

令和元年6月21日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19988

研究課題名(和文) がん微小環境を標的とした間質性肺炎合併肺癌に対する革新的治療法の構築

研究課題名(英文) Interstitial pneumonia microenvironment enhances lung cancer progression

研究代表者

前田 亮 (MAEDA, RYO)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：00648769

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)：間質性肺炎合併肺癌患者に対してのがん治療は、その急性増悪という観点から、十分になされていないのが現状であり、間質性肺炎合併肺癌患者に対する新規治療戦略を構築することが研究目的であった。マウスモデルにおいて、間質性肺炎における肺微小環境は、肺癌のリンパ節転移、対側肺転移を促進させること、さらに、間質性肺炎合併肺癌の進展に対して、間質性肺炎治療薬である抗線維化薬ピルフェニドロンが効果を示すことが立証された。抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することが、新規治療戦略となり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質性肺炎合併肺癌患者に対してのがん治療は、その急性増悪という観点から、十分になされていないのが現状である。この現状を打破するために、間質性肺炎合併肺癌患者に対する革新的治療戦略を構築することが必要である。本研究から、抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することが、間質性肺炎合併肺癌に対する新規治療戦略となり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Therapeutic options for lung cancer patients with interstitial pneumonia (IP) are severely restricted in fear of life-threatening acute exacerbation of IP by anticancer treatment. Bleomycin-induced IP environment in the lungs promoted the metastases of Lewis lung carcinoma (LLC) cells to the mediastinal lymph-nodes or contralateral lungs in a syngeneic orthotopic model of lung cancer. Treatment with pirfenidone (PFD), a drug clinically used for treating IP, inhibited BLM-induced metastasis of LLC cells. These results demonstrate the role of inflammatory microenvironment associated with IP in lung cancer progression, and provide a rationale for clinical studies on the use of PFD, alone or in conjunction with conventional chemotherapy, in lung cancer patients with IP.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 間質性肺炎

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

1. 研究開始当初の背景

肺がんは我が国のがん死の第一位であり、年間約 5 万人以上が肺がんで死亡している。肺がん患者の特徴としては、慢性閉塞性肺疾患や間質性肺疾患などの呼吸器疾患を基礎疾患に持つ患者が多いことがあげられる。特に、間質性肺炎は従来の治療では致死的な急性増悪を来しやすいことから、最も治療に苦慮する合併症である。例えば、化学療法では、間質性肺炎増悪のリスクは 5~20%、その 30~50%が致死的で、化学療法に生存期間延長効果があるかどうかは不明とされており、間質性肺炎合併肺がん患者の治療が行われるにあたって、その急性増悪という観点から現行の肺がん治療には大きな制約がもたらされている。

間質性肺炎の内、原因不明であるものは特発性間質性肺炎と呼ばれているが、特発性間質性肺炎のフォローアップ研究では高率に肺がんが発生することが知られており、また肺がん切除症例の内、10-20%もの患者に間質性肺炎が合併していると言われている。この様に、肺がん診療を行う上で高い頻度で遭遇する間質性肺炎合併肺がんの患者が、上述のような理由でがん治療が十分になされていないのが現状である。

