

令和元年6月25日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08671

研究課題名(和文) 少数個転移(オリゴメタスタシス)を示した肺癌の病理学的特性

研究課題名(英文) Pathological characteristics of oligometastatic lung cancers

研究代表者

禹 哲漢 (Woo, Tetsukan)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：90537177

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は少数個転移を示した肺癌の病理学的特性を明らかにすることを目的とした。少数個転移群と多数個転移群との間で病理学的因子の比較解析を行った結果、縦隔リンパ節転移(N2)症例が多数個転移群で有意に頻度が高かった。腫瘍microRNA発現の網羅的解析を行い、少数個転移群と多数個転移群との間で異なる発現を示す20種のmicroRNAを選別。これらの発現をReal-Time PCRで検証した結果、miR-31-5p、miR-376c-3p、miR-127-3p、miR-150-5pの4種のmicroRNAが少数個転移群で高発現を示し、microRNA発現と少数個転移肺癌との関連性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在まで、少数個転移(オリゴメタスタシス)肺癌の臨床的特徴を示した報告は複数認められるものの、病理学的特性を示した報告はほとんど認めなかった。本研究で示した腫瘍microRNA発現と少数個転移肺癌との関連性は、今後、多数個転移肺癌との峻別指標の確立に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the pathological characteristics of lung cancers that showed small number of metastases (oligometastasis). As a result of comparing the pathological factors between the oligometastasis and the polymetastasis group, the frequency of the mediastinal lymph node metastasis (N2) cases was significantly high in the polymetastasis group. A comprehensive analysis of tumor microRNA expression was performed using a gene chip microarray, and 20 microRNAs showing differential expression between the oligometastasis and the polymetastasis group were selected. As a result of verifying these expressions by Real-Time PCR, four microRNAs of miR-31-5p, miR-376c-3p, miR-127-3p and miR-150-5p are highly expressed in the oligometastasis group, and it was suggested that the relationship between microRNA expression and oligometastatic lung cancer was shown.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 オリゴメタスタシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般的に遠隔転移を伴う癌は、腫瘍細胞の広範な血行性散布を基本とした「全身性疾患」としての性格を持ち、化学療法が標準的治療と考えられている。しかし、遠隔転移を伴う癌の特性は必ずしも一様ではなく、少数個転移（オリゴメタスタシス）に留まり「局所性疾患」としての性質を持つ「中間的な一群」が存在する（Hellman S, et al. J Clin Oncol 1995;13:8-10）。この様な少数個転移を示す癌は、化学療法による延命のみならず、手術や放射線等の局所治療で完治あるいは長期生存を得ることが可能であり、現在まで様々な報告がなされている。代表的な例として、大腸癌の肝・肺転移、骨軟部腫瘍の肺転移において、原発・転移巣両方に対する積極的な局所治療による長期生存例が報告されている（Pastorino U, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:37-49）。肺癌でも、少数個転移例に対する小規模な無作為第二相試験の結果が報告されており、手術等の局所治療を追加した群は、化学療法単独群と比較して有意に予後良好であった（Gomez D, et al. Lancet Oncol 2016;17:1672-82）。しかし、この様な少数個転移肺癌の治療上の最大の問題点は、当初、少数個転移であったが、経過中に複数臓器へ多数個転移を示す症例の存在であり、治療開始時点でこれらを峻別可能とする指標の確立は、期肺癌の適切な治療選択・予後向上のための、新たな突破口となる可能性がある。

2. 研究の目的

従来、転移を伴った肺癌は手術適応とされることが少なく、単施設での症例集積が困難であるため、少数個転移を来した肺癌の病理学的特性に関する報告はほとんどなかった。本研究では、申請者がこれまで集積した少数個転移・多数個転移肺癌の手術材料を用いて、少数個転移（オリゴメタスタシス）肺癌の病理学的特性を明らかにし、多数個転移肺癌との峻別指標の確立に繋げる事を目的とした。

3. 研究の方法

過去の肺癌手術症例から、少数個転移症例、多数個転移症例を選抜し、これらの原発巣における病理学的所見の比較解析を行った。

- (1)各症例の組織型、組織亜型、分化度、病理病期、細胞増殖活性（MIB-1 標識率）、脈管浸潤（D2-40、EVG）を解析し、少数個転移群の病理組織形態学的特徴を解析した。
- (2)手術材料からマイクロダイセクションで腫瘍細胞を取り分け、Total RNA を抽出した。分光光度計とバイオアナライザーを用いて Total RNA の品質評価を行った後、Gene チップマイクロアレイを用いて肺癌原発巣における 2565 種 microRNA の網羅的発現解析を行った。網羅的発現解析の結果、少数個転移群と多数個転移群との間で異なる発現を示す microRNA を選別し、これらの microRNA 発現を Real-Time PCR で検証した。得られた測定結果を用いて、少数個転移群と多数個転移群との 2 群間で比較解析を行い、少数個転移肺癌に特有の microRNA 発現特性を解析した。

4. 研究成果

少数個転移群と多数個転移群との間で病理組織学的因子の比較解析を行った結果、縦隔リンパ節転移（N2）症例が多数個転移群で有意に頻度が高かった。また、肺癌原発巣における microRNA の網羅的発現解析を行った結果、少数個転移群と多数個転移群との間で異なる発現を示す 20 種の microRNA を選別した。これらの発現を Real-Time PCR で検証した結果、miR-31-5p、miR-376c-3p、miR-127-3p、miR-150-5p の 4 種の microRNA が少数個転移群で高発現を示し、microRNA 発現と少数個転移肺癌との関連性が示唆された。

