

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

肺がんの集学的治療に関する研究

研究分担者 吉村雅裕

研究要旨

非小細胞肺癌・完全切除例といえども、今なお満足のいく治療成績は得られていない。本研究においては、原発性肺癌術後の予後因子となるバイオマーカー等を検討し、術後に免疫療法や抗癌剤療法を施行すべき症例の選択を行い、集学的治療により予後の改善を目指す。

A. 研究目的

Necl-5 は、細胞間接着の制御の他、細胞運動や増殖にも関与し、癌細胞で発現が増加することが知られている。我々はこれまで、肺腺癌切除検体において Necl-5 の免疫染色を検討し、癌浸潤領域および術後生存率との相関を報告した(Cancer Sci. 2010)。今回我々は、肺腺癌浸潤における Necl-5 の役割を明らかにするため、実験的検討を行った。

B. 研究方法

A549(肺胞上皮癌細胞)、WI-38(肺線維芽細胞)の cell line を用いた。我々が独自に開発した細胞の浸潤能を視覚化できる Double-layered collagen gel hemisphere (DL-CGH)法を用いてこれらを共培養し、浸潤能を観察した。更に、RNAi 法によって Necl-5 の発現を抑制した際の浸潤能の変化を検討した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会で承認され、患者本人からの文書による参加同意を必要とする。

C. 研究結果

Western blotting により Necl-5 の発現をみたところ、A549 で強発現しており、WI-38 と共培養しても発現に変わりなかった。DL-CGH 法においてこれらを共培養したところ、まず外層に向かって WI-38 が伸び、単独培養では外層に向かって浸潤できない A549 が、WI-38 に沿ってアメーバ状に姿を

かえつつ外層に侵入する様子が観察された。RNAi 法によって Necl-5 を抑制した A549 を用いたところ、外層への浸潤能が有意に低下した。更に、Necl-5 を抑制した A549 では、移動能、増殖能も有意に低下することを確認した。

D. 考察

単独では浸潤能を持たない A549 の浸潤には WI38 の足場が必要と考えられた(癌-間質相互作用)。またその際の A549 の形状の変化も注目された(上皮間葉移行)。さらに、この現象には A549 由来の Necl-5 の発現が重要な働きを持つことが示唆された。

E. 結論

本タンパク質は癌浸潤コントロールのための有力な標的になりうると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tane S, Maniwa Y, Hokka D, Tauchi S, Nishio W, Okita Y, Yoshimura M. The role of Necl-5 in the invasive activity of lung adenocarcinoma. Exp Mol Patho, 2013, 94(3);330-35

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他