2. 研究の目的

治療に難渋する間質性肺炎合併肺がん患者の診療及び治療成績を向上させるための新たな治療戦略を構築することが本研究の究極的な目的である。

3. 研究の方法

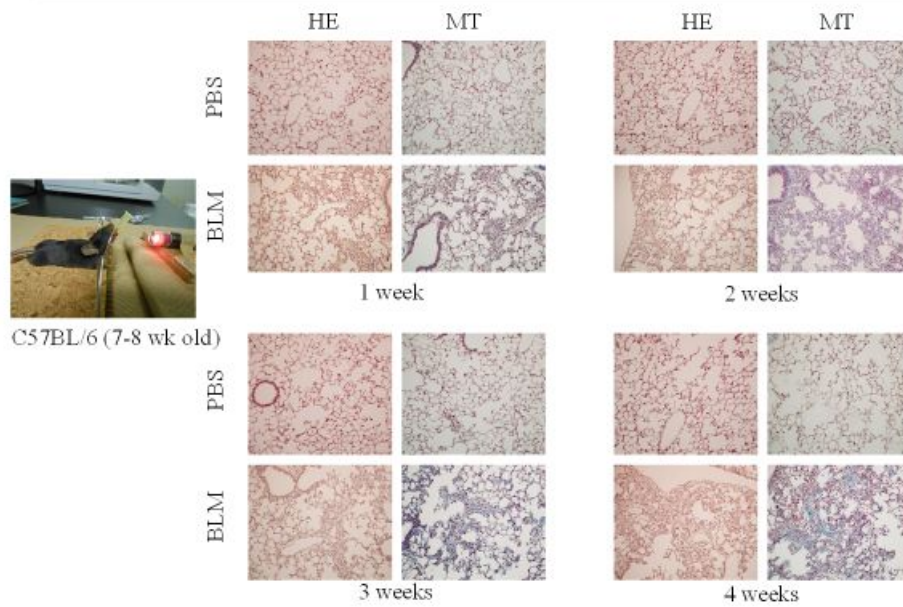
間質性肺炎合併肺がんの研究領域において、間質性肺炎と発がんとの関連や、肺がん治療に関連した間質性肺炎急性増悪因子の同定に関する研究は報告されているが、間質性肺炎合併肺がんの生物学的特性そのものを明らかにする研究は、これまで報告されていなかった。そこでその生物学的特性を把握するために、病理病期 I 期の間質性肺炎合併肺がん切除症例を検討したところ、非合併肺がんと比較して、リンパ管侵襲が有意に多く認められた。脈管侵襲は強力な術後再発予測因子であることを申請者は報告しており(Maeda R, et al. Thorax 2010; 65: 1092-8)、これは間質性肺炎合併肺がんの病理学的悪性度が高いことを示唆している。このことから申請者は、間質性肺炎の肺の微小環境自体が既存の肺がんの悪性度を高める因子として働いているのではないかという、独自の新しい仮説を立てて研究を開始した。

(1) 研究ツールとしてのマウスモデルの確立

間質性肺炎マウスモデルの導入

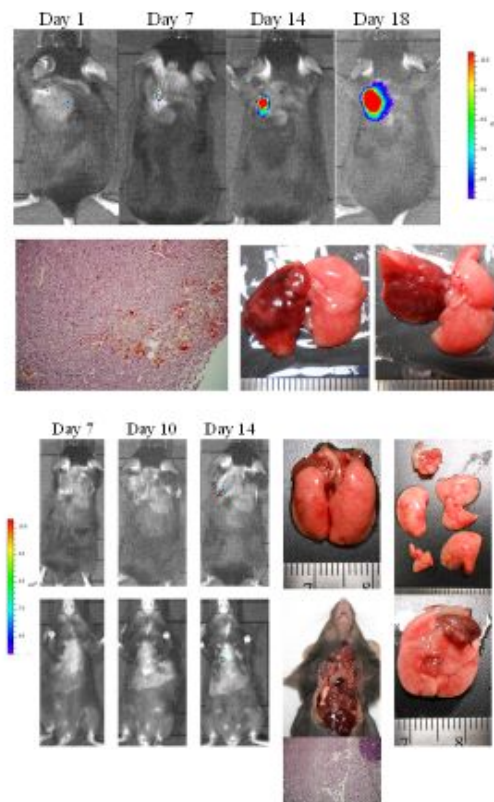
C57BL/6マウスにブレオマイシンを経気道的に投与することで、ブレオマイシン誘導性間質性肺炎モデルマウスを作製した。ブレオマイシン投与後、14日目よりマウス肺に線維化病変が認められ、肺の線維化病変は少なくともブレオマイシン投与後28日目まで認められた。

