

ス解析、及び免疫組織染色により検討したところ、正常乳腺組織に比べ、乳がん組織で BRCA1 発現が上昇し、PINK1・Parkin 発現が減少し、生命予後との相関も認めた。これより、乳がん細胞では BRCA1 発現を増やし PINK1 発現を抑制することで腫瘍増殖に有利な環境を作っていると考えられる。

以上より、PINK1-Parkin-BRCA1 軸を介したミトコンドリア—核間における新規シグナル伝達機構を見出し、また、BRCA1 の「がん遺伝子」としての予想外の機能を示すことができた。

P2-14.

肺癌における LMO2 (LIM domain only 2) 発現と予後の関連

(呼吸器・甲状腺外科)

○濱中和嘉子、嶋田 善久、萩原 優
垣花 昌俊、梶原 直央、大平 達夫
池田 徳彦

目的：LIM domain only 2 (LMO2) は癌の発生に関与する癌遺伝子であり、今までに複数の固形癌で予後と関連することが報告されているが、その機序は明らかではない。また腫瘍によって発現の影響が異なっており、例えば diffuse large B cell lymphoma や膵臓癌では予後良好な因子として、前立腺癌では遠隔転移に関連する予後不良因子として報告されている。今回、肺癌における LMO2 発現と予後の関連を検討する。

対象および方法：2013年に原発性肺癌で外科的切除を行った225例のうち、非定型的切除（部分切除）および術前治療を行った症例は除外し、さらに免疫染色が追加可能であった153症例を対象とした。男性88/女性65例、年齢（中央値）68歳、喫煙率64%、平均腫瘍径2.7cm、肺葉切除142/区域切除10/片肺全摘1例、腺癌118/扁平上皮癌25例/その他13例、病理病期I期10/II期23/III期以上22例であった。LMO2の発現は免疫組織学的に評価した。腫瘍細胞の染色率が10%未満を陰性、10%以上を陽性とし、臨床背景や再発および予後との関連を統計学的に解析した。

結果：LMO2陽性症例は13例（8.5%）。臨床背景では病理学的に高分化型の症例でLMO2の発現率が有意に高かった（ $p=0.011$ ）。予後因子について

の多変量解析では病理分化度（ $p=0.001$ ）のみが残りLMO2の発現（ $p=0.438$ ）は予後に寄与しなかった。5年生存率はLMO2陽性群で92.3%、陰性群で83.5%と差を認めなかった（ $p=0.45$ ）。しかし再発率はLMO2陽性群で7.7%、陰性群で27.1%と有意な差ではないものの（ $p=0.138$ ）、LMO2陽性症例で再発率が低めの傾向があった。

まとめ：肺癌ではLMO2の発現は予後因子とはならないが、再発率が低い傾向があり、今後症例を集積して詳細に検討を行いたい。

P2-15.

抗寄生虫薬の抗がん剤としてのリポジショニングの可能性について

(医学部医学科4年)

○小川 雅人、鈴木 堯
(大学院修士課程1年)

宮崎 誠也
(生化学分野)

風間 宏美、平本 正樹、宮澤 啓介

＜目的＞肺がんは死亡数が最も多いがんであり、新薬開発件数は比較的多いものの、その治療満足度は依然として低い。また、5年生存率が最も低い膵がんは、切除適応外となることが多いため、化学療法の役割が大きいにもかかわらず、現状の化学療法の効果は極めて限定的である。本研究では、適応拡大やドラッグ・リポジショニングを念頭に、抗寄生虫薬の抗腫瘍効果および、分子標的や適応が異なる各種キナーゼ阻害薬との併用効果について検討した。

＜方法＞抗寄生虫薬として、メベンダゾール（鞭虫症）、アルベンダゾール（包虫症）、フルベンダゾール（動物用）を検討した。キナーゼ阻害薬には、マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブ（腎細胞がん等）、BRAF阻害薬ベムラフェニブ、ダブラフェニブ（ともに悪性黒色腫）、HER2阻害薬ラパチニブ（乳がん）を用いた。まず、肺がん細胞株A549に対して抗寄生虫薬を添加し、細胞増殖、オートファジー、小胞体ストレス、細胞死形態について解析した。メベンダゾールについては、各種キナーゼ阻害薬との併用効果についても検討を行った。また、膵がん細胞株でも同様の解析を進行中である。

