されつつあるが、その蛋白発現、機能について明らかではない。そのため、本研究では、PIK3CA、SOX2、FGFR 蛋白発現と予後等について臨床病理学的検討を行った。

方法は、組織マイクロアレイパラフィン包埋切片の扁平上皮癌 109 例(中国人 57 例、米国人 52 例)について免疫染色により PIK3CA, SOX2, FGFR1 蛋白発現の強度を H-score にてスコア化して評価した。さらに 2001 年から 2008 年において日本医科大学付属病院にて手術を施行された肺扁平上皮癌 66 例について同様に検討した。

中国人 57 例において FGFR1 陽性、PIK3CA 陰性、SOX2 陽性例は全生存期間(OS)において予後良好な傾向を認めた。さらに、PIK3CA 陰性かつ SOX2 陽性例 (PIK3CA-/SOX2+) は 5 年生存率 100% であり PIK3CA 陽性または SOX2 陰性例の 5 年生存率 42% に比べ、予後良好であり統計学的有意差を認めた ($p=0.04$)。当院での切除検体 66 例の検討では、PIK3CA-/SOX2+ は 5 年生存率 63% と、PIK3CA 陽性または SOX2 陰性例の 5 年生存率 32% に比べ予後良好であった ($p=0.01$)。さらに病理病期 I 期 32 症例に絞り検討した結果、同様に PIK3CA-/SOX2+ の予後は良好であった ($p=0.03$)。アジア人 123 例を用いた多変量解析の結果、年齢 (Hazard ratio: 1.99)、リンパ節転移 (HR: 2.98)、PIK3CA-/SOX2+ (HR: 2.50) の 3 因子が独立した予後因子であった。アジア人 I 期 56 例による多変量解析の結果において PIK3CA-/SOX2+ (HR: 2.50) のみが独立した予後因子であった。今回の結果から、PIK3CA-/SOX2+ の発現パターンは、肺扁平上皮癌術後の予後因子であることが明らかになった。

第二次審査では、分子生物学的手法、統計学的手法、臨床病理学的解析等、多岐にわたり質疑があり十分な知識をもとに的確に回答を得た。

本研究の結果は、肺扁平上皮癌に対して補助化学療法を行う際に、個別化に向けた新しい取り組みにつながる可能性を示した論文であり、極めて価値のある論文と考えられる。以上より、本論文は学位 (医学博士) 論文として十分に価値あるものと認定した。