

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：酒井 寛貴

専攻分野：外科学（呼吸器外科）

指導教授：佐治 久

主論文の題目：

Minichromosome Maintenance 2 is an Independent
Predictor of Survival in Patients with Lung
Adenocarcinoma

(肺腺癌における MCM 2 の予後因子としての臨床的意義)

共著者：

Hiroyuki Kimura, Kanji Otsubo, Tomoyuki Miyazawa,
Hideki Marushima, Koji Kojima, Motohiro Chosokabe,
Naoki Furuya, Junki Koike, Kiyonaga Fujii, Toshihide
Nishimura, Haruhiko Nakamura, Hisashi Saji

緒言

Minichromosome Maintenance (MCM)は、細胞周期の G1 期初期から S 期にかけて DNA の複製に関与する分子量約 100kDa のタンパク質である。真核生物においては MCM 2 から 7 がヘテロ六量体を形成しており、複製ヘリカーゼとして機能している。非小細胞肺癌患者の経気管支生検における MCM7 発現は予後に関連しており、MCM2 も前癌病変に発現することが多く早期発見のためのマーカーになりうることが報告されている。当講座におけるプロテオーム解析の結果では、小細胞癌患者切除検体において、MCM2、MCM4、MCM6、MCM7、および MutS ホモログ 2 タンパクの発現が有意に増加していることを報告してきた (Proteomics Clin Appl. 2018)。そこで本研究では、免疫染色を行い肺腺癌切除検体中に

において MCM2 の発現と臨床的意義と予後因子に関して臨床病理学的検討を行った。

方法・対象

対象は、2009 年から 2010 年において当院で葉切除または全摘徐を施行した、最大腫瘍径 10 mm 以上の肺腺癌患者 73 症例とした。

方法は、ホルマリン固定パラフィン包埋した検体を MCM2 抗体(1:2000; ab4461; ProteinTech Abcam, UK)で免疫染色を行った。ランダムに 5 か所の 400 倍率における 1 視野あたりの陽性細胞数を日本病理学会の認定を受けた病理医を含む 3 人の独立した評価者が評価し、平均陽性率を算出した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 2233 号) の承認を得たものである。統計は、Overall Survival (OS) と Relapse-Free Survival (RFS) は Kaplan- Meier 法を用いて、生存率の違いは log-rank 検定にて評価した。単変量解析は、異なるグループ間でおこない、カイ二乗検定と Mann- Whitney U 検定を用いて、カテゴリ変数を分析し、2 つのグループ間の有意差を検定した。多変量解析では、単変量解析によって同定された重要な因子を含む Cox 比例ハザードモデルを使用して、生存期間と独立予後因子との相関関係を決定した。すべての統計データは、EZR (埼玉医療センター、自治医科大学、埼玉、日本)、R のグラフィカルユーザーインターフェイス、および生物統計で頻繁に使用される統計機能を追加する R コマンダーの修正バージョン (R Foundation for Statistics) を使用して分析した。

結果

観察期間の中央値は 69 (6-120) ヶ月であった。73 人の患者のうち 35 人 (48.0%) が MCM2 高発現を示した。MCM2 高発現は、肺腺癌のサブタイプ (P =0.0051)、N 因子 (P =0.0117)、および遠隔再発 (P =0.0186)

と統計的に有意に相関していた。

肺腺癌患者における MCM2 発現の予後への影響を検討するために、MCM2 発現 (%) に従ってそれらを 6 つにグループ化した。グループ 1 (<15 vs \geq 15)、2 (<20 vs \geq 20)、3 (<25 vs \geq 25)、4 (<30 vs \geq 30)、5 (<35 vs \geq 35)、および 6 (<40 vs \geq 40)。グループ 4 が OS に関して MCM2 の発現に最も大きな違いを示したため、30%以上の MCM2 発現をカットオフ値として設定した。MCM2 高発現患者は、低発現患者よりも 5 年 OS および 5 年 RFS が有意に悪いことが示された (OS: 54.1% vs. 86.3%、 $P < 0.001$ 、RFS: 53.9% vs. 81.7%、 $P = 0.001$)。

生存期間における単変量および多変量解析を行い OS および RFS の独立予後因子を同定した。単変量解析では、OS の予後因子としては、病理学的病期と MCM2 発現 ($P < 0.001$ 、 $P < 0.002$) で有意差が認められ、RFS の予後因子は病理学的病期、EGFR、および MCM2 発現 ($P < 0.001$ 、 $P < 0.034$ 、および $P < 0.003$) で有意差が示された。多変量解析では、MCM2 高発現と病理学的病期 II- III が OS と RFS の独立予後因子となった一方で、EGFR は独立予後因子とはならなかった。(OS: HR =5.084; 95% CI =1.715-15.080; $P = 0.003$; RFS: HR =2.761; 95% CI =1.090-6.998; $P = 0.032$)

考察

肺腺癌切除検体中における MCM2 の発現と臨床的意義と予後因子に関して臨床病理学的検討を行い、進行肺腺癌患者において MCM2 発現が有意に増加していることが示された。

さらに、OS における多変量解析では、以前の研究と一致して、MCM2 の発現が独立予後因子である可能性があることが示唆された。RFS に関して MCM2 高発現は、遠隔転移と相関していた。これらの結果は、胸部外科医や腫瘍内科医にとって、術後のフォローアップに役立つ情報になると考える。

また治療標的としての MCM の可能性は以前から報告されている。ロバスタチンは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A の阻害剤として、MCM2 をサイレンシングすることで、Non-Small Cell Lung Cancer 細胞を G1 / S 期において停止させ抗腫瘍活性を示すことがある。将来、MCM をターゲットとする薬剤開発が進むと考えられ、今回の研究成果はさらに重要性が増すと考えられる。

結論

肺腺癌患者における MCM2 の過剰発現は、OS および RFS に関する予後不良を予測する独立因子である。MCM2 はこれら患者の予後因子および治療開発のターゲットとなりうると考える。