

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007 年度～2008 年度

課題番号：19590922

研究課題名（和文）：先端巨大症患者における肺癌発症に関する分子生物学的機序の解明

研究課題名（英文）：Molecular analysis for the pathogenesis of lung cancer associated with acromegaly

研究代表者：吉村 邦彦：財団法人 冲中記念成人病研究所・研究員
研究者番号 60246452

研究成果の概要

先端肥大症(acromegaly)患者には複数臓器に悪性腫瘍が発症する頻度が高い。これまで肺に多発性の肺癌を発症した先端肥大症の症例を経験し報告してきた。これらの症例では手術前の下垂体腫瘍、あるいは術後の残存腫瘍からの成長ホルモン(GH)の作用で、肝臓や間葉系細胞による insulin-like growth factor 1 (IGF-1)の産生が亢進し、この結果血中 IGF-1 が持続的に高値を示すのみならず、肺癌細胞において IGF-1 受容体(IGF-1R)が強発現していることを見出した。

2007 年 1 月から 2009 年 2 月の 26 ヶ月に虎の門病院間脳下垂体外科にて下垂体腫瘍切除術を受けた 20 歳以上の成人先端肥大症患者 255 例のうち、胸部 CT を撮影しえた 5 例に関して解析した。結節影を呈した症例は 1 例、肺野の限局性すりガラス陰影(GGO)は 2 例に認められ、うち 1 例は右肺の単発 GGO、もう 1 例は左右肺に合計 3 個の GGO が確認できた。すなわち画像上細気管支肺胞上皮癌(BAC)や異型性腺腫様過形成(AAH)を疑わせる所見を有する患者は 40% にのぼった。いずれも径が 10 mm に満たないため、現在経過観察中であり、摘出組織を用いた ISH による IGF-1 および IGF-1 受容体発現、腫瘍組織と近傍の正常組織における cDNA microarray 解析などの検討は未施行である。また、新たに 68 歳の先端肥大症 Hardy 手術既往の肺癌患者を経験した。この症例では、右肺内に同時多発性の 2 つの肺腺癌(上葉 S³：高分化乳頭腺癌、下葉 S⁷：中等度分化混合型壺型癌)を発症し、胸腔胸下切除術+術後補助化学療法、左側の肺癌推定病変への放射線療法を施行した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
平成 20 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：先端肥大症，悪性腫瘍，成長ホルモン，肺癌，IGF-1，IGF-1 受容体，間脳下垂体外科，cDNA microarray

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らはこれまで、呼吸器疾患の病因および病態を分子細胞生物学的な側面から解明する研究に従事し、さらにこれらの知見を呼吸器疾患の新しい治療に応用させるべく、実験室レベルの基礎研究ならびに遺伝子治療や分子標的治療等の実際の臨床への応用研究を進めてきた。研究代表者、研究分担者らは、血中の IGF-I 高値の先端肥大症患者複数例において、多発性の異形性腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH), あるいは局所型細気管支肺胞上皮癌(localized bronchioloalveolar carcinoma, LBAC)発症と、BAC 腫瘍細胞内の IGF-IR 蛋白発現亢進を見いだした (Motoi N et al. Lung Cancer, 2006)。冲中記念成人病研究所および虎の門病院内の研究施設、機器の使用が可能である。とくに腫瘍や正常組織を正確に組織標本から切り出す micro dissection 装置や、遺伝子発現のプロファイリングに用いる microarray 装置はすでに当施設に設置されているため、即時の使用が可能である。加えて、虎の門病院内に独自の研究室が確保できているため、実際の研究遂行には、十分な環境が整っていると考えられる。

2. 研究の目的

原発性肺癌はわが国の癌死因の第一位を占め、年間約 60,000 人以上が本疾患のため死亡している。近年、発癌やその後の癌の進展に関わるさまざまな遺伝子が同定され、DNA レベルの質的な異常のみならず、mRNA レベルの量的発現異常やその制御系の失調が明らかにされつつある。肺はさまざまな外来性の刺激や病原微生物に直接接触するため、潜在的には発癌の危険に常に曝されている。とりわけ、喫煙と発癌との因果関係がこれまでの多くの実験的・臨床疫学的研究から証明されてきた。

先端巨大症(acromegaly)患者に下部消化管の悪性腫瘍が発症しやすいことは周知の事実であるが、消化管以外の臓器にも癌が発症がみられる。これまでわれわれは、肺に多発性の肺癌を発症した先端巨大症の症例を複数例経験し報告した(Motoi et al. Lung Cancer, 54: 247-253, 2006)。これらの症例ではとくに、下垂体腫瘍からの insulin-like growth factor I, IGF-I)の産生により血中 IGF-1 が持続的に高値を示すのみならず、肺癌細胞において IGF-I 受容体 (IGF-IR)が強発現していることを見出した。すなわち、[IGF-I]-[IGF-IR]系は強力な細胞分化増殖因子であり、これまでの先端肥大症患者にみられる他臓器の発癌と同様に、IGF-I の作用の結果、IGF-IR を発現する

