

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：24402
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591573
 研究課題名（和文） 原発性肺腺癌の早期診断・治療標的の開発をめざした戦略的プロテオーム解析
 研究課題名（英文） The strategic proteome analysis for the development of early diagnosis and therapeutic target of primary lung adenocarcinoma
 研究代表者
 西山 典利（NISHIYAMA NORITOSHI）
 大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：90438226

研究成果の概要（和文）：原発性肺腺癌の癌部及び非癌部の凍結標本を用いて網羅的プロテオーム解析を行い、Anterior gradient homolog 2（AGR2）をバイオマーカー候補として同定した。原発性肺腺癌症例における免疫染色にて、癌部での AGR2 の発現上昇を確認した。血中 AGR2 値は肺腺癌の早期発見及び術後再発予知を含む予後予測マーカーとして有用であると評価された。

研究成果の概要（英文）：The comprehensive proteome analysis with frozen sample of lung adenocarcinoma tissue and adjacent normal tissue identified anterior gradient protein 2 homolog（AGR2）as a candidate protein for potential biomarker. Immunohistochemical staining showed that the expression of AGR2 in primary lung adenocarcinoma tissue was elevated. Preoperative serum AGR2 level was indicated as a useful biomarker for early detection and prognosis including recurrence prediction with lung adenocarcinoma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：呼吸器外科学

1. 研究開始当初の背景

(1) 肺癌は日本及び多くの先進諸国で癌死のなかで最も頻度の高い腫瘍であり、死亡率の劇的な低下には早期発見及び個別化治療のためのバイオマーカーの開発が必要である。

(2) 病態と連動して変動する蛋白質を同定し疾患バイオマーカーの発見につなげる疾患プロテオミクス研究が注目され、実際成果をあげつつある。

2. 研究の目的

ヒト肺腺癌の組織を用いて網羅的プロテオーム解析を行うことで肺腺癌に特異的な蛋白質を同定し診療に有用な新規バイオマーカーを開発すること。

3. 研究の方法

(1) 原発性肺腺癌 12 例の癌部及び非癌部の凍結標本を用いてプロテオーム解析を行い癌部にて高発現する蛋白質を同定する。

(2) 同定された蛋白質の発現を原発性肺腺癌 268 例の癌部組織を用いて免疫組織学的に評価する。

(3) 根治術を施行された原発性肺腺癌 111 例の術前血清及び正常対照 46 例の血清を用いて同定された蛋白質の血清中の濃度を ELISA 法にて測定する。

(4) 同定された蛋白質の癌部組織における免疫組織学的発現強度及び血清中濃度と臨床病理学的パラメータとの相関を統計学的に検討し臨床診療上の有用性を検討する。

4. 研究成果

(1) プロテオーム解析の結果、12 例中 9 例以上で非癌部と比較し癌部にて発現上昇を認める蛋白質は 177 種類同定された。

(2) 癌部における免疫組織学的評価の結果同定された 177 種類の蛋白質の中で Anterior gradient homolog 2 (AGR2) は肺腺癌組織 268 例中 252 例 (94%) で高発現しており新規バイオマーカー候補として選出された。

(3) 根治切除された原発性肺腺癌 111 例及び正常対照 46 例の血清中 AGR2 濃度測定結果より原発性肺腺癌の平均血清 AGR2 濃度は正常対照の平均血清 AGR2 濃度より統計学的に有意に高値であった。

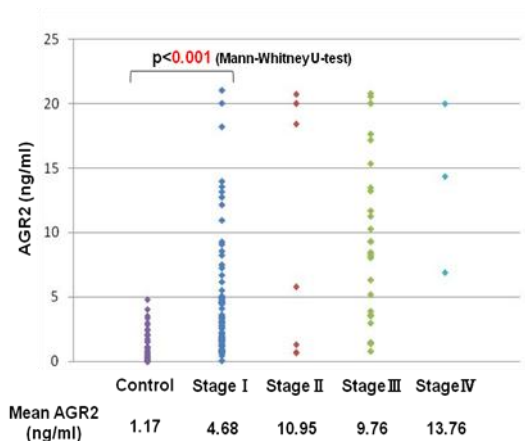
	Lung adenocarcinoma (n=111)	Non-cancer controls (n=46)
Age		
Mean	66.6	67.3
Range	20-85	46-84
Gender		
Male	66	31
Female	45	15
Smoking		
Nonsmoker	44	21
Smoker	67	25
Pathological stage		
I	72	-
II	8	-
III	28	-
IV	3	-

