

【背景】肺癌は日本人の部位別のがんによる死亡数の第1位を占める。近年 EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子などのドライバー遺伝子異常が発見され、EGFR 活性型変異陽性肺癌に対しては、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) が高い奏効率と無増悪生存期間延長効果を示す。しかしながら薬剤耐性克服が臨床上の課題であり、癌幹細胞(Cancer Stem Cell: CSC)による薬物耐性のモデルが近年注目されている。非小細胞肺癌において、ABCB1, ALDH1A1 および CD44 は CSC 関連マーカーとして報告されており、CSC は EGFR 変異陽性非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 耐性に関連することが示されている。しかしながら、非小細胞肺癌に対する ABCB1、ALDH1A1、CD44 蛋白発現と患者予後との関連は明らかになっていない。

【目的】非小細胞肺癌における ABCB1, ALDH1A1 および CD44 蛋白発現の予後マーカーとしての有用性を評価することを目的とする。

【方法】2001年から2009年まで日本医科大学付属病院で手術が施行された非小細胞肺癌患者(病理病期 I-III A 期)194例の組織(パラフィン包埋切片)を対象とした。免疫染色法にて ABCB1, ALDH1A1、CD44 発現の強度を H-score にてスコア化して評価した。各蛋白発現と臨床病理学的因子および患者予後との関係を検討した。

【結果】非小細胞肺癌 194 例 (I-III 期)において、ABCB1, ALDH1A1, CD44 蛋白の陽性率は、13%, 31%、60%であった。臨床病理学的因子との関係では、CD44 の発現と性別、喫煙歴、組織型との間に相関を認めしたが、ABCB1, ALDH1A1 においては相関する因子を認めなかった。予後との関係では、ABCB1 発現陽性、ALDH1A1 発現陰性、CD44 発現陰性の 5 年生存率(OS)は予後不良な傾向にあったが、統計的有意差を認めなかった。肺腺癌 I 期 75 症例および EGFR 野生型肺腺癌 I 期 56 症例において、ABCB1 陽性例は陰性例に比べ OS は統計的有意差をもって予後不良であった($p=0.03$, $p=0.047$)。さらに、肺腺癌 EGFR 野生型 I 期 56 症例においては、ABCB1 陰性例は陽性例に比べ無病生存期間(DFS)が有意に長かった($p<0.01$)。多変量解析の結果、ABCB1 は EGFR 野生型 I 期肺腺癌の独立した再発予測因子(ハザード比 3.49, $p<0.05$)であった。肺扁平上皮癌 66 例において、ABCB1 発現は、N 因子および病理病期との間に有意な相関を認め、ABCB1 発現陽性は予後不良の傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。

【考察】 ABCB1 蛋白は細胞内毒性物質のトランスポーターとして作用する。近年 ABCB1 は CSC 関連性バイオマーカーとして報告されているが、今回我々は肺腺癌 I 期、特に EGFR 野生型肺腺癌における ABCB1 の予後マーカーとしての有用性を明らかにした。

非小細胞肺癌患者の術後補助化学療法については、UFT またはシスプラチン併用療法のエビデンスが存在するが、再発予防効果は限定的なものである。さらなる非小細胞肺癌の

治療成績向上のためには、予後や薬剤耐性を予測するバイオマーカーの同定及びそれに基づく個別化治療が戦略上重要であると考えられる。現在までに早期非小細胞肺癌において、ERCC1、RRM1、ACTN4などが有力なバイオマーカー候補として報告されているが、臨床応用されたバイオマーカーは存在しない。今回の結果から、ABCB1 蛋白発現の評価により I 期肺腺癌患者の術後予後予測が可能であり、EGFR 野生型肺腺癌においては有力な再発予測マーカーであると考えられる。今後個別化医療への臨床応用へ向けた検証研究を計画している。

【結論】免疫染色による ABCB1 蛋白発現は、I 期肺腺癌患者の術後予後予測バイオマーカーになり得る。EGFR 野生型肺腺癌においては、有力な再発予測マーカーであり、術後補助化学療法の個別化に有用できる可能性がある。