

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16591

研究課題名（和文）mTORC1の細胞内分布パターンが早期肺腺癌の再発と予後に与える影響の検討

研究課題名（英文）Correlation between mTORC1 intracellular distribution and prognosis in early stage lung adenocarcinoma.

研究代表者

磯谷 一暢（Isogaya, Kazunobu）

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：90634022

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000 円

研究成果の概要（和文）：早期肺がんの手術所例のFFPE標本から作製した病理スライドを使用し、蛍光免疫染色法を用いてmTORC1やその共役因子である細胞内輸送に関わる分子の細胞内局在を検出する手法を確立した。細胞内局在は症例によってさまざまであり、スコアリングを試みることが可能であった。得られたスコアと当該患者の生存率を比較したが、検討した範囲では有意な相関は見とめられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究ではmTORC1複合体の細胞内での分布パターンが初期肺腺癌の予後に影響を与えている可能性を考え、肺腺癌患者検体を使用し病理学的検討を行い、初期肺腺癌手術後の予後予測マーカーとしてのmTORC1の可能性を探索した。我が国では毎年3万人の患者が新規にStage I/IIの肺がんと診断されているが、当研究はこれらの患者に根拠をもって最適な医療が受けられるようにするための新たな知見をもたらすことを企図していた。残念ながら当初見込まれた明らかな相関は見られなかった。

研究成果の概要（英文）：Using pathology slides prepared from FFPE specimens of surgical cases of early-stage lung cancer, we established a method to detect the subcellular localization of mTORC1 and its co-factors, molecules involved in intracellular transport, using fluorescent immunostaining. Intracellular localization varied from case to case, and scoring could be attempted. The obtained scores were compared with the survival rate of the patients, but no significant correlation was found within the scope of the study.

Translated with DeepL.com (free version)

研究分野：分子病理学

キーワード：肺腺癌 mTOR

1. 研究開始当初の背景

我が国において、毎年およそ7万5千人の患者が肺腺癌に新たに罹患している。統計によって異なるものの、そのうち30-35%がStage IB/IIと診断され、5年生存率は50-70%程度である。これらの病期の肺がんに対しては通常まず手術療法が行われるが、手術後に追加治療が行われるべきかどうかに関する明確な判断基準がなく、施設や個々の医師の経験に任されている。この結果、毎年およそ2-3万人もの患者が、肉体的・精神的・経済的に大きな負担の治療方針を不明瞭な基準で選択することを余儀なくされている。このようなことから、早期肺がんの予後を予測する新たな知見が待たれており、世界中の様々な施設で研究が行われている。

mTORは細胞の生存・増殖・オートファジー・運動能の調節など様々な機能に関わるシグナル伝達因子である。mTORはRaptorやRictorなどの分子と相互作用し、mTORC1/2といった機能や細胞内分布の異なる複合体を形成する。mTORC1はInsulinなどのリガンドの下流のAKTシグナルと、またライソソーム上で細胞質内のアミノ酸濃度を感知した低分子量GTPaseの2つの因子によって活性化され、オートファジーを抑制するとともに細胞生存・増殖シグナルや運動能に関わるタンパク質の翻訳効率を調節している。この活性化機構や下流のシグナルの詳細は未だに分かっていない部分が多い。mTORは癌においても大きな役割を果たしていることが基礎的研究から示唆されており、現在までにmTORキナーゼ阻害剤を悪性腫瘍の治療薬として使う治験が10以上も行われたが、ほとんどの試験が良い成績を残さなかった。この理由としてフィードバック作用でAKTシグナルが活性化されたり、mTORC2の働きに影響を与えたりすることなどが考えられており、mTORC1の詳細な調節機構が解明され、より洗練された介入方法が開発されることが望まれている。

申請者が以前に所属していたグループでは、肺胞上皮細胞のマスター遺伝子であるTTF-1によって抑制され、TGF- β によって誘導されるTUFT1という分子が、肺腺癌細胞株や乳がん細胞株において、AKTシグナルやアミノ酸シグナルとは独立に、mTORのライソソーム上への移動に必須であり、TUFT1のノックダウンはこの移動妨げることによって、AKTシグナル活性化の如何にかかわらずmTORC1の下流のシグナルを抑制し、その結果がんの増殖、浸潤、転移を抑制するというところを見いだした。また、面白いことに、公開されているデータの解析でTUFT1の発現レベルはStage I/IIの肺腺癌患者の予後に大きく影響するのに対し、Stage III/IVの患者の予後には影響を与えないことも明らかになった。以上から、mTORC1は上流のキナーゼやアミノ酸経路のみならず、細胞内輸送によっても働きが調節されており、その経路が肺腺癌の初期患者において癌の浸潤や転移に影響を与えている可能性が示唆された。しかし、実際の肺がん患者で、mTORC1の働きがどの程度のインパクトがあるのかに関しては分かっていない。

2. 研究の目的

mTORC1複合体の細胞内での分布パターンが初期肺腺癌の予後に影響を与えている可能性を考え、肺腺癌患者検体を使用し病理学的検討を行い、初期肺腺癌手術後の予後予測マーカーおよび治療標的としてのmTORC1の可能性を探索した。

3. 研究の方法

本研究では申請者の所属する大学病院において手術が行われた早期肺がんの症例をピックアップし、その手術検体の病理スライドにおいて、腫瘍細胞内のmTORC1の構成分子やmTORC1の細胞内輸送に関わる分子を蛍光免疫染色法を用いて評価し、mTORC1の細胞内分布の状態をスコアリングする。そのスコアと、当該患者の生存率や術後再発率といった予後との相関を見る。mTORC1の分布の評価が難しい場合はmTORのリン酸化や、細胞内輸送分子の活性化など他の複数の因子を蛍光免疫染色検出し、複合的に判断する。

4. 研究成果

早期肺がんの手術所例のFFPE標本から作製した病理スライドを使用し、蛍光免疫染色法を用いてmTORC1やその共役因子である細胞内輸送に関わる分子の細胞内局在を検出する手法を確立した。細胞内局在は症例によってさまざまであり、スコアリングを試みる事が可能であった。得られたスコアと当該患者の生存率を比較したが、検討した範囲では有意な相関は見とめられなかった。

その後は、あらたな共役因子の候補を探索すべく、生化学的な手法を用いて、mTORC1の細胞

内輸送の仕組みの解析を試みているが、これに関しては今後も解析を続けていく予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------