

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	扇 野 圭 子
主 論 文 題 名				
Expression of fibroblast growth factor 9 is associated with poor prognosis in patients with resected non-small cell lung cancer (FGF9発現非小細胞肺癌は術後予後不良である)				
(内容の要旨)				
<p>肺癌は現在も死亡率の高い癌である。非小細胞肺癌は約85%を占め、その40%は診断時既に手術不能の進行肺癌であり、手術可能例でも術後再発率が高い。それ故に、より詳細な分子生物学的特徴を解明することが求められている。近年、線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor; FGF) シグナルは肺癌を含む複数の癌での活性化が注目され、FGF受容体 (FGF receptor; FGFR) チロシンキナーゼを抑制する新規分子標的薬が開発されている。FGFはヘパリン結合型の細胞増殖因子で、胎児の個体発生における成長因子であり、内分泌的作用、創傷治癒においても生理的に重要な役割を果たしている。一方でその発現の異常は癌の発生や増殖、進展にも関与している。</p> <p>非小細胞肺癌とFGFの関連について、FGF2・FGF9およびFGFR1・FGFR2が肺癌細胞株や肺癌組織で発現していることが示唆されている。FGF9は肺の発生段階において上皮原基に発現し上皮・間質の分化増殖に必須であるが、成熟肺では発現を見ないとされ、肺癌の発生・増殖における役割や臨床経過への影響は明らかでない。</p> <p>2001年8月から2006年12月に当院で手術した肺癌検体 (90例) を用い網羅的遺伝子発現解析を行った。各臨床検体を腫瘍部分と非腫瘍部分に分け、それぞれcDNA マイクロアレイにて遺伝子発現解析を行った。非腫瘍部より腫瘍部の方がFGF9のmRNA発現が高い症例をFGF9発現例と定義したところ、FGF9発現例は9例、非発現例は81例に認められ、この2群間での様々な臨床因子を比較検討した。</p> <p>組織型はFGF9発現例では9例中5例が腺癌で、扁平上皮癌は含まれていなかった。FGF9発現と性・喫煙歴との相関は認めなかった。術前の臨床病期は両群間では有意差は認めなかったが、術後の病理病期はFGF9発現例の方が進行していた。</p> <p>全症例にて腫瘍細胞におけるFGF9蛋白の発現を確認するため免疫染色を施行した。FGF9の発現は腫瘍細胞の細胞質内に局在し、腫瘍外の間質組織への発現は認めなかった。免疫染色では90例中52例にFGF9蛋白の発現を認めたものの、前記したFGF9発現例と非発現例との間で有意な発現の差を認めた ($p < 0.001$, Mann-Whitney U-test)。FGF9発現例と非発現例における術後再発率は、それぞれ78%と24%でFGF9発現例で有意に高く、全生存でもFGF9発現例が有意に予後不良であった ($p < 0.001$)。</p> <p>これらのデータより、FGF9は非小細胞肺癌のある一部の症例において治療標的になりうる可能性を示唆した。近年様々なFGFシグナルを標的としたFGFR阻害薬が開発されている。FGF9発現肺癌症例に対するFGFR阻害薬が有効な治療になるか、今後のさらなる基礎および臨床研究の発展が期待される。</p>				