肺内の腫瘍細胞の増殖が起こり、さらに IGF-I 自体が IGF-IR の発現を upregulate し、ますます悪循環を形成し得ることが推定される。

本研究では、まず、当院内内分泌センター/間脳下垂体外科で診療を受ける先端巨大症患者の肺癌合併頻度を helical CT を用いて検討し、異常な肺野のスリガラス状濃度上昇 (ground-glass opacity, GGO), あるいは結節性病変などの肺癌合併症例が見出された場合に、さらに高解像度 CT(HRCT)にて解析のうえ、血中の IGF-I, 下垂体手術時の腫瘍内の IGF-I 産生状況を確認し、摘出した肺癌組織中の IGF-IR 発現 (免疫組織化学), EGFR 発現 (免疫組織化学および FISH), EGFR 遺伝子変異などを比較検討し、IGF-I および IGF-IR の病的発現亢進状態が肺癌発症に及ぼす影響、ならびに EGF-EGFR 系の異常と分子標的薬ゲフィティニブによる治療の可否に関して、分子レベルで検討することを目的とする。

今回研究対象とする先端肥大症に合併した肺癌の検討はこれまでほとんどなされていない。先端肥大症では下垂体腫瘍摘出前にはもちろん、術後も残存腫瘍組織による IGF-I の過剰産生分泌が続き、この結果 IGF-IR を通じて肺上皮細胞の増殖、腫瘍への進展が起こりうる。これらの知見から、先端巨大症という特殊な背景を有する症例ではあるが、同時多発肺癌 (とくに腺癌) の発症機序の一端が、成長因子とその受容体に関わる異常に焦点当てることにより、さらに解明されることが期待され、さらに新たな肺癌治療法の開発にも貢献するものと期待される。

3. 研究の方法

(1) 当院内内分泌センター/間脳下垂体外科に入院し、精査を受ける 20 歳以上の成人先端肥大症患者を、基本的に全例対象とする。入院時、研究の趣旨を説明し、インフォームドコンセントの得られたものを対象とする。この際、下垂体腫瘍からの IGF-I の産生と他臓器癌発症の可能性に関して、必要十分に対象患者に伝える。当院内下垂体外科では、現在年間約 80-100 例前後の先端肥大症患者の手術を行なっているため、まずこれらの 80-100 症例の解析を予定する。

(2) 胸部の helical CT を撮影のうえ、肺内に何らかの異常影が指摘された場合は、さらに高解像度 CT スキャン(HRCT)にて再確認する。これまでの症例では、2ヶ所以上のスリガラス状濃度上昇(GGO)ないし結節影が確認されているため、とくに異時性・同時性多発性肺癌の可能性についても十分吟味する。

(3) 胸部のヘリカル CT-HRCT にて、肺癌(とくに BAC)や AAH を示唆する肺野の限局性

GGO や、肺癌を疑わせる結節などの病変が見出された場合に、改めて患者の臨床的背景(性別, 年齢, 喫煙歴, 悪性腫瘍の既往歴, 家族内の悪性腫瘍の集積の有無), 血中の IGF-I 濃度測定, 胸部 CT 所見の綿密な解析を Lung Cancer 論文(Kishi et al, 2004)に準じて行う。また, 一般的な肺癌の鑑別診断に必要な諸検査ならびに肺癌の臨床病期を確定する検査を施行する。

(4) 肺原発の BAC, AAH, あるいは通常の肺癌の存在が強く疑われる場合, 開胸術あるいは胸腔鏡下手術(VATS)による外科的治療の適応を厳密に検討した上で, すべての腫瘍病変の摘出が可能と判断された患者に, 実際の治療に関する説明および同意を得て手術的治療を行なう。さらに以上の説明に加えて先端肥大症に合併した肺癌の発症機序に関する本研究の意義を再度説明し同意を得た後, 摘出組織を用いた IGF-I 受容体発現(免疫組織学的検査, ISH), 腫瘍組織と近傍の正常組織における cDNA microarray 解析も合わせて行なう。

(5) 2 年度に及ぶ研究成果をまとめ, 学会などの専門的会議での発表と医学専門誌への論文投稿を行なう。

4. 研究成果

2007 年 1 月から 2009 年 2 月の 26 ヶ月に当院の間脳下垂体外科にて下垂体腫瘍切除術を受けた先端肥大症患者は 255 例にのぼる。しかしながら, 研究計画の完全遂行が十分でなく, またインフォームドコンセントの得られた症例に限られたため, これらの 255 症例のうち, 胸部 CT を撮影しえたのわずか 5 例であった。

