

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861255

研究課題名(和文)悪性胸膜中皮腫の微小環境の特性を標的とした新規治療法の開発

研究課題名(英文)Development of a novel therapy targeting tumor microenvironment of malignant pleural mesothelioma

研究代表者

諸富 洋介(Morodomi, Yosuke)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60645365

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文):悪性胸膜中皮腫臨床検体において、ウロキナーゼ関連分子の発現と予後の関係について検討を行った。ウロキナーゼの活性調節因子であるウロキナーゼ受容体が高発現であった群は低発現群と比較し、予後に有意な差が認められた。また悪性胸膜中皮腫の発生する特殊な環境である胸腔内に注目し、低酸素環境によってウロキナーゼ受容体の発現が亢進していることを見出した。以上の結果より、ウロキナーゼ受容体が悪性胸膜中皮腫の新規治療法や診断法の開発に貢献できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文):We examined the relationship between the expression of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) and the clinicopathologic features of malignant pleural mesothelioma. As a result, the patients with high expression of uPAR had significantly shorter prognosis than the low expression patients. Additionally, we found hypoxic condition promote the expression of uPAR in mesothelioma cell lines, suggesting that the condition facilitate the invasiveness of mesothelioma. Therefore, suppressing uPAR may be a novel target of malignant pleural mesothelioma for treatment or diagnosis.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：悪性胸膜中皮腫 ウロキナーゼ ウロキナーゼ受容体

1. 研究開始当初の背景

高度経済成長期に日本で大量に消費されてきていたアスベストによって、アスベスト関連の悪性腫瘍が急速に増加している事は重大な社会問題となっている。アスベスト関連悪性腫瘍の中で、悪性胸膜中皮腫は最も多く、現在の標準的治療に対して治療抵抗性の疾患である。その全生存期間の中央値は、手術、化学療法、放射線治療による集学的治療を行っても30ヶ月未満である。同じ胸部悪性腫瘍である肺癌領域においては、上皮成長因子受容体(EGFR)や未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)融合遺伝子に対する分子標的治療により飛躍的な治療効果が認められてきている。しかしながら、悪性胸膜中皮腫では治療標的分子が全く同定されておらず、新たな標的分子の検出と治療法の開発が急務となっている。

2. 研究の目的

ウロキナーゼ型プラスミノージェンアクチベーター(uPA)は細胞外マトリクスを分解する事によって腫瘍浸潤、転移において重要な働きをしている事が証明されてきた。また、種々の癌についてuPARが高発現しており、その発現頻度と予後は非常に相関していることも知られている。非悪性組織においては発現が少ないことも示されている。悪性胸膜中皮腫ではこのuPARの発現については未検討であるが、悪性胸膜中皮腫が局所浸潤能が高いという性質を考えると、uPARは高発現している可能性が高く、また、悪性胸膜中皮腫の治療において有力な分子ターゲットとなりうると容易に予想できる。これまで我々が行ってきた悪性胸膜中皮腫の基礎研究を土台とし、悪性胸膜中皮腫の微小環境に着目して治療標的分子の解析を行い、新たな治療法の開発へ結びつけることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 悪性胸膜中皮腫臨床検体における線溶系分子の発現解析

悪性胸膜中皮腫と診断され、切除または生検をされた69人の臨床検体において、免疫組織化学染色による評価と臨床病理学的解析を行った。用いた一次抗体は、ウロキナーゼレセプター(uPAR)、そのリガンドであるウロキナーゼ(uPA)抗体、その阻害分子であるプラスミノージェンアクチベーターインヒビター(PAI-1)に対する抗体を用いた。また、同時に上皮成長因子受容体(EGFR)に対する抗体も評価した。

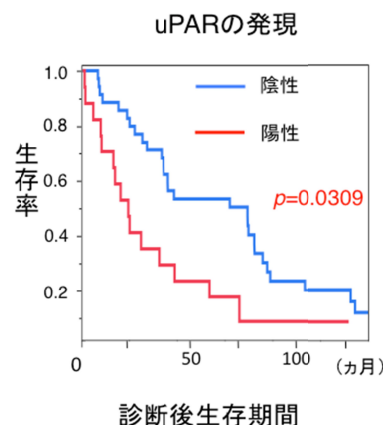
(2) 悪性胸膜中皮腫細胞株における、異なる培養条件下での細胞表面抗原発現の解析
胸膜により覆われた閉鎖空間である胸腔は、肺を膨張させるために陰圧となっているこ