H&E and Masson's trichrome (MT) stain



肺がんの同所性肺移植モデルの確立

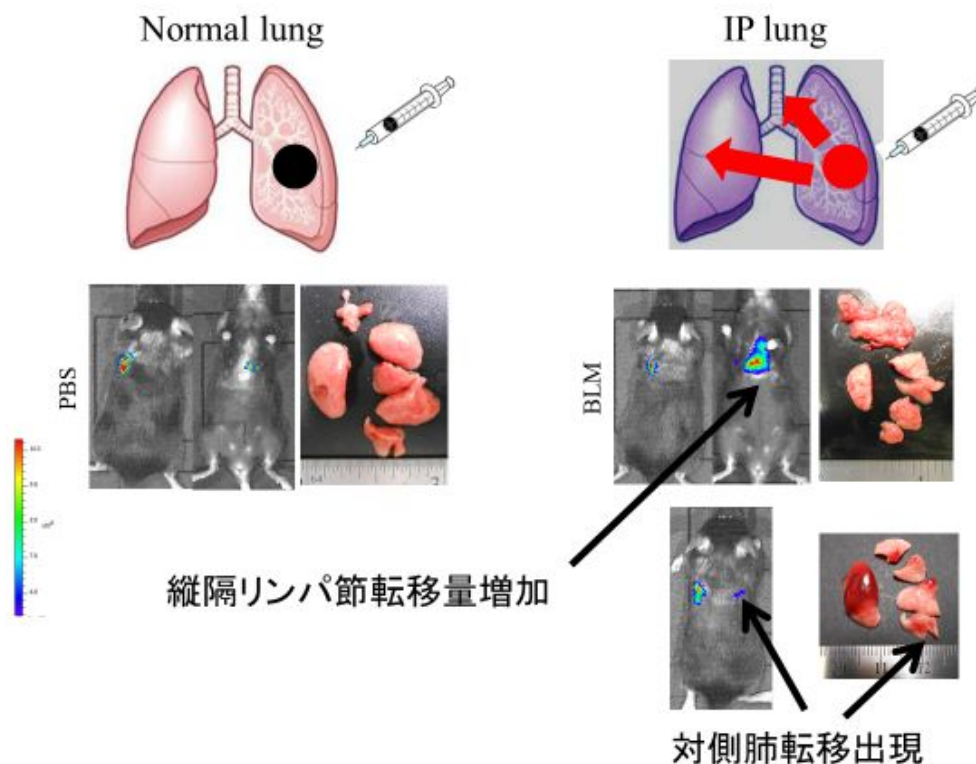
C57BL/6マウスの左肺に、同系マウス由来の肺がん細胞株である Lewis lung carcinoma cell (LLC)を同所性移植させる方法を確認した。同所性肺移植後7日目には肉眼的に腫瘍を確認することができ、10日目には縦隔リンパ節転移が認められた。生存期間は約20日で、対側肺を含む遠隔臓器への転移は認められなかった。



4. 研究成果

- (1) 間質性肺炎における肺微小環境は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させる
ブレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデル（ブレオマイシン投与後14日目）にマウ

ス肺癌細胞株 LLC を左肺に同所性肺移植し、同所性移植後14日目に形成された腫瘍を評価した。プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデルに形成された腫瘍と、コントロールとして PBS を経気道的に投与したマウスに形成された腫瘍を比較したところ、腫瘍の大きさに有意差は認められなかったものの、プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデルで形成された腫瘍では縦隔リンパ節転移量が有意に増加し、コントロールマウスでは全く認められなかった対側肺転移が認められるようになった。



(2) 抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することで、肺癌の進行は抑制される

抗線維化薬投与により間質性肺炎を制御することで、間質性肺炎合併肺癌におけるがんの進行を抑制することができるのかを検証した。肺癌の同所性肺移植モデルにプレオマイシンで間質性肺炎惹起させ、間質性肺炎に対する治療薬であるピルフェニドンを投与し、間質性肺炎を制御したところ、肺癌の縦隔リンパ節転移、対側肺転移が有意に抑制された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

前田 亮, 大久保憲一, 小島 康, 青木 正博
 間質性肺炎合併肺癌における抗線維化薬投与の意義.
 第69回日本胸部外科学会総会 平成28年

前田 亮, 大久保憲一、小島 康、青木 正博
間質性肺炎における肺の微小環境は既存の肺がんの進行を促進させる.
第 33 回日本呼吸器外科学会総会 平成 28 年

前田 亮, 大久保憲一、小島 康、青木 正博.
肺線維症と肺がんの進展
第 116 回日本外科学会総会 平成 28 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。