

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08804

研究課題名(和文) 間質性肺炎合併肺癌術後の新規治療戦略の構築

研究課題名(英文) A novel postoperative therapeutic strategy for resected non-small cell lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis

研究代表者

前田 亮 (MAEDA, RYO)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号：00648769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：病理病期I期の間質性肺炎合併肺癌の切除症例を検討したところ、非合併肺癌と比較して、肺転移による再発が有意に多いことを見出した。この臨床研究より得られた結果から、「間質性肺炎における肺の環境が、肺癌の肺転移巣の形成を促進させる」という新規の仮説を立て、この独自の作業仮説をマウスモデルで検証した。同時に、間質性肺炎を合併した肺癌の術後に、抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することで、肺転移による再発を抑制することができるのかを検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病理病期I期の間質性肺炎合併肺癌の切除症例を検討したところ、非合併肺癌と比較して、肺転移による再発が有意に多いことを見出した。この臨床研究より得られた結果から、「間質性肺炎における肺の環境が、肺癌の肺転移巣の形成を促進させる」という新規の仮説を立て、この独自の作業仮説をマウスモデルで検証した。同時に、間質性肺炎を合併した肺癌の術後に、抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することで、肺転移による再発を抑制することができることを示した。本研究から、間質性肺炎合併肺癌に対する新たな術後の治療戦略を提唱できたと考えている。

研究成果の概要(英文)：The 5-year recurrence-free proportion for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) was significantly lower than that for patients without IPF (48.5% and 87.1%, respectively; $p < 0.001$). The presence of IPF was a statistically significant independent risk factors for recurrence in a multivariate analyses ($p = 0.019$). Compared with patients without IPF, postoperative lung metastasis was more frequently found in patients with IPF ($p = 0.003$). From these results, we hypothesized that the lung microenvironment of IPF was associated with postoperative recurrence to the lungs. In vivo murine model of bleomycin (BLM)-induced IPF, the lung microenvironment of IPF promoted the lung metastases of cancer cells. In addition, the pharmacological treatment of the IPF by Pirfenidone inhibited lung metastasis of lung cancer cells promoted by BLM-induced IPF lung microenvironment in our in vivo model.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：間質性肺炎 肺癌 術後補助化学療法

1. 研究開始当初の背景

肺癌は我が国の癌死の第一位であり、年間約5万人以上が肺癌で死亡している。肺癌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。例えば、IP（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癌が発生することが知られている。特に特発性間質性肺炎の中でも最大多数を占める特発性肺線維症は、喫煙とは独立した肺癌の危険因子であり、肺癌発症のリスクは7~14倍と報告されている。逆に、肺癌切除症例の内、8%もの患者にIPが合併していると報告されており、肺癌診療においてIPは高い頻度で遭遇する合併症の一つである。

IP合併肺癌の最大の問題は、手術などの治療により惹起される重篤な急性肺障害（急性増悪）であり、肺癌における治療関連死の多くを占めている。そのため、IP合併肺癌の術後の予後は不良であると、一般的に認識されている。しかし、IP合併肺癌の生物学的特性そのものが術後の予後に影響しているかどうかは不明である。そこで申請者は、IP合併肺癌の生物学的特性を検討するために、病理病期I期のIP合併肺癌の切除症例を検討したところ、非合併肺癌と比較して、再発のみをイベントとして検討した術後の再発率が有意に高いことを見出した（Figure 1）。これは、IP合併肺癌の予後が不良であるのは、合併症もしくは肺線維症の進行による死亡が多いためのみではないことを示唆している。さらに、IP合併肺癌の術後の再発部位を詳細に検討したところ、非合併肺癌と比較し、胸腔内再発、特に肺転移による再発が多く認められた（Table 1）。

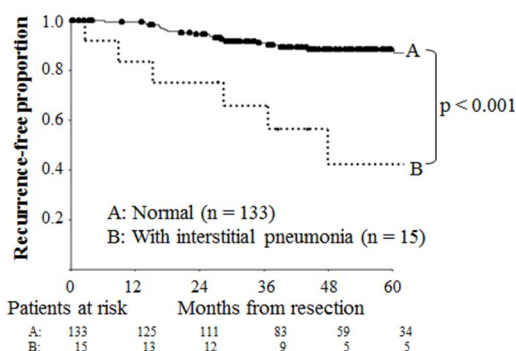


Figure 1

	Interstitial pneumonia		p value†
	Absent	Present	
Total	16	9	
Intrathoracic	7	8	< 0.05
Distant metastasis	9	1	
Bone	3		
Liver	2		
Brain	3		
Others	1	1	

