演題名　　非小細胞肺がんリンパ節転移の分子生物学的特徴と治療標的候補の探索
演者氏名　深見朋世
所属先　　近畿大学外科学呼吸器外科部門、国立がん研究センター研究所腫瘍免疫分野、国立がん研究センター研究所免疫ゲノム解析部門

深見朋世[1,2]、野村幸太郎[2]、津谷康大[1]、小山正平[3]
1. 近畿大学外科学呼吸器外科部門、
2. 国立がん研究センター研究所腫瘍免疫分野
3. 国立がん研究センター研究所免疫ゲノム解析部門

【背景】
非小細胞肺癌（NSCLC）においてリンパ節転移は重要な予後因子であるが、その成立に関与する分子生物学的機序は十分に明らかではない。本研究では、原発巣およびリンパ節転移巣の RNA sequencing（RNA-seq）データを用いて、リンパ節転移に関連する遺伝子発現および分子経路を探索することを目的とした。
【方法】
NSCLC 症例の RNA-seq データを用い、リンパ節転移陽性症例の原発巣（LN+P）とリンパ節転移陰性症例の原発巣（LN-P）を比較した。さらに、リンパ節転移陽性症例について、同一症例由来の原発巣（LN+P）と対応するリンパ節転移巣（LN+M）の paired 解析を行った。遺伝子発現差解析に加え、protein-coding genes を対象とした Gene Set Enrichment Analysis（GSEA）を行い、Hallmark および Reactome gene sets を用いてリンパ節転移に関連する分子経路を探索した。
【結果】
LN+P と LN-P の比較では複数の遺伝子に発現差を認めたが、個々の protein-coding gene の変化は限定的であった。一方、GSEA では MYC 関連をはじめとする細胞増殖・細胞周期に関連するプログラムの変化が認められた。また、Reactome を含む pathway 解析では、免疫微小環境およびマクロファージ機能に関連する複数のシグナルが候補として抽出された。リンパ節転移関連候補遺伝子として MET、CD47 などに着目したところ、MET は LN+P で発現上昇傾向を示したが、単一遺伝子レベルでの統計学的な有意差は認められなかった。さらに、リンパ節転移陽性症例における同一症例由来の LN+P と LN+M の paired 解析においても、原発巣からリンパ節転移巣への移行に伴う遺伝子発現および pathway レベルの変化を認めた。
【結論】
NSCLC のリンパ節転移には、個々の遺伝子発現の変化に加えて、腫瘍細胞の増殖関連プログラムと免疫微小環境の変化が関与する可能性が示唆された。MET および CD47 を含む候補分子については、RNA-seq 解析のみではリンパ節転移における機能的関与を結論づけることは困難であり、今後、公開 single-cell RNA-seq データを用いた細胞種ごとの発現解析、多重免疫染色による組織レベルでの評価、および in vitro 解析を行い、これらの候補分子のリンパ節転移への関与を検証する予定である。