

令和 3 年 10 月 11 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19313

研究課題名(和文) ERCC1を用いた高齢者肺癌に対するプラチナ製剤の有用性の検討

研究課題名(英文) ERCC1 assessment to predict platinum based chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer

研究代表者

沖本 民生 (Okimoto, Tamio)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教

研究者番号：00733586

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ERCC1の発現を評価することがプラチナ製剤の効果予測に有用であるとする後ろ向き
の研究報告は多数ある。しかし、前向き研究では一貫した結果が得られなかった。その理由として、免疫組織
化学染色の評価法、抗体の特異性・染色性の変化などが挙げられている。
我々は4期非小細胞肺癌患者の診断時生検検体を免疫染色を行いERCC1の発現を評価した。それを2012年に同一検
体を染色した結果と比較した。
その結果、染色性には変化が認められた。しかし、プラチナ製剤の効果予測には依然有用である結果も認められ
た。そのため、免疫組織化学染色を用いた評価には限界があり、NGSなど別の方法を用いた評価が必要であると
考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プラチナ製剤の効果予測にERCC1の発現評価が有用であるという後ろ向き研究は多数あるが、前向き研究で一貫
した結果が得られていない。本研究では、その原因として多くの研究で用いられている抗ERCC1抗体の染色性が
変化していることを発見した。しかし、染色性は変化するもののERCC1の発現とプラチナ製剤の効果の間に関連
があることも示した。これらの結果から、ERCC1の評価は有用である一方、免疫組織化学染色による評価は最適
ではないと考えられた。したがって、今後は次世代シーケンサーなどを用いたERCC1の評価が、有用性の検討が必
要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To predict the efficacy of the treatment, ERCC1 has been investigated for a
long time. Some studies showed the change in the performance of the antibody used in previous
studies. ERCC1 assessment to predict chemotherapy efficacy by immunohistochemistry is controversial.
We retrospectively identified 28 patients who received platinum-containing chemotherapy and went
through evaluation by CT after 6-9 weeks from the therapy initiation. We evaluated their tumor
samples twice six years apart, in 2012 and 2018, with the latest anti-ERCC1 antibodies at that time.

<Result>Patients with low ERCC1 expression tumors showed a better disease control rate on
platinum-based chemotherapy. However, the performance of the antibody we used for IHC changed by
time. New technology to evaluate the ERCC1 expression is needed.

研究分野：肺癌

キーワード：肺癌 高齢者 ERCC1 個別化治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢者においてプラチナ製剤の効果を予測することができれば、不要なプラチナ製剤の投与による毒性やQOLの低下を防ぐことができる可能性がある。しかし、そのプラチナ製剤が奏功する患者群の選別方法は十分には解明されていない。

プラチナ製剤の効果予測因子としてERCC1が候補に挙げられており、ERCC1を免疫染色を用いて評価を行い、治療方法を決定する前向き研究を計画した。

2. 研究の目的

ERCC1を免疫染色を用いて評価を行い、治療方法を決定することで、高齢非小細胞肺癌患者の治療効果、QOLが改善するかを検討する。

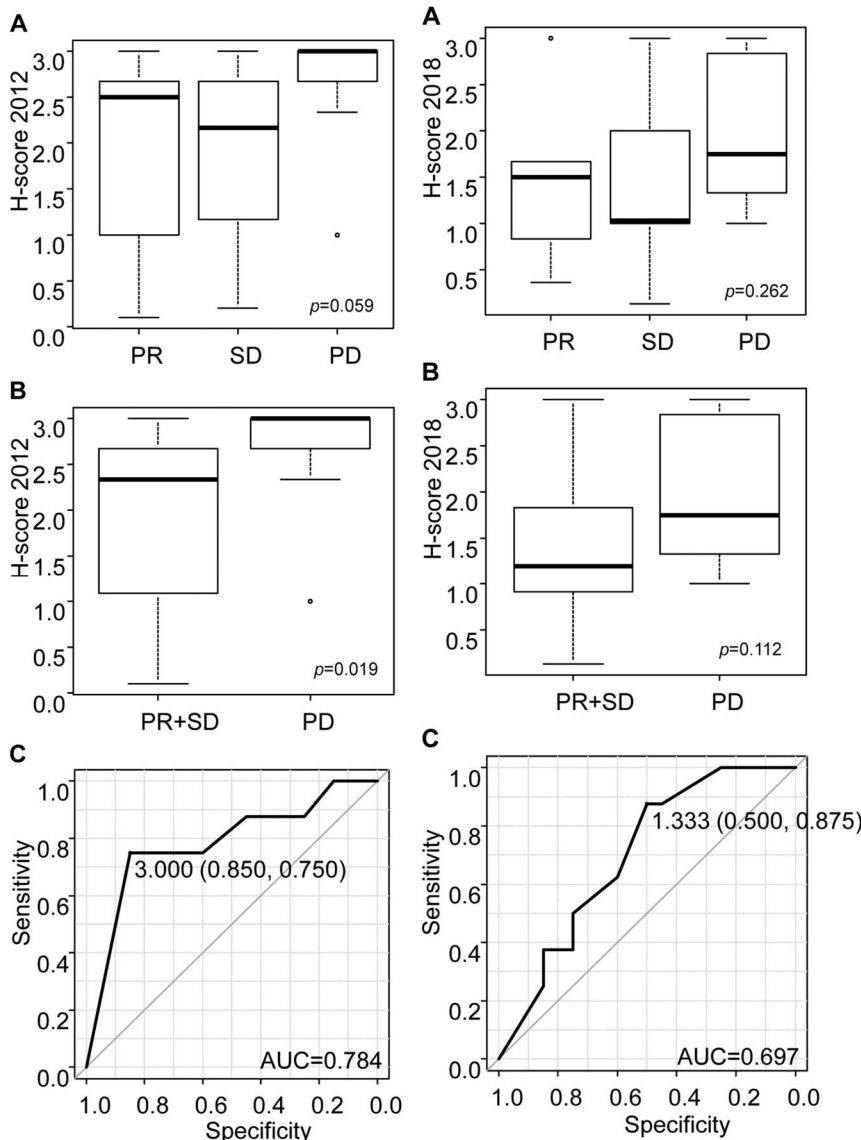
当初、上記目的を達成するために臨床試験の実施に向けて準備を進めていた。しかし、2017年に似たデザインの大規模前向き試験の結果が報告された。それはこれまでの研究報告とは異なり、ERCC1の評価とそれに基づく治療法の決定は肺癌患者の生命予後を改善しないというものだった。そのため、我々は方針を変更し、これまでの研究と結果が一貫しなかった原因を検討することとした。