この 5 例中, helical CT あるいは HRCT で結節影を呈した症例は 1 例, 肺野の限局性 GGO は 2 例に認められ, うち 1 例は右肺の単発 GGO, もう 1 例では左右肺に合計 3 個の GGO が確認できた。すなわち画像上 BAC あるいは AAH を疑わせる所見を有する患者は解析症例の 40%にのぼった。いずれも径が 10 mm に満たないため, 現在経過観察中であり, VATS 下の摘出手術の適応にはならず, 組織を用いた ISH による IGF-1 および IGF-1 受容体発現, 腫瘍組織と近傍の正常組織における cDNA microarray 解析などの検討は未施行であった。

一方, これまで報告した肺癌合併の先端肥大症症例に加え, 新たに 68 歳の先端肥大症で Hardy 手術既往患者の肺癌を経験した。本症例は 2002 年 11 月に右下下垂体腫瘍による先

端巨大症と診断された。術前の GH 2.85 ng/ml (基準値 < 3 ng/ml), IGF-1 > 500 ng/ml (同 37-266)で, 2003 年 1 月に Hardy 手術を受けた。その後 2006 年 4 月の検診で右肺の異常陰影を指摘され, 当院を紹介受診。入院時の胸部 CT スキャン(図 1)では, 右肺内に 2 つ, 左下葉に 1 つ, 同時多発性の原発性肺癌を疑う所見であった。2006 年 9 月に一次的に胸腔胸下に右上葉切除術+リンパ節郭清術, および右下葉部分切除術を施行した。病理組織所見では, 右上葉 S³ の腫瘍は中等度分化混合型型腺癌 (pT2N0M0, stage IB), 右下葉 S⁷ の腫瘍は高分化乳頭腺癌であった。さらにそれらの腫瘍を抗 IGF-1R 抗体で染色すると, いずれも腫瘍細胞が高度陽性となった(図 2)。術後補助化学療法として CBDCA+PTX を 4 コース施行した。一方, 左下葉 S⁹ の腫瘍に関しては, 組織診は得られていないものの, やはり原発性肺癌が疑われた。手術適応も検討したが, 残存肺機能の状態から, 術後に呼吸不全となる可能性が高く, その後他院での stereotactic body radiotherapy を依頼し, 小康を得ている。

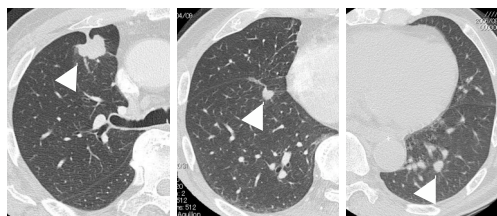


図 1. 症例の胸部 HRCT 像。左: 右上葉 S³ の腫瘍陰影。中央: 右下葉 S⁷ の腫瘍陰影。右: 左下葉 S⁹ の小結節陰影(全て白矢頭)。

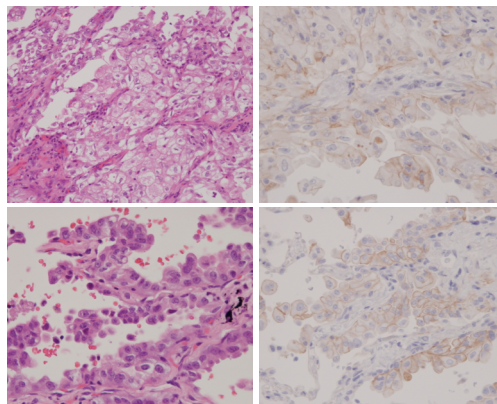


図 2. 病理組織学的所見。左上: 右 S³ 腫瘍の HE 染色。Mixed subtype, 中等度分化型肺腺癌。右上: 左上と同じ腫瘍の IGF-1R 染色。大半の腫瘍細胞が IGF-1R 陽性。左下: 右 S⁷ 腫瘍の HE 染色。高分化型乳頭状腺癌。右下: 左下と同じ腫瘍の IGF-1R 染色。同様に腫瘍細胞の大半が IGF-1R 陽性。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

Yoshimura K, Fujii T, Uruga H, Miyamoto A, Takaya H, Enomoto T, Morokawa N, Kishi K. Microarray profiling analysis in multiple and synchronous lung adenocarcinomas. American Thoracic Society 2008 International Conference. May 20, 2008, Toronto, Canada.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

財団法人 冲中記念成人病研究所・研究員
吉村 邦彦 研究者番号 60246452

(2) 研究分担者

財団法人 冲中記念成人病研究所・研究員
岸 一馬 研究者番号 80425438
藤井 丈士 研究者番号 70228948
山田 正三 研究者番号 80260131

(3) 連携研究者

なし