とが知られており、そのため胸腔内は低酸素な環境となっている。我々は、この低酸素環境が悪性胸膜中皮腫の悪性度獲得に寄与している可能性があると考え、表面抗原の変化をフローサイトメトリーにて観察した。

4. 研究成果

(1)

過去の報告に従い、免疫組織化学染色におけるuPARの発現を陰性と陽性の2群に分けて、予後の解析を行った。その結果、uPAR陽性群が陰性群に比較して有意に生存期間が短かった。uPARのリガンドであるuPAや、阻害分子であるPAI-1についても同様の検討を行ったが、これらの分子では生存期間や他の臨床病理学的因子との関連は認められなかった。

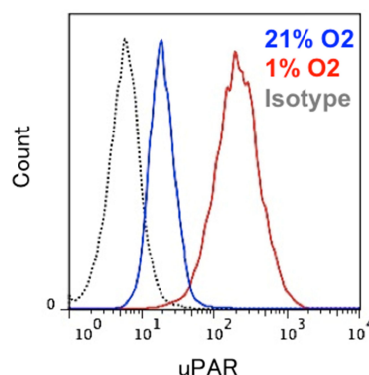


悪性胸膜中皮腫においてuPAR高発現群は予後不良因子であった。このことから、悪性胸膜中皮腫の腫瘍進展にウロキナーゼ型プラスミノージェン活性化因子が関与していると考えられ、新たな治療標的分子となる可能性が示唆された。

EGFRについても、大腸癌領域においてコンパニオン診断薬となっている染色キットを用いて染色したが、ほとんどの症例で陽性となり、生存期間との関係は認められなかった。

(2)

悪性胸膜中皮腫細胞株において、通常酸素下(21%O₂)と低酸素下(1%O₂)での細胞表面におけるuPARの発現をフローサイトメトリーを用いて検討したところ、低酸素下において明らかなuPARの発現上昇が認められた。



これは、胸腔内に発生した悪性胸膜中皮腫は胸腔内という特殊な微小環境下においてuPARを高発現し、浸潤能を獲得している可能性が示唆された。

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 17 件)

