

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09620

研究課題名（和文）非扁平上皮非小細胞肺癌への殺細胞性抗癌剤効果予測タンパク質のプロテオミクス探索

研究課題名（英文）Predicting treatment effect for non-squamous non-small cell lung cancer

研究代表者

堀田 信之（Horita, Nobuyuki）

横浜市立大学・医学研究科・客員講師

研究者番号：50616448

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）：16141例を対象とした私たちの解析では、未治療非小細胞肺癌に対してはCBDCA+Paclitaxel+BEV、CBDCA+PEM+BEV、CDDP+PEM、CBDCA+PEM、CDGP+DTX等が全生存期間の延長に寄与することが示唆された。更に、高齢者285人を対象とした解析では、根治不能の非扁平上皮非小細胞肺癌に対してCBDCA+PEMが有効であり、全生存期間14.9か月が観察された。プロテオミクス解析により、現時点までに抗癌剤治療の効果予測の候補タンパクが15特定できている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特定されたバイオマーカーで殺細胞性抗癌剤の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する治療効果を予想することができ、殺細胞性抗癌剤投与適応の判断材料の一つとなり、現在注目されている個別化医療（オーダーメイド医療）を更に推進できる。個々の患者に対する治療選択根拠を提案でき、近年問題となっている高額な肺癌抗癌剤による医療経済的問題にも寄与できる。将来的には新たな治療標的となる可能性があり、将来の創薬に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：According to our analysis with 16,141 NSCLC cases, CBDCA+Paclitaxel+BEV, CBDCA+PEM+BEV, CDDP+PEM, CBDCA+PEM, and CDGP+DTX contributed to the prolonged OS. Sub-population analysis with 285 elderly cases, CBDCA+PEM was effective and resulted in OS of 14.9 months. Proteomics analysis suggested 15 proteins were related to the life prognosis of NSCLC patients.

研究分野：化学療法

キーワード：肺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非小細胞肺癌を主体とする原発性肺癌は 1998 年以降わが国の癌死因の第 1 位を占める重要疾患である。WHO の試算では、肺癌による死亡者数は全癌死の 17%を占め最も多く、世界中で年間 130 万人がこの疾患で死亡している。手術・放射線・化学療法などの集学的治療で根治の可能性がある I-IIIa 期では症状のない患者が多く、非小細胞肺癌の診断時には根治不能の IIIb-IV 期の進行癌となっている患者が大半である。根治不能な進行非小細胞肺癌の治療には抗癌剤治療を主体とする治療を行うことにより、平均では生命予後を年単位で伸ばすことが可能である。その為、非進行非小細胞肺癌の診断時に年齢・体力 (performance status)・臓器機能が許せば、抗癌剤治療を行うことが一般的である [Pfister et al. J Clin Oncol 2004;15:330]。

ところが、抗癌剤の効果は患者により大きく異なる。例えば奏効率という指標で評価すると、epidermal growth factor receptor (EGFR)遺伝子変異を伴う非扁平上皮非小細胞肺癌に対する tyrosine-kinase inhibitor (TKI)療法は約 7 割の患者で有効であるが、3 割の患者では奏効しない。また、プラチナ製剤を主体とする 2 剤あるいは 3 剤併用化学療法の奏効率は約 3 割で、7 割の患者には奏効しない。 [The National Comprehensive Cancer Network. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:515]

現在有用性が確立し、日常臨床上利用されている非小細胞肺癌に対する抗癌剤治療効果予測のバイオマーカーとして非扁平上皮非小細胞肺癌における EGFR 変異、anaplastic lymphoma kinase (ALK)転座がある。TKI 療法はほぼ EGFR 陽性患者のみに有効であり、ALK 阻害薬は ALK 転座陽性患者のみに有効である。また、臨床上の評価が十分には定まっていないが、殺細胞性抗癌剤の有用性に関するバイオマーカーの候補として下記がある。EGFR 陽性患者は EGFR 陰性患者と比較し、TKI 以外の抗癌剤で治療をした際も治療効果がよい [Douillard JY. J Clin Oncol 2010;28:744]。pemetrexede の治療標的である TS の有無は、pemetrexede のみならず多くの抗癌剤の治療効果を予測する [Berghmans T et al. Ann Oncol 2006;17:1673-6]。これらのバイオマーカーは、遺伝子・タンパク質の機能により予後との関連が予測され確認された因子であり、網羅的解析により見つけ出された治療効果予測因子ではない。