†, chi-square test;

Table 1

2. 研究の目的

肺転移再発を来しやすいIP合併肺癌の術後治療成績を向上させることが本研究の目的である。臨床研究より得られた上記の結果から、申請者は「IPにおける肺の環境が、肺癌の肺転移巣の形成を促進させる」という新規の仮説を立てた。本研究では、この独自の臨床研究より得られた作業仮説をマウスモデルで検証し、そのメカニズムの解明を試みた。同時に、IPを合併した肺癌の術後に、抗線維化薬を投与しIPを制御することで、肺転移による術後再発を抑制することができるのかを検証した。本研究から、完全切除後でも再発率が高く予後の悪い現況のIP合併肺癌に対する外科治療に、大きなブレイクスルーをもたらす可能性がある革新的術後治療戦略を提唱することができるのではないかと考えた。

3. 研究の方法

1) IPマウスモデルの導入

C57BL/6マウスにプレオマイシンを経気道的に投与することで、プ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。プ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プレオマイシン投与後28日目まで認められた（Figure 2A）。

2) IPの肺の組織微小環境は肺癌肺転移を促進させる。

プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデル（プレオマイシン投与後14日目）にマウス肺がん細胞株 Lewis lung carcinoma cell (LLC) を尾静注し、尾静注14日目に形成された肺転

移巢を評価した(Figure 2B)。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肺転移巣は、コントロールマウスと比較し、有意に肺転移巣の数が増加し(Figure 2C)、サイズも大きかった(Figure 2D)。

