

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08181

研究課題名（和文）小細胞肺癌における抗癌剤耐性の克服を目指したネスチンを基軸とする診療戦略の開発

研究課題名（英文）Development of nestin-based therapeutic strategy for overcoming anticancer drug resistance in small cell lung cancer

研究代表者

前野 健（Maeno, Ken）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・准教授

研究者番号：10444952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：小細胞肺癌における新たな診療戦略の確立を目指し、神経幹細胞マーカーであるネスチンの意義を検証した。小細胞肺癌患者の血漿ネスチン濃度を治療前後に測定し臨床パラメーターとの関連性を検討した。治療前の血漿ネスチン濃度を高値群と低値群に分け解析したところ、抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用治療例において、高値群は低値群と比べ無増悪生存期間が有意に短かった。その理由として、高値群は低値群と比べ腫瘍微小環境が免疫逃避性であることが推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小細胞肺癌は生命予後不良な難治性の疾患であり、治療成績の向上は喫緊の課題である。2019年に抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用が標準治療となるも、患者全体としての効果は限定的であり、効果予測バイオマーカーの同定が強く望まれている。本研究成果はその同定に繋がり得るものであり、学術的意義は高い。また、小細胞肺癌の実臨床において十分量の腫瘍組織検体の採取は難しいため、血液検体を用いた本研究は低侵襲性の観点からも臨床的有用性が高い。

研究成果の概要（英文）：Aiming to establish a new treatment strategy for small cell lung cancer, we verified the significance of nestin, a neural stem cell marker. We measured plasma nestin concentrations before and after treatment in patients with small cell lung cancer and examined their relationship with clinical parameters. We divided the patients into two groups, high and low, according to the plasma nestin concentration before treatment, and found that among the patients who received combined treatment with anticancer drugs and immune checkpoint inhibitors, the high group had significantly shorter progression-free survival than the low group. This may be due to the tumor microenvironment being more immune evasive in the high group than in the low group.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：ネスチン 小細胞肺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺癌の約 15%を占める小細胞肺癌は、進展型での平均生存時間が 9~10 ヶ月と極めて予後不良であり、1980 年代から 30 年以上に渡り治療成績に進歩のない状況が続いていた。2019 年に抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の併用が標準治療となるも生存期間延長効果は約 2 か月と十分ではなく、新たな治療戦略の構築が渴望されている。我々は、中枢神経系発生に関わる中間径フィラメント蛋白であるネスチンが小細胞肺癌の増殖能、浸潤能さらに抗癌剤耐性化に関連していることを報告し (Lung Cancer 2013;81:174-9, Front Oncol. 2020;10:1367)、治療成績向上を目指した研究をさらに進めている。

2. 研究の目的

小細胞肺癌の診断は、実臨床においては細胞診断によることが多く、腫瘍組織を十分量採取することは容易ではない。過去のネスチンに関する研究は組織検体を用いた免疫組織染色に基づいて行われてきたが、小細胞肺癌での臨床応用を目指す上では血液検体を用いて非侵襲的に評価することが理想的である。そこで我々は、小細胞肺癌患者の血液検体を用いてネスチン濃度を経時的に測定し、その臨床的意義を検討した。

3. 研究の方法

2019 年 4 月から 2021 年 4 月までに名古屋市立大学病院で小細胞肺癌と診断し治療を行った症例を連続的に登録して、血漿ネスチン濃度を経時的に測定する前向き観察研究を行った。採血は、治療前および化学療法 2 サイクル終了毎に行った。血漿ネスチン濃度の測定は ELISA 法にて行った。生検組織検体の免疫組織染色は、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて CD3, CD8, CD4, FoxP3, PD-L1, PD-1 に対する抗体を使用し、その評価は病理専門医と共に行った。患者背景、治療反応性、生存期間など各種臨床パラメーターと血漿ネスチン濃度との相関性について統計学的に検討を行った。

