

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462179

研究課題名(和文) 実用化に向け進行期肺癌におけるバイオマーカーに基づく個別化治療のガイドライン作製

研究課題名(英文) Preparation of the guideline for biomarkers-based personalized treatment for patients with advanced lung cancer

研究代表者

劉 大革 (Liu, Dage)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：30314941

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)： 癌治療の成績向上のためには、個別化治療が重要である。我々はこれまで癌関連バイオマーカーを包括的に評価し、個々の癌患者に最適な個別化治療を臨床実用してきた。他の施設でも簡単に応用でき、普及させるため、バイオマーカー測定方法や判断基準の更なる簡略・標準化した「個別化治療選択システム」の確立を務めた。また、体外立体培養による抗癌剤感受性CD-DST実験や前向臨床試験によりバイオマーカーの有用性の検証が行った。これらの研究結果を国内外の学会に通じてバイオマーカーに基づく個別化治療が、進行期肺癌における新たな治療戦略と成りうることを積極的に発信した。

研究成果の概要(英文)： Tailor-made medicine is important for improving the result of cancer treatment. Cancer related biomarkers were comprehensively analysed and biomarkers-based chemotherapy were used into the clinical management in our institute. We tried to establish a simple and standardized [biomarkers-based tailor-made medicine selecting system] for widespreading the benefit of biomarkers. The in vitro 3D drug sensitivity test (CD-DST method) and prespective study were performed to verification of the value of biomarkers. These results of our study have been adopted by domestic and international conferences, and the usefness of biomarkers-based tailor-made medicine for patients with advanced-stage lung cancer was appealed abroad.

研究分野：医歯薬学

キーワード：バイオマーカー 進行期肺癌 個別化治療 化学療法 抗癌剤耐性 ガイドライン作成

1. 研究開始当初の背景

癌は単一の疾患ではなく多様性に富んだ疾患である。そのため、癌治療の成績向上のためには、個々の腫瘍の性格に基づいた個別化治療が重要である。我々はこれまで遺伝子診断を用いて、肺癌の生物学的悪性を包括的に診断してきた (Br J Cancer 92:1231-1239, 2005; Future Oncol 3: 83-93, 2007)。しかし、現行のバイオマーカーの測定方法は、他の施設でも簡単に応用でき、普及させることには、更なる改良、簡略化、標準化する余地がまだ残っている。また、この個別化化学療法を肺癌治療で広く臨床実用するためには、選択できる抗腫瘍剤の種類がまだ少ない。非小細胞肺癌患者に個別化化学療法を行うためには、他の抗腫瘍剤も含めた前向き臨床試験が行い、複数のバイオマーカーと抗腫瘍効果を数量化検証に基づく「個別化治療選択システム」の開発が急務である。

2. 研究の目的

「バイオマーカーに基づく個別化治療」を普及させるには、バイオマーカーを簡便かつ再現性のある評価法で評価し、客観的判定基準とその治療成績が不可欠である。そこで今回我々は、非小細胞肺癌におけるバイオマーカーに基づく個別化化学療法について、バイオマーカーの測定方法を更なる改良し、客観的判定基準に基づく「個別化治療選択システム」を開発し、臨床的前向き試験を行い、肺癌診療ガイドライン確立を目指す、進行期肺癌患者の治療成績向上を図る。

3. 研究の方法

腫瘍剤関連バイオマーカーの検査方法を簡略化及び標準化。

非小細胞肺癌における癌関連バイオマーカーの包括的診断。

抗腫瘍剤関連バイオマーカーに基づく個別化化学療法。

腫瘍細胞の体外立体培養による抗癌剤感受性 CD-DST 実験。

バイオマーカーに基づく個別化化学療法の治療効果及び抗癌剤感受性 CD-DST 実験で得られた結果とバイオマーカー予測効果との相関性を検討し、バイオマーカー再評価する。

複数バイオマーカーと抗腫瘍効果を検証に基づく「個別化治療選択システム」を開発。抗腫瘍剤関連バイオマーカーの判定基準(カットライン)を明確した肺癌診療ガイドラインへ

