

Sphingomyelin (d35:1) as a novel predictor for lung adenocarcinoma recurrence after a radical surgery: a case-control study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高梨, 裕典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003812

博士（医学） 高梨 裕典

論文題目

Sphingomyelin(d35:1) as a novel predictor for lung adenocarcinoma recurrence after a radical surgery: a case-control study

(肺腺がん根治術後の再発における新規予測因子としてのスフィンゴミエリン (d35:1) : 症例対照研究)

論文の内容の要旨

[はじめに]

肺がん根治術後の再発を抑制するために、術後補助化学療法が行われる。しかし、肺がん根治術後症例の約 20%が再発を経験する。肺がん根治手術後の予後を改善するために、術後補助化学療法の適応となる患者選択を効率よく行う必要がある。しかし、従来 of 病理学的予後因子を用いた再発予測は困難であり、真に術後補助化学療法の恩恵を被る集団の予測も難しい。実際に現行の TNM 分類に基づいた術後補助化学療法の適応基準に従うと、適応のある症例でも手術単独で完治し、適応のない症例でも再発を経験することがある。ゆえに、新しい再発予測因子の同定が必要である。がん組織では正常組織と比べて脂質代謝が変化しており、脂質代謝の変化が予後因子となるがん種（乳がん、腎細胞がん）も報告されている。再発を来す肺がんは潜在的に悪性度が高く脂質代謝が変化していると予想し、再発予測因子になり得る脂質が存在すると仮説を立てた。

[材料ならびに方法]

病理病期 I - II 期の肺腺がん根治手術で得られた凍結組織検体から Bligh-Dyer 法で抽出された脂質を液体クロマトグラフィー質量分析法で測定し、再発群 (10 例) と非再発群 (10 例) においてリポドミクスの比較解析を行った。さらに、再発予測性能について従来 of 病理学的予後因子と比較した。本研究は、浜松医科大学 臨床研究倫理委員会による承認を受けた (承認番号 18-264)。

[結果]

再発群の平均総脂質量は非再発群の約 1.65 倍増加していた ($P = 0.026$)。さらに、主成分分析では再発群の一部に分離を認めたことから、再発群における特異的な脂質プロファイルが示唆され、同定された全脂質のスクリーニングを行った。同定された 2595 種類の脂質量をボルケーノプロットで解析すると、再発群では 203 種類の脂質が増加し ($P < 0.05$, $\text{Folding change} \geq 2$)、4 種類の脂質が減少 ($P < 0.05$, $\text{Folding change} \leq 0.5$) していた。合計 13 種類の脂質について ROC (Receiver operating characteristic) 曲線下面積 (AUC) を算出し、AUC が最も高かった 3 種類を最終候補として選択した。すると、再発群で増加していた脂質のうち、がんの増殖性との関連が報告されているスフィンゴミエリン (SM) や

セラミド (Cer) などのスフィンゴ脂質、トリグリセリドが最終候補となった。このうち、再発群で特異的に上昇 (平均 2.77 倍) していた SM (d35:1) が解析に用いたコホートに対して最も高い再発予測能 (AUC、0.91; 感度、1.00; 特異度、0.80; 正確度、0.90) を示した。これは、すべての項目において本試験の再発群に有意に関連していた病理学的予後因子より高い再発予測性能であった。

[考察]

病理組織において再発予測が難しい症例においても、再発症例では SM(d35:1) が著明に上昇していたため、客観性の高い再発予測を支持し得ると考えられた。

SM は細胞膜の脂質ラフトを構成する主成分の 1 つである。前駆体である Cer から合成され、細胞増殖のシグナリングに関連するタンパク質の制御に関与しているとされている。先行研究では、白血病や子宮頸がんなどのがん種においてがん細胞の増殖に関連していることが報告されている。肺がんにおいては正常組織よりがん組織において SM 量が減少しており、増殖能の高いがん組織においては SM やそのプリカーサーが消費されている可能性が報告されている。本研究では正常組織のサンプルを得ることが出来なかったため、SM 量について正常組織と比較することは出来なかったが、総 SM 量と総 Cer 量が再発群で上昇していることが確認された。従って、スフィンゴ脂質の合成フローが上昇している症例ががん組織の急速な増殖による脂質消費を上回るスフィンゴ脂質の供給が可能であり、高い再発リスクにつながる可能性が推察された。将来この成果を発展させ、臨床における正確な再発予測への実用化および適切な術後治療につながると思われる。

[結論]

SM(d35:1) は肺腺がん根治術後の再発予測因子として有望な候補になると考えられた。