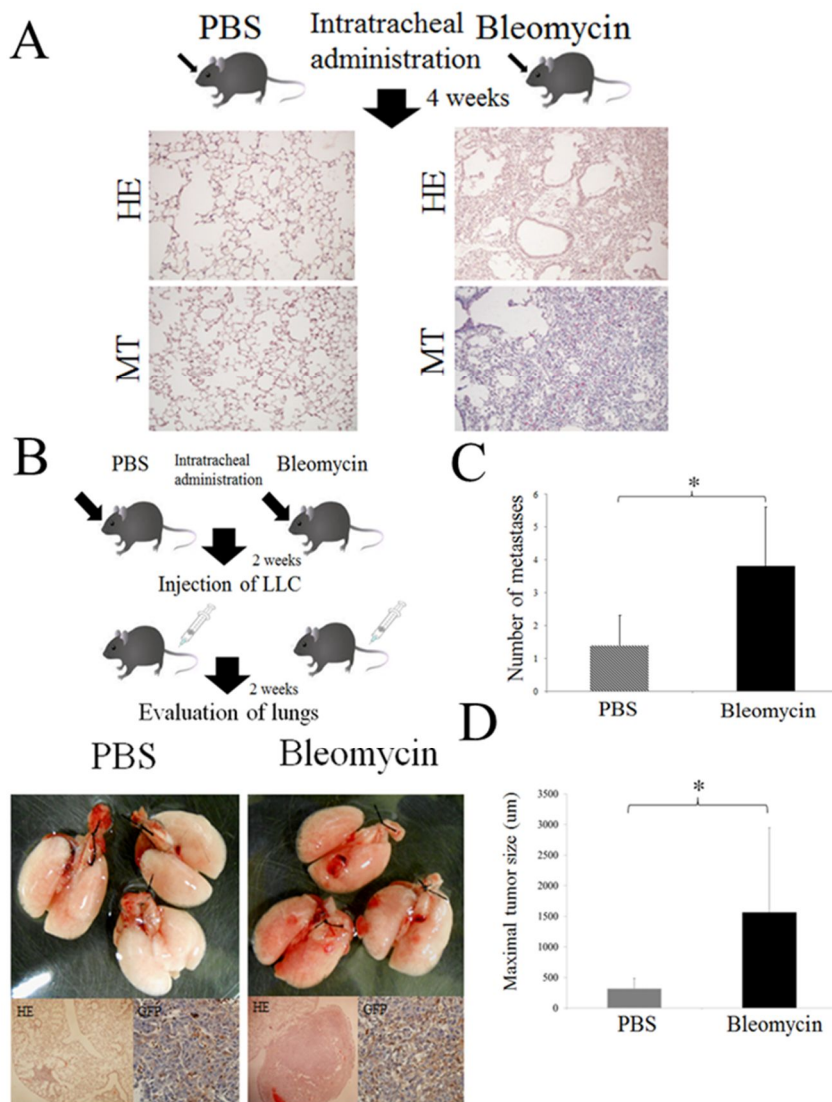


Figure 2

3) 抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することで、肺癌の肺転移巣の形成は抑制される。

抗線維化薬投与により間質性肺炎を制御することで、肺癌の肺転移巣の形成を抑制することができるのかを検証した。ピルフェニドンは、2008年10月に特発性肺線維症の治療薬として初めて認可された抗線維化剤で、間質性肺炎の病態に関わる各種サイトカインおよび増殖因子に対する産生調節作用や、線維芽細胞増殖抑制作用を有することが知られている。プレオマイシンで間質性肺炎を惹起させ、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、肺癌の肺転移巣の形成は有意に抑制された (Figure 3A-E)。

4. 研究成果

今後、以下の様なデザインの第2相臨床試験開始の実現を目指す予定である。

「完全切除後の COPD もしくは IP 合併非小細胞肺癌に対する術後補助療法としての COPD 治療薬、IP 治療薬投与に関する臨床試験」

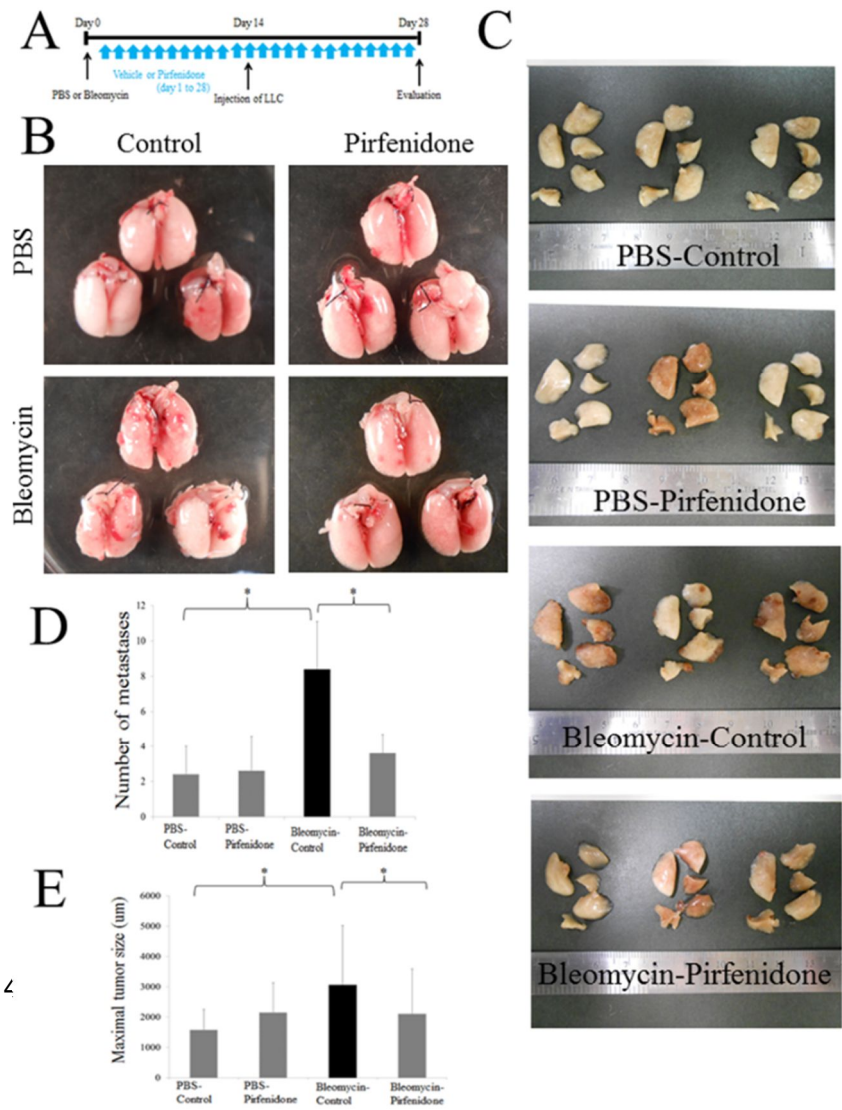


Figure 3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前田亮
2. 発表標題 間質性肺炎合併肺癌の術後の新規治療戦略
3. 学会等名 第118回日本外科学会総会
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	薄田 勝男 (USUDA KATSUO) (00324046)	金沢医科大学・医学部・非常勤講師 (33303)	
研究分担者	浦本 秀隆 (URAMOTO HIDETAKA) (90389445)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	

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
---------	---------