4. 研究成果

25年度には、研究計画通りに抗腫瘍剤関連バイオマーカーの検査方法を簡略化及び標準化を行い、非小細胞肺癌における癌関連バイオマーカーの包括的診断を行った(文献1)。26年度、バイオマーカーの予測効果を検証するため、腫瘍細胞の体外立体培養による抗癌剤感受性実験 CD-DST も開始し、症例を蓄積してきた。さらに、バイオマーカー検査に基づく前向き臨床試験を始めた(文献

2-4)。

27年度、前年度の研究結果に基づき、バイオマーカー検査に基づく前向き臨床試験を続いた。また、新たに経口投与バイオマーカー関連性の検討や腫瘍細胞の体外立体培養による抗癌剤感受性実験 CD-DST を行いバイオマーカーと抗癌剤感受性との関連を証明した(図1, 2)。

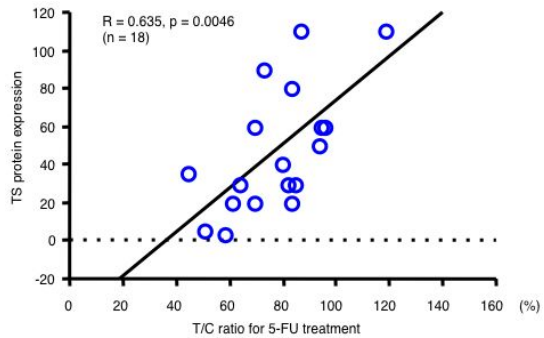


Figure 1. Significant correlation between TS protein expression and drug sensitivity to 5-FU.

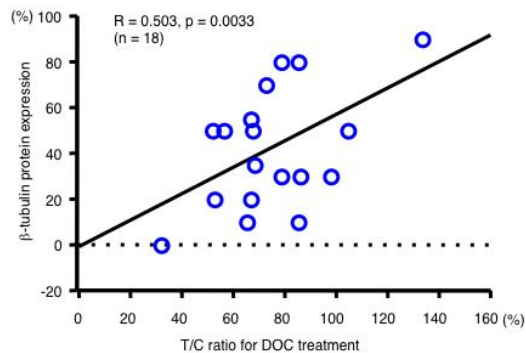


Figure 2. Significant correlation between TS protein expression and drug sensitivity to DOC.

「バイオマーカーに基づく個別化治療」実施する可能性及び有効性を実証した。また、抗癌剤感受性関連バイオマーカーを標的とした遺伝子治療の可能性も証明した(文献5,6)。これらの研究結果を国内外の学会に採用され[第116回日本外科学会(2016年4月,大阪), 24th ESTS (2016年5月, Naples, Italy) (ASCO 2016 (2016年6月, Chicago, USA))、学会発表や論文発表を通じてバイオマーカーに基づく個別化治療が、進行期肺癌における新たな治療戦略と成りうることを積極的に発信した。

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6件)

1. Zhang, X.; Liu, D.; Hayashida, Y.; Okazoe, H.; Hashimoto, T.; Ueda, N.; Sugimoto, M.; Takehi, Y., G Protein-Coupled Receptor 87 (GPR87) Promotes Cell Proliferation in Human Bladder Cancer Cells. Int J Mol Sci 2015, 16, (10), 24319-31.
2. Tokunaga, Y.; Liu, D.; Nakano, J.;

Zhang, X.; Nii, K.; Go, T.; Huang, C. L.; Yokomise, H., Potent effect of adenoviral vector expressing short hairpin RNA targeting ribonucleotide reductase large subunit M1 on cell viability and chemotherapeutic sensitivity to gemcitabine in non-small cell lung cancer cells. *Eur J Cancer* 2015, 51, (16), 2480-9.