現在まで、少数個転移（オリゴメタスタシス）肺癌の臨床的特徴を示した報告は複数認められるものの、病理学的特性を示した報告はほとんど認めなかった。本研究で示した腫瘍 microRNA 発現と少数個転移肺癌との関連性は、今後、多数個転移肺癌との峻別指標の確立に繋がる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

- (1) Sawabata N, Kawase A, Takahashi N, Kawaguchi T, Woo T, Saito Y, Shiono S, Matsutani N; From The International Lung-Clinical-Study Organization (ILO). Validating margin status in lung wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. Surg Today. 2018 Oct;48(10):963-967. doi:10.1007/s00595-018-1683-2. 査読有り。
- (2) Okudela K, Mitsui H, Matsumura M, Arai H, Shino K, Sekine A, Woo T, Suzuki T, Ishikawa Y, Umeda S, Tajiri M, Masuda M, Ohashi K. The potential significance of alpha-enolase (EN01) in lung adenocarcinomas - A utility of the immunohistochemical expression in pathologic diagnosis. Pathol Int. 2017 Dec;67(12):602-609. doi: 10.1111/pin.12607. 査読有り。
- (3) Matsutani N, Sawabata N, Yamaguchi M, Woo T, Kudo Y, Kawase A, Shiono S, Iinuma H, Morita S, Kawamura M. Does lung cancer surgery cause circulating tumor cells? - A

multicenter, prospective study. J Thorac Dis. 2017 Aug;9(8):2419-2426. doi: 10.21037/jtd.2017.07.33. 査読有り.

- (4) Matsumura M, Okudela K, Kojima Y, Umeda S, Tateishi Y, Sekine A, Arai H, Woo T, Tajiri M, Ohashi K. A histopathological feature of EGFR-mutated lung adenocarcinomas with highly malignant potential - An implication of micropapillary element. PLoS One. 2016 Nov 18;11(11):e0166795. doi:10.1371/journal.pone.0166795. 査読有り.
- (5) Kojima Y, Okudela K, Matsumura M, Omori T, Baba T, Sekine A, Woo T, Umeda S, Takemura T, Mitsui H, Suzuki T, Tateishi Y, Iwasawa T, Arai H, Tajiri M, Ogura T, Kameda Y, Masuda M, Ohashi K. The pathological features of idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary adenocarcinomas. Histopathology. 2017 Mar;70(4):568-578. doi: 10.1111/his.13103. 査読有り.
- (6) Okudela K, Mitsui H, Woo T, Arai H, Suzuki T, Matsumura M, Kojima Y, Umeda S, Tateishi Y, Masuda M, Ohashi K. Alterations in cathepsin L expression in lung cancers. Pathol Int. 2016 Jul;66(7):386-92. doi: 10.1111/pin.12424. 査読有り.
- (7) Okudela K, Mitsui H, Woo T, Kojima Y, Matsumura M, Arai H, Suzuki T, Umeda S, Tateishi Y, Saito Y, Tajiri M, Masuda M, Kameda Y, Ohashi K. Expression of tropomyosins in lung cancer - a potential role in carcinogenesis and its utility in a histopathological diagnosis. Histol Histopathol. 2016 Aug;31(8):857-66. doi:10.14670/HH-11-721. 査読有り.

[学会発表](計7件)

- (1) 禹哲漢. 少数個転移(オリゴメタスタシス)を伴った肺癌の臨床病理学的特徴に関する後方視的研究. 第9回 International Lung clinical study Organization (ILO) 呼吸器外科リサーチセミナー. 2018年.
- (2) 禹哲漢. EGFR-TKI 使用で長期生存に至っている肺癌術後髄膜癌腫症の1例. 第59回日本肺癌学会学術集会. 2018年.
- (3) 禹哲漢. 肺癌同時単臓器転移の肺切除を含む集学的治療の多施設前向き研究. 第6回 International Lung Clinical Research Organization (ILO) 呼吸器外科リサーチセミナー. 2017年.
- (4) 松本淳, 禹哲漢. 激しい背部痛を伴った右胸壁Glomus 腫瘍の一例. 第34回日本呼吸器外科学会総会. 2017年.
- (5) 禹哲漢. 非小細胞肺癌術後少数個再発(Oligo-recurrence)症例の病理学的解析. 第69回日本胸部外科学会定期学術集会. 2016年.
- (6) 禹哲漢. 悪性胸膜中皮腫診断におけるp16 FISHの有用性. 第33回日本呼吸器外科学会総会. 2016年.
- (7) 禹哲漢. Up-regulation of S100A11 in lung adenocarcinoma - its potential relationship with cancer progression -. 第116回日本外科学会定期学術集会. 2016年.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 奥寺 康司

ローマ字氏名: Okudela Koji

所属研究機関名: 横浜市立大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 10326027

研究分担者氏名: 荒井 宏雅

ローマ字氏名: Arai Hiromasa

所属研究機関名：横浜市立大学
部局名：医学研究科
職名：客員講師
研究者番号(8桁): 10381493

研究分担者氏名：益田 宗孝
ローマ字氏名：Masuda Munetaka
所属研究機関名：横浜市立大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号(8桁): 10190365

研究分担者氏名：大橋 健一
ローマ字氏名：Ohashi Kenichi
所属研究機関名：横浜市立大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号(8桁): 40231203

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。