	No. of lung adenocarcinoma patients			P value
	Total	Negative	Positive	
Age				
<65	46	22	24	0.015
≥65	65	16	49	
Gender				
Male	66	17	49	0.027
Female	45	21	24	
Smoking				
Nonsmoker	44	23	21	0.002
Smoker	67	15	52	
Differentiation				
Well	29	15	14	0.069
Moderate	56	16	40	
Poor	26	7	19	
pT				
pT1	58	25	33	0.047
pT2-4	53	13	40	
pN				
pN0	81	33	48	0.024
pN1-3	30	5	25	
pStage				
I	72	31	41	0.011
II-IV	39	7	32	
Recurrence				
Negative	65	28	37	0.025
Positive	46	10	36	

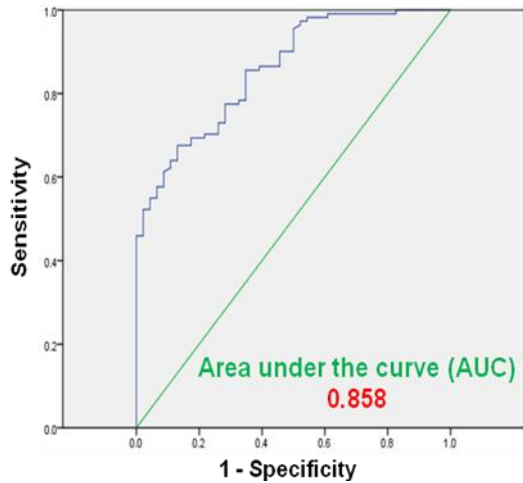
pT factor : pathological T factor

pN factor : pathological N factor

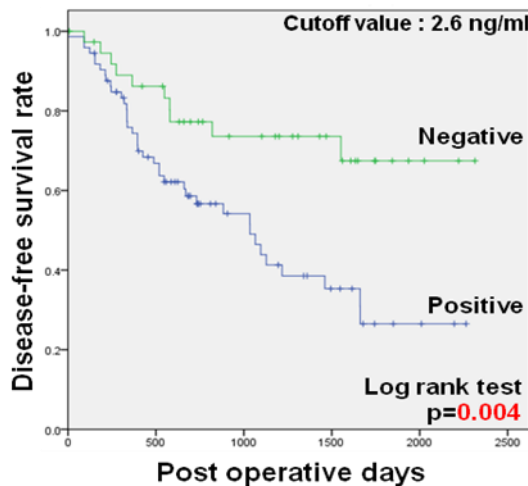
pStage : pathological stage



(4) 血清 AGR2 濃度測定結果より ROC 曲線を作成しカットオフ値を算出すると感度 65.8% (病理学的進行度 I 期 56.9%、II 期 62.5%、III 期 85.7%、IV 期 100%)、特異度 87.0%であった。



(5) 血清 AGR2 濃度は原発性肺腺癌根治術後再発と統計学的に有意に相関しており、前途カットオフ値にて陽性群及び陰性群の 2 群化したところ陽性群は陰性群と比較し無再発生存率にて有意に予後不良であった。



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 2 件)

- ① Chung Kyukwang, Nishiyama Noritoshi, Wanibuchi Hideki, Kakehashi Anna, et al. AGR2 as a potential biomarker of human lung adenocarcinoma, Osaka City Med. J. Vol. 58, 13-24, 2012

- ② Chung Kyukwang, Nishiyama Noritoshi, Wanibuchi Hideki, Kakehashi Anna, et al. Serum AGR2 as an early diagnostic and postoperative prognostic biomarker of human lung adenocarcinoma, Cancer Biomarkers. 2011/2012, 10(2), 101-107

[学会発表] (計 5 件)

- ① 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会
肺腺癌の早期発見や根治術後の予後と相関する新しい腫瘍マーカーとしての術前血清 AGR2 値の意義
丁 奎光
2011 年 10 月 10 日
名古屋国際会議場

- ② 14th World conference on Lung Cancer
AGR2 as a novel useful biomarker of human lung adenocarcinoma
Chung Kyukwang
July 5, 2011
Amsterdam RAI Convention Centre
The Netherlands

- ③ 第 100 回日本病理学会総会
Q-star Elite LC-MS/MS を用いたヒト肺腺癌におけるプロテオーム解析
小松 弘明
2011 年 4 月 28 日
パシフィコ横浜

- ④ 第 69 回日本癌学会学術総会
AGR2 as a novel useful biomarker of human lung adenocarcinoma
丁 奎光
2010 年 9 月 22 日
大阪国際会議場

- ⑤ American Association for Cancer Research 101st annual meeting 2010
The proteome analysis of lung adenocarcinoma
Chung Kyukwang
April 21, 2010
Walter E. Washington convention center
Washington, D.C.
United States of America

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西山 典利 (NISHIYAMA NORITOSHI)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：90438226

(2)研究分担者

梯 アンナ (KAKEHASHI ANNA)

大阪市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：60382222

(3)連携研究者

鰐渕 英機 (WANIBUCHI HIDEKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：90220970