3. Nii, K.; Tokunaga, Y.; Liu, D.; Zhang, X.; Nakano, J.; Ishikawa, S.; Kakehi, Y.; Haba, R.; Yokomise, H., Overexpression of G protein-coupled receptor 87 correlates with poorer tumor differentiation and higher tumor proliferation in non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2014, 2, (4), 539-544.

4. Yokomise, H.; Liu, D.; Ishikawa, S.; Go, T.; Gotoh, M.; Okuda, M.; Tarumi, S.; Kasai, Y.; Matsuura, N., Chemotherapy followed by surgery on the basis of biomarker examination for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2013, 33, (12), 5597-602.

5. Yokomise, H.; Liu, D.; Chang, S.; Go, T.; Ishikawa, S.; Masaki, N.; Nakashima, N., Biomarkers as prognostic factors for cN2 or 3 non-small cell lung cancer treated by induction chemoradiotherapy and surgery. *Anticancer Res* 2013, 33, (3), 1107-15.

6. Okazoe, H.; Zhang, X.; Liu, D.; Shibuya, S.; Ueda, N.; Sugimoto, M.; Kakehi, Y., Expression and role of GPR87 in urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Mol Sci* 2013, 14, (6), 12367-79.

[学会発表](計 16 件)

1. Dage Liu, Nariyasu Nakashima, Yoshuke Kita, Yoshimasa Tokunaga, Kazuhito Nii, Natsumi Matsuura, Jun Nakano, Shintaro Tarumi, Masaya Okuda, Tetsuhiko Go, Xia Zhang, Yoshiyuki Kakehi, Hiroyasu Yokomise. Verification of biomarkers in predicting drug sensitivity with in vitro 3D drug sensitivity test in non-small cell lung cancer tumor. ASCO 2016 (USA, シカゴ, 2016 年 6 月).

2. Hiroyasu Yokomise, Dage Liu, Tetsuhiko Go, Jun Nakano, Adjuvant chemotherapy based on biomarker examination may improve survival in completely resected non-small cell lung cancer patients . 24th

ESTS (Italy, ミラン, 2016 年 5 月).

3. 劉大革, 中島成泰, 新居和人, 松浦奈都美, 垂水晋太郎, 奥田昌也, 中野淳, 吳哲彦, 横見瀬裕保. 非小細胞肺癌における抗癌剤耐性遺伝子を標的とした遺伝子治療の検討. 第 33 回日本呼吸器外科学会総会(京都府, 京都市, 2016 年 5 月).

4. 中島成泰, 劉大革, 徳永義昌, 喜田祐介, 池田敏裕, 横田直哉, 藤原敦史. 抗癌剤感受性試験 (CD-DST 法)により抗腫瘍剤関連バイオマーカー検討. 第 33 回日本呼吸器外科学会総会(京都府, 京都市, 2016 年 5 月).

5. 横見瀬 裕保. 非小細胞肺癌 IIIA-N2 症例に対する治療戦略 . 第 56 回日本肺癌学会総会(神奈川県, 横浜市, 2015 年 11 月).

6. 吳 哲彦, 徳永 義昌, 新居 和人, 松浦 奈都美, 藤原 敦史, 中野 淳, 奥田 昌也, 垂水 晋太郎, 横見瀬 裕保, 高橋 重雄, 柴田 徹. 非小細胞肺癌 IIIA-N2 症例に対する治療戦略導入療法後の肺切除における周術期の留意点について. 第 56 回日本肺癌学会総会(神奈川県, 横浜市, 2015 年 11 月).

7. 徳永 義昌, 劉 大革, 新居 和人, 中野 淳, 池田 敏裕, 喜田 裕介, 横田 直哉, 藤原 敦史, 松浦 奈都美, 笠井 由隆, 奥田 昌也, 後藤 正司, 吳 哲彦, 横見瀬 裕保. RRM1 抑制アデノウイルスベクターを用いた癌遺伝子治療の基礎的研究. 第 56 回日本肺癌学会総会(2015 年 11 月).