4. 研究成果

試験全体として 25 症例が登録された。年齢中央値は 72 歳 (範囲: 54~83) 男性が 22 症例で女性が 3 症例、全症例に喫煙歴があり、進展型が 16 症例で限局型が 9 症例であった。進展型のうち 9 症例で抗癌剤と ICI 併用治療、7 例で抗癌剤単独治療が行われた。全症例において一次治療により部分奏功の効果が得られ、治療前と化学療法 2 コース後の血漿ネスチン濃度を比較したところ有意に低下した ($P=0.0079$)。全症例における血漿ネスチン濃度の中央値は 2.0ng/ml であり、その値をカットオフ値として高値群と低値群に分けさらに解析を行うこととした。進展型症例における無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、高値群で 153 日であり低値群の 229 日と比べ有意に短かった ($P=0.0084$)。進展型のうち抗癌剤単独治療例においては両群間に PFS の有意差を認めなかったが、抗癌剤と ICI 併用治療例において高値群の PFS は 139 日であり低値群の 303 日と比べ有意に短かった (図 1)。次に、抗癌剤と ICI 併用治療例において両群間で PFS の差を生じた原因を調べるため、免疫組織染色により腫瘍組織における免疫微小環境の評価を行った。その結果、CD8 陽性/FoxP3 陽性および CD8 陽性/CD3 陽性の T 細胞の浸潤比が高値群では低値群と比べて有意に少なく (図 2)、高値群の方が腫瘍免疫逃避環境にあると考えられた。そのため、高値群では低値群と比べて ICI の治療効果が乏しくなり、PFS が有意に短くなる結果へ繋がったと考えられた。

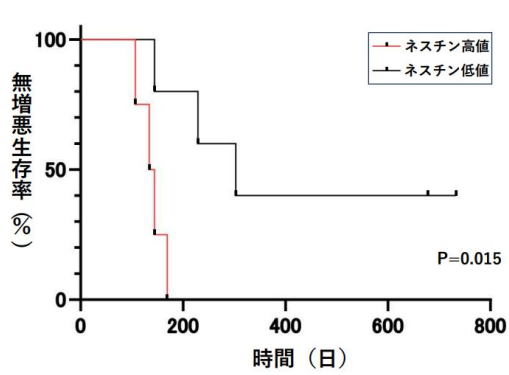


図1

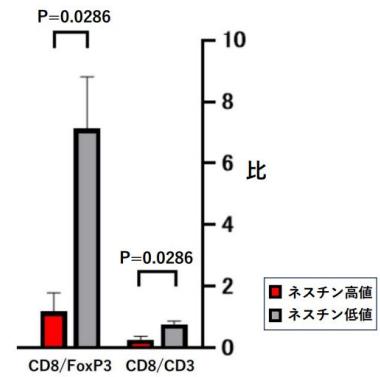


図2

本研究により、小細胞肺癌に対する抗癌剤と ICI 併用治療の有効性が、血漿ネスチン濃度の測定という非侵襲的検査により予測できる可能性が示唆された。小細胞肺癌患者における個別化治療に繋がる可能性のある研究であり、今後は症例数を増やして更なる検証が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Sone Kazuki, Maeno Ken, Masaki Ayako, Kunii Eiji, Takakuwa Osamu, Kagawa Yusuke, Takeuchi Akira, Fukuda Satoshi, Uemura Takehiro, Fukumitsu Kensuke, Kanemitsu Yoshihiro, Ohkubo Hirotsugu, Takemura Masaya, Ito Yutaka, Oguri Tetsuya, Inagaki Hiroshi, Niimi Akio	4. 巻 10
2. 論文標題 Nestin Expression Affects Resistance to Chemotherapy and Clinical Outcome in Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.01367	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sone K, Maeno K, Kunii E, Takakuwa O, Takeuchi A, Fukuda S, Asano T, Kanemitsu Y, Ohkubo H, Takemura M, Ito Y, Oguri T, Niimi A
2. 発表標題 Expression of nestin affect resistance to chemotherapy and clinical outcome in small cell lung cancer
3. 学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔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	小栗 鉄也 (Oguri Tetsuya) (60363925)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	

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