1. Tagawa T, Anraku M, Morodomi Y, et al. Clinical role of a new prognostic score using platelet-to-lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Dis*. 2015 Nov;7(11):1898–906. 査読有.
2. Okamoto T, Tagawa T, Morodomi Y, et al. Underlying Problems in Surgical Treatment of cT1-2N1 Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. Georg Thieme Verlag KG; 2015 Aug 10;(EFirst). 査読有.
3. Morodomi Y, et al. Clinical Significance of Detecting Somatic Gene Mutations in Surgically Resected Adenosquamous Cell Carcinoma of the Lung in Japanese Patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2593–8. 査読有.
4. Okamoto T, Kitahara H, Shimamatsu S, Morodomi Y, et al. Applicability of Pulmonary Lobectomy in Treating Metastatic Lung Tumors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jun 25;21(3):189–93. 査読有.
5. Morodomi Y, et al. Associations Between Driver Gene Mutations and Cytotoxic Chemosensitivity in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Mar;35(3):1791–6. 査読有.
6. Okamoto T, Suzuki Y, Fujishita T, Kitahara H, Shimamatsu S, Morodomi Y, et al. The prognostic impact of the amount of tobacco smoking in non-small cell lung cancer-Differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2014 Aug;85(2):125–30. 査読有.
7. Morodomi Y, et al. Non-small Cell Lung Cancer Patients with EML4-ALK Fusion Gene Are Insensitive to Cytotoxic Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2014 Jul;34(7):3825–30. 査読有.
8. Takada K, Morodomi Y, et al. Successful resection of a giant mediastinal non-seminomatous germ cell tumor showing fluorodeoxyglucose accumulation after neoadjuvant chemotherapy: report of a case. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2014 May;105(5):117–23. 査読有.
9. Morodomi Y, et al. Application of continuous negative pressure irrigation and negative pressure fixation to treat a bronchopleural fistula with thoracic empyema. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014 May;218(5):e87–90. 査読有.
10. Katsura M, Kitahara H, Morodomi Y, Kawano D, Koga T, Furuta T, et al. [Case of pulmonary inflammatory pseudotumor with cysts]. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2014 Mar;105(3):74–8. 査読有.
11. Toyokawa G, Takenoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu E, Morodomi Y, et al. Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. *J Thorac Oncol*. 2013 Nov;8(11):e96–8. 査読有.
12. Hirai F, Seto T, Yamanaka T, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, et al. Amrubicin as Second-line and Beyond Treatment for Platinum-refractory Advanced Thymic Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013 Oct 1;43(10):1018–22. 査読有.
13. Kawano D, Okamoto T, Morodomi Y, Kono M, Shimamatsu S, Kitahara H, et al. Case of adenocarcinoma in situ accompanied by an intrapulmonary lymph node with a sarcoid-like reaction. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Oct;104(10):394–6. 査読有.
14. Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, et al. An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene. *Lung Cancer*. 2013 Sep;81(3):487–90. 査読有.
15. Saito S, Harada Y, Morodomi Y, Onimaru M, Yoshida K, Kyuragi R, et al. Ex Vivo Generation of Highly Purified and Activated Natural Killer Cells from Human Peripheral Blood. *Human Gene Therapy Methods*. 2013 Aug;24(4):241–52. 査読有.
16. Toyokawa G, Taguchi K, Kojo M, Toyozawa R, Inamasu E, Morodomi Y, et al. Recurrence of thymic neuroendocrine carcinoma 24 years after total excision: A case report. *Oncol Lett*. 2013 Jul;6(1):147–9. 査読有.
17. Shoji F, Morodomi Y, Kyuragi R, Okamoto T, Matsumoto T, Yano T, et al. Clinico-Pathological Features and Management of Lung Cancer Patients with Atherosclerotic Vascular Diseases.

Ann Thorac Cardiovasc Surg.
2013;19(5):345-50. 査読有.

〔学会発表〕(計 8 件)

1. シンポジウム

諸富洋介、他「Driver mutation を有する非小細胞肺癌における抗悪性腫瘍薬感受性の特徴」2014 年 4 月、第 114 回日本外科学会定期学術集会、京都

2. ポスター

諸富洋介、他「肺腺扁平上皮癌におけるドライバー遺伝子異常と臨床病理学的因子の検討」2014 年 5 月、第 31 回日本呼吸器外科学会総会、東京

3. 一般演題

諸富洋介、他「悪性胸膜中皮腫における線溶系分子の発現と臨床病理学的因子に関する検討」2014 年 11 月、第 55 回日本肺癌学会総会、京都

4. 一般演題

諸富洋介、他「ゲフィチニブで増悪後にエルロチニブへ交替した症例の臨床病理学的検討;術後再発症例における特徴」2014 年 8 月、第 52 回日本癌治療学会学術集会、横浜

5. パネルディスカッション

諸富洋介、他「腫瘍融解型センダイウイルスベクターを用いた悪性胸膜中皮腫に対する革新的遺伝子治療」2013 年 4 月、第 113 回日本外科学会定期学術集会、福岡

6. 一般演題

諸富洋介、他「有癭性膿胸に持続洗浄併用閉鎖式陰圧療法を行った一例」2013 年 7 月、第 46 回日本胸部外科学会九州地方会総会、福岡

7. ポスター

諸富洋介、他「肺腺扁平上皮癌切除症例の検討」2013 年 5 月、第 30 回日本呼吸器外科学会総会、名古屋

8. ポスター

Morodomi Y, et al. "The relationship between EGFR mutation and chemosensitivity to 5-fluorouracil in patients with adenocarcinoma lung cancer." 2013 September, The 1st International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology, Xiamen

〔図書〕(計 1 件)

1. **Morodomi Y**, Inoue M, Hasegawa M. et al. Sendai virus-based oncolytic gene therapy. Novel Gene Therapy Approaches. 2013;:183-94. 査読有.

〔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
なし

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
諸富 洋介 (MORODOMI Yosuke)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号：60645365

- (2) 研究分担者
()

研究者番号：

- (3) 連携研究者
()

研究者番号：