8. 劉 大革, 徳永 義昌, 中野 淳, 張 霞, 喜田 裕介, 中島 成泰, 黄 政龍, 横見瀬 裕保. Adenoviral shRNA vector targeting RRM1 exerts a strong antitumor activity against RRM1 expressing lung cancer cells. 第 74 回日本癌学会学術総会(愛知県, 名古屋市, 2015 年 10 月).

9. 劉 大革, 徳永 義昌, 中野 淳, 張 霞, 新居 和人, 中島 成泰, 黄 政龍, 横見瀬 裕保. RRM1 抑制アデノウイルスベクターによる癌遺伝子治療の基礎的研究. 第 73 回日本癌

学会学術総会(神奈川県, 横浜市, 2014 年 9 月).

10. Dage Liu, Jun Nakano, Yoshimasa Tokunaga, Xia Zhang, Yositaka Kasai, Natsumi Matsuura, Masaya Okuda, Masasi Gotoh, Tetsuhiko Go, Hiroyasu Yokomise. Effect of adenovial vector expressing short hairpin sirna targeting rrm1 gene on cell viability and chemosensitivity to gemcitabin in human non-small cell lung cancer cell. Drug Discovery & Therapy World Congress 2014(USA, ボスドン, 2014 年 6 月).

11. 石川 真也, 新居 和人, 劉 大革, 徳永 義昌, 中野 淳, 笠井 由隆, 松浦 奈都美, 奥田 昌也, 後藤 正司, 呉 哲彦, 横見瀬 裕保. 非小細胞肺癌における TS,c-Met 発現及び EGFR 変異の関連性について. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会(東京都, 港区台場, 2014 年 5 月).

12. 徳永 義昌, 劉 大革, 中野 淳, 中島 成泰, 伊藤 公一, 加藤 歩, 松浦 奈都美, 笠井 由隆, 奥田 昌也, 後藤 正司, 呉 哲彦, 横見瀬 裕保. Wnt3 抑制アデノウイルスベクターを用いた癌遺伝子治療の基礎的研究. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会(東京都, 港区台場, 2014 年 5 月).

13. 横見瀬 裕保, 劉 大革, 呉 哲彦, 後藤 正司, 中野 淳, 奥田 昌也, 笠井 由隆, 松浦 奈都美, 徳永 義昌, 加藤 歩, 伊藤 公一. 「肺癌の個別化医療時代における外科医の役割」バイオマーカー検索に基づく進行肺癌に対する個別化治療. 第 114 回日本外科学会定期学術集会(京都府, 京都市, 2014 年 4 月).

14. 奥田 昌也, 伊藤 公一, 加藤 歩, 徳永 義昌, 笠井 由隆, 松浦 奈都美, 中野 淳, 後藤 正司, 劉 大革, 呉 哲彦, 横見瀬 裕保. 蛋白バイオマーカーステータスに基づく 3 期術後補助化学療法 of 検討. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会(宮城県, 仙台市, 2013

年 10 月).

15. 劉大革, 徳永 義昌, 新居和人, 張 霞, 中島 成泰, 石川 真也, 横見瀬裕保. RRM1 抑制アデノウイルスベクターによる癌遺伝子治療の基礎的研究. 第 72 回日本癌学会学術総会(神奈川県, 横浜市, 2013 年 10 月).

16. 横見瀬 裕保. 進行肺癌に対する導入療法・外科治療-安全に効率的に行う為に-. Lung Cancer Expert Meeting in 出雲(島根県, 出雲市, 2013 年 7 月).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

劉 大革 (Liu Dage)  
香川大学・医学部・助教  
研究者番号: 30314941

### (2) 研究分担者

中野 淳 (Nakano Jun)  
香川大学・医学部・助教  
研究者番号: 80437673

徳永 義昌 (Tokunaga Masayosi)  
香川大学・医学部付属病院・助教  
研究者番号: 20635825

横見瀬 裕保 (Yokomise Hiroyasu)  
香川大学・医学部・教授

研究者番号：80231728

上野 正樹 (Ueno Masaki)  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号：30322267

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：