もし、何らかのタンパク質バイオマーカーにて殺細胞性抗癌剤の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する効果が治療前に予測できれば、効果の望める患者のみに選択的に抗癌剤治療を行うことができる。現在の医療水準では抗癌剤適応が乏しい患者(たとえば併存疾患の多い後期高齢者)であっても抗癌剤効果が期待できるなら積極的に抗癌剤治療を決断することができる。逆に、現在の医療水準では抗癌剤適応が十分にあるとされている患者(たとえば併存疾患のない若年者)であっても抗癌剤効果がほぼ期待できないと判断できる場合、殺細胞性抗癌剤の投与を見送り、他の治療(放射線・緩和治療等)を実施するという判断も可能となる。このような選択的な抗癌剤投与は、個々の患者のメリットにつながるのみでなく、医療資源の効率的な利用や社会全体での医療費削減の観点からも望ましい [Kaneda et al. J Thorac Oncol. 2014;9:e64]。しかし、殺細胞性抗癌剤の非扁平上皮非小細胞肺癌への治療効果バイオマーカーの網羅的検索は行われていない。

2. 研究の目的

殺細胞性抗癌剤の非扁平上皮非小細胞肺癌への治療効果は患者により異なり、投与前の治療効果の予測は困難である。治療前に癌細胞内のタンパク質により治療効果の予測ができれば、治療選択に有用である。しかし、殺細胞性抗癌剤の非扁平上皮非小細胞肺癌への治療効果を予測するバイオマーカーの網羅的検索は行われていない。今研究では、パラフィン埋没病理標本上の癌細胞に対しプロテオミクスによる網羅的解析を行い、バイオマーカーとなるタンパク質をスクリーニングする。続けて 400 例の患者の臨床データとの照合により再現性を評価する。これらにより臨床利用可能な殺細胞性抗癌剤の非扁平上皮非小細胞肺癌の治療効果バイオマーカーを特定する。

3. 研究の方法

私達は既に 10 例(予後良好 5 例、予後不良 5 例)の患者の病理検体にて LC/MS/MS を用いたプロテオミクス解析を行い、殺細胞性抗癌剤の治療効果および生命予後と関連するタンパク質をスクリーニングしている。15 個のタンパク質を特定している。H29 年度には後ろ向き再現性評価を予定している。単施設後ろ向き研究にて、既に抗がん剤治療の行われた 200 例の患者に於いて、上記候補タンパク質と治療効果(生命予後等)の関連を確認する。H30 年度以後には前向き再現性評価を予定している。多施設共同非介入前向き研究での患者リクルートを行い、データベースを作成の上、200 例の患者にて再度候補タンパク質が治療効果等を予測できるかの再現研究を行う。

4 . 研究成果

プロテオミクス解析により、現時点までに抗癌剤治療の効果予測の候補タンパクが 15 特定できた。16141 例を対象とした私たちの解析では、未治療非小細胞肺癌に対しては CBDCA+Paclitaxel+BEV、CBDCA+PEM+BEV、CDDP+PEM、CBDCA+PEM、CDGP+DTX 等が全生存期間の延長に寄与することが示唆された。更に、高齢者 285 人を対象とした解析では、根治不能の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して CBDCA+PEM が有効であり、全生存期間 14.9 か月が観察された。また、CBDCA+PEM で治療された高齢者 285 人の解析によると、median OS は 14.9 か月、median PFS は 5.4 か月、奏効率は 34.0%と良好であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ito K, Miura S, Sakaguchi T, Murotani K, Horita N, Akamatsu H, Uemura K, Morita S, Yamamoto N.	4. 巻 128
2. 論文標題 The impact of high PD-L1 expression on the surrogate endpoints and clinical outcomes of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 113-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lungcan.2018.12.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito M, Horita N, Nagashima A, Kaneko T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Carboplatin plus pemetrexed for the elderly incurable chemo-naive nonsquamous non-small cell lung cancer: Meta-analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia Pac J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 e3-e10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ajco.12837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Horita N, Nagashima A, Nakashima K, Shibata Y, Ito K, Goto A, Yamanaka T, Kaneko T.	4. 巻 7
2. 論文標題 The best platinum regimens for chemo-naive incurable non-small cell lung cancer: network meta-analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-13724-2	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 Ito M, Horita N, Nagashima A, Kaneko T.	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Carboplatin plus pemetrexed for the elderly incurable chemo-naive nonsquamous non-small cell lung cancer: Meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asia Pac J Clin Oncol	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/ajco.12837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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
研究 分担者	金子 猛 (Kaneko Takeshi) (90275066)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究 分担者	原 悠 (Hara Yu) (70806299)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	