

令和2年度 生命医科学域セミナーⅢ

演題：病理からのアプローチにもとづく

肺癌の研究

演者：松原 大祐 先生

自治医科大学 病理学講座

統合病理学部門 准教授

日時：令和2年11月25日（水）16時～17時

会場：健康医科学イノベーション棟8階講堂

要旨：

現在、肺腺癌ではEGFR,ALKなど相互排他的なドライバー変異への分子標的薬剤が効果をあげているが、その多くはTTF-1陽性のTRU-typeである。ゲノム解析の進展にも関わらず、ドライバー変異不明の肺癌が未だ30%程あり、Non-TRU-typeの治療標的は、EGFR等チロシンキナーゼとは異なる性質が伺える。

我々は、病理の立場から、細胞分化と分子異常との関連性に注目し、まず、独自に構築した肺癌細胞40株からなるパネルの解析から、肺腺癌が、上皮型とEMT型に分類でき、ドライバー変異は上皮型に集中することを見出した。さらに、ドライバー変異不明の上皮型細胞株の中に、RET転座を有する肺腺癌細胞株を発見した。EMT型の肺腺癌の発生と進展における、SMARCA4/SMARCA2の機能喪失やPRMT5の過剰発現などのEpigenetic異常の重要性を見出し、また、Hippo pathwayが、接着分子CADM1の腫瘍抑制効果に関わり、かつ、YAP1の欠失が、神経内分泌分化に関与することを示した。Non-TRU-typeの原発性肺腺癌の全エキソーム解析から、その多くは、TTF-1遺伝子変異/メチル化によるTTF-1失活とともに異常な胃腸上皮分化を示しており、胃腸上皮分化に関わる分子TTF-1が、治療標的たりうることを見出した。

以上、肺癌研究における病理学的視点の重要性について述べたい。