

## 学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
学籍番号	11D706	氏名	新居和人
論文題目	Overexpression of G protein-coupled receptor 87 correlates with poorer tumor differentiation and higher tumor proliferation in non-small-cell lung cancer		

## (論文要旨)

【目的】肺癌は予後不良の疾患であり、腫瘍関連死の最も多い原因の1つである。最近では、特有の遺伝子変異 (EGFR、ALK 等) をターゲットとした個別化治療が肺癌の化学療法を中心と成りつつある。分子標的治療薬に代表される新たな治療法の開発が目覚ましく進んでいるものの、肺癌における予後改善の効果はまだ十分ではなく、新たな治療標的因子の同定は急務である。

GPR87 は G 蛋白共役型受容体 (G protein-coupled receptor: GPCR) の一つであり、リガンドが生理活性物質 Lysophosphatidic acid (LPA) であることが判明している。さらに、GPCR は創薬のターゲットとしても注目を集める受容体である。近年、GPR87 の過剰発現が肺癌、子宮頸癌、膀胱癌等において報告され、癌の進行に関与することが指摘されている。しかしながら、GPR87 の機能に関しては十分に解明されておらず、また臨床研究もあまり行われていない。今回、我々は臨床検体を用いて非小細胞肺癌における GPR87 腫瘍内発現の臨床意義ならびに予後検討を行った。

【方法】1999年6月から2004年7月の間に、香川大学呼吸器外科教室にて外科的切除を行った非小細胞肺癌123症例(腺癌:58例、扁平上皮癌:53例、その他12例)を対象とした。パラフィン標本切片を用い、免疫組織学的手法(ABC法)により、GPR87ポリクローナル抗体にてその腫瘍内発現を評価し、更に、Ki-67増殖指数を用い腫瘍増殖能も評価した。また、TUNEL法にて腫瘍のアポトーシスも併せて評価した。GPR87の評価にはH-scoreを用い、カットオフ値を50(中央値)とした。

【結果】(1)分布:非小細胞肺癌において、GPR87陽性腫瘍は63例(51.2%)で、GPR87陰性腫瘍は60例(48.8%)であった。組織型別にみると、GPR87陽性腫瘍は腺癌より扁平上皮癌に有意に多く認められた(62.3% vs 43.1%,  $P=0.044$ )。また、分化度別にみると、高分化群より低・中分化群に有意に多くみられた( $P=0.029$ )。(2)腫瘍増殖能・アポトーシスとの関連:GPR87陽性腫瘍ではGPR87陰性腫瘍と比べ、Ki-67増殖指数が有意に高かった(57.0% vs 40.0%,  $p=0.002$ )。一方、GPR87陽性腫瘍と陰性腫瘍との間にアポトーシス指数の違いは見られなかった。(3)予後検討:GPR87陽性腫瘍患者の生存期間は、GPR87陰性腫瘍患者と比較し有意に不良であった( $p=0.029$ )。特にGPR87陽性の腺癌患者の生存期間は、GPR87陰性の腺癌患者に比べて、有意に不良であった( $P=0.024$ )。扁平上皮癌においては、GPR87の発現と生存期間に有意な差はみられなかった。多変量解析により、非小細胞肺癌患者におけるGPR87の発現は、腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無と共に、独立した予後因子であること

を証明できた (Hazard ratio=2.053, P=0.018)。

【考察】非小細胞肺癌における GPR87 の過剰発現は、腫瘍の増殖を促進し、非小細胞肺癌の進行に関与するものと推察された。また GPR87 発現の有無は、生存期間で有意差を認め、予後に影響を与える因子の可能性が示唆され、また独立した予後不良因子であった。GPR87 は非小細胞肺癌における遺伝子治療の標的因子になる可能性が示唆された。

掲載誌名	Molecular and Clinical Oncology		
	第 2 巻, 第 4 号		
(公表予定) 掲載年月	2014年 7月	出版社(等)名	Spandidos Publications
Peer Review	① 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。