

令和元年6月11日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10695

研究課題名(和文) 肺癌前転移ニッチ関連バイオマーカーの特定と先制医療への展開

研究課題名(英文) Biologic Profiling of Pre-Metastatic Niche in Completely Resected Pathological Stage I Non-Small Cell Lung Cancer

研究代表者

齊藤 朋人 (SAITO, Tomohito)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：10548605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌手術症例のうち約500例について、その臨床病理所見を病理医とともに再検討、データベースを構築した。腺癌のうち病理学的にNOMOのもの(病理病期1期)につき、予後良好群16例と予後不良群(早期の遠隔転移再発あり)16例をnCounter PanCancer Immune Profile Panelで網羅的遺伝子発現解析を行い、前転移ニッチ関連バイオマーカー候補遺伝子を複数同定した。具体的には、CHP1、PTGDS、PTRF、CXCL12などを前転移ニッチ関連バイオマーカー候補遺伝子として同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌術後再発に関連する候補遺伝子が同定されたことで、今後、これら候補遺伝子のさらなる解析・研究を行うことで、肺癌術後再発に対する予防的治療戦略、および肺癌に対する新規治療法の開発が期待される。具体的には、免疫染色によるタンパク発現の確認、3次元病理解析によるinvasive frontとの空間的關係が解析されれば、肺癌術後再発の発生機構の解明につながる可能性がある。また、治療標的としての妥当性を、patient-derived xenograftなどで確認できれば、新たな治療戦略の構築につながる。

研究成果の概要(英文)：We have noted candidate genes (such as CHP1, PTGDS, PTRF, and CXCL12) contributing to the development of distant metastasis after complete resection of NSCLC. Further biologic profiling may subsequently help to understand underlying mechanism of postoperative distant metastasis and ultimately lead to novel targeted therapy of NSCLC.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：前転移ニッチ 肺癌 術後再発 手術

1. 研究開始当初の背景

肺癌は我が国の癌関連死亡の第1位を占め、肺癌の約85%を占める非小細胞肺癌の5年生存率は約16%と未だ不良である。その背景には肺癌の再発率の高さがあり、病理学的にリンパ節転移を認めず画像上遠隔転移を認めないIA期非小細胞肺癌であっても根治切除後に約20%が転移による再発病変を生ずると報告されている。この事実は、肺癌の一部では、転移を促進する微小環境(=前転移ニッチ pre-metastatic niche)が根治手術時に既に形成されている可能性を示唆している。肺癌切除検体中の脈管侵襲領域(=血管およびリンパ管侵襲領域)は観察可能な前転移ニッチ形成の場であると考えられ、術後再発・転移の危険因子として注目されている。近年、様々な癌腫の前転移ニッチ形成過程で、炎症性シグナルを介した癌細胞と癌間質(免疫担当細胞・臓器構成細胞)の相互応答が重要な役割を果たしている事が明らかになってきた。しかし、肺癌の前転移ニッチ形成に炎症性シグナルがどのように関与しているかは不明な点が多い。

申請者は、トロント大学胸部外科において、肺移植後・慢性移植肺機能不全 Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD)の分子病態を研究し、CLAD形成過程においてレシピエント由来・免疫担当細胞とドナー肺構成細胞が相互応答し、間質活性化や、異常リモデリングが生じている事を明らかにした。また申請者は、それまでCLADは閉塞性細気管支炎を病理学的背景とした単一症候群(=閉塞性細気管支炎症候群)と考えられていたが、肺泡領域のびまん性傷害を伴う予後不良な亜型(=拘束型肺移植片症候群)の存在、およびその臨床・病理・放射線学的特徴を明らかにした(Sato, Saito et al, *J Heart Lung Transplant* 2013; Ofek, Saito et al, *Mod Pathology* 2013; Saito et al, *J Heart Lung Transplant* 2015; Verleden, Saito et al, *J Heart Lung Transplant* 2015)。更に申請者はCLAD各亜型に關与する炎症性シグナルをbiomarkerとして特定し予防的治療戦略の開発につなげた(Saito et al, *Am J Transplant* 2013; Hirayama, Saito et al, *J Heart Lung Transplant* 2013; Saito et al, *Am J Transplant* 2014; Machuca, Saito et al, *Ann Surg* 2015)。

これまでの研究の経験を活かし、本研究でも炎症性シグナルに注目し、(1)炎症性シグナルの網羅的解析による肺癌前転移ニッチ関連バイオマーカーの特定、(2)完成しつつある転移形成を未然に制御する早期治療介入(=個別先制医療)への展開、即ち治療標的分子および細胞の特定を計画した。本研究により肺癌転移形成機構および治療標的が明らかになれば、創薬などを通じて肺癌根治術後の再発・転移を未然に制御し、さらに知見の発展的応用によって、切除不能進行肺癌に対する治療を最適化し、肺癌関連死亡の予防に貢献することが出来る。

2. 研究の目的

本研究の目的は下記のとおりである。

- (1) 炎症性シグナルの網羅的解析により肺癌前転移ニッチ関連バイオマーカーを特定する。
- (2) 肺癌前転移ニッチ関連バイオマーカーのうち術後転移危険因子(=治療標的分子)を特定する。
- (3) 病理組織検体の詳細な検索により治療標的分子の責任細胞(=治療標的細胞)を特定する。

3. 研究の方法

平成28年度には、炎症性シグナル網羅的解析による肺癌前転移ニッチ関連バイオマーカーの特定を行った。まず、肺癌手術症例のうち約500例について、その病理所見を病理医とともに再検討し2015年版の肺癌WHO分類に照合し浸潤径を測定した。またそれぞれの標本について、RNA抽出用の薄切切片を作成した。

平成29年度には解析対象の後方視的調査などを行い、データベースを構築した。この結果判明したこととして、総じて脈管侵