＜結果・考察＞抗寄生虫薬3種ともに、A549細胞

に対して濃度依存的に増殖抑制効果を示した。メベンダゾールにおける既報と同様に、いずれの抗寄生虫薬でも細胞周期がM期で停止し、アポトーシス様の形態も観察された。また、オートファジー誘導作用および、小胞体ストレス応答遺伝子 CHOP の発現増強が観察され、細胞死誘導との繋がりが示唆された。メベンダゾールとキナーゼ阻害薬との併用では、ベムラフェニブ、ラパチニブの細胞増殖抑制作用は増強されたが、ソラフェニブ、ダブラフェニブの作用に対しては増強効果を示さなかった。以上より、メベンダゾール等の抗寄生虫薬は単剤でも細胞増殖抑制作用を示すが、キナーゼ阻害薬との併用により、より効果的な抗腫瘍作用が期待できると考えられた。

P2-16.

ヒト肝がん細胞株 HuH-7 におけるコリントランスポーターの機能解析およびコリン取り込み阻害剤の効果

(大学院修士課程1年医学総合研究所)

○長谷 紅音

(医学総合研究所)

儀同 りこ、平井 花歩、渡邊才一郎

(分子予防医学)

山中 力

(医学総合研究所、分子予防医学)

稲津 正人

肝臓がんは約90%を占める原発性肝臓がんと転移性肝臓がんの2種類に分類され、さらに原発性肝臓がんは肝臓の細胞から発生する肝細胞がんと胆管の細胞から発生する胆管細胞がんがある。肝細胞がんの発生する主な要因は、B型・C型肝炎ウイルスの感染が主なものである。また、近年では生活習慣によって引き起こされる脂肪肝が原因で肝臓がんを発症する患者は増加傾向にある。肝癌の早期の発見と治療法の改善が求められている。

コリンは生体内で重要な役割を果たすバイオフィクターの一種で、細胞膜のリン脂質、メチル基供与体のベタインおよび神経伝達物質のアセチルコリンなどの合成に利用されている。コリントランスポーターを介した細胞内へのコリン集積は癌細胞に多く認められる特徴である。

本研究では、ヒト肝がん細胞株 HuH-7 におけるコリントランスポーター分子の同定と機能解析を行う。また、コリン取り込み阻害剤による抗腫瘍活性を評価した。

HuH-7 細胞は主に choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 の mRNA およびタンパク質が高発現していた。これらトランスポーターの細胞内局在を検討した結果、CTL1 は細胞膜に、CTL2 は小胞体およびミトコンドリアに発現していた。コリンの取り込みは、Na⁺ に依存せず、pH に依存した単一の輸送システムを介して行われていた。コリン取り込み阻害剤は、細胞生存を低下させ caspase-3/7 の活性を高めたことより、アポトーシスによる細胞死を誘導することが示唆された。以上の結果より、ヒト肝がん細胞株 HuH-7 において、細胞外からのコリン輸送は CTL1 を介して行われ、その機能阻害はアポトーシスを誘導することより、コリントランスポーターは癌治療における新しい標的分子となりうるのではないかと考えられる。

P2-17.

Association between F-18 FDG uptake of non-cancerous lung area and acute exacerbation of interstitial pneumonia in lung cancer patients after resection

(呼吸器外科・甲状腺外科)

○山道 堯、嶋田 善久、牧野洋二郎

前原 幸夫、萩原 優、垣花 昌俊

梶原 直央、大平 達夫、池田 徳彦

(放射線科)

榊野 龍平

(呼吸器内科)

阿部 信二

(臨床腫瘍科)

吉村 明修

Backgrounds : Postoperative acute exacerbation (AE) is considered a lethal comorbidity for lung cancer patients, particularly when it is accompanied with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In this study, we aimed to investigate whether the maximum standardized uptake value (SUVmax) of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) is useful for assessing the postoperative risk of AE and