3. 研究の方法

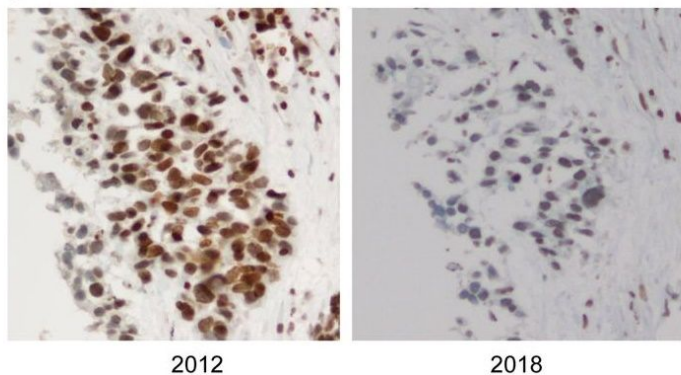
我々は2012年に4期非小細胞肺癌患者28例の診断時生検検体を用いて、ERCC1の発現とプラチナ製剤による化学療法の効果に関連があることを報告した。この際に用いた検体を、同一クローンだが別ロットの抗体(2018年に購入)を使用して再度免疫染色を行い、2012年の結果と比較することで、2012年から2018年の間で抗体の染色性の変化が起きているのかを確認することとした。

4. 研究成果

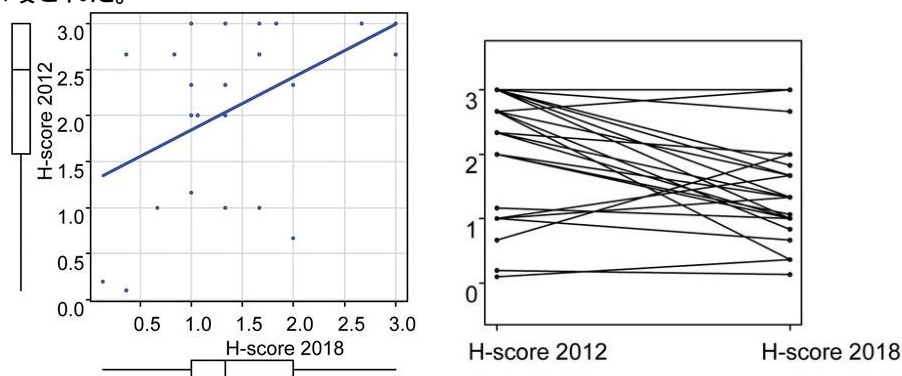
免疫染色の結果とプラチナ製剤を含む化学療法の効果の関係を下に示す。左側が2012年の抗体、右側が2018年の抗体を使用した結果である。2012年、2018年ともに化学療法の効果を認めた群では、ERCC1の発現が低い傾向を認めた。また、ERCC1の発現をもとに化学療法の効果を予測できるかを検討するために、ROC曲線を描いたところ、AUCは2012年と2018年がそれぞれ0.784と0.697と比較的良好であった。この結果から、ERCC1の発現を免疫染色を用いて評価することで、プラチナ製剤を含む化学療法の効果を予測しうる可能性が示唆された。



次に、個々の症例における染色結果に変化があるのかを検討した。一部の検体では下に示す例のように2012年と2018年の染色結果に変化が認められた。



今回検討した28例の染色結果(H-score)を下に示す。相関係数は0.538であった。また、2012年と2018年では統計学的に有意な差($p=0.002$, Wilcoxon's rank-sum test)を認めた。この結果より、ERCC1抗体のロットが変わることにより、免疫染色時の染色性に変化が起きることが示唆された。



上記の結果から、検体自体の劣化による染色性の変化は否定できないものの、ERCC1はプラチナ製剤の効果予測に有用である可能性はあるが、免疫染色を用いた評価には限界があり、NGSなど別の方法を用いた評価が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 OKIMOTO TAMIO, TSUBATA YUKARI, TANINO RYOSUKE, NAKAO MIKA, HOTTA TAKAMASA, HAMAGUCHI MEGUMI, HAMAGUCHI SHUNICHI, ARAKI ASUKA, ISOBE TAKESHI	4. 巻 41
2. 論文標題 ERCC1 Is a Predictive Biomarker for Non-small Cell Lung Cancer But Is Antibody-dependent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2653 ~ 2660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okimoto Tamio, Kotani Hitoshi, Iida Yuichi, Koyanagi Akira, Tanino Ryosuke, Tsubata Yukari, Isobe Takeshi, Harada Mamoru	4. 巻 in press
2. 論文標題 Penetrexed sensitizes human lung cancer cells to cytotoxic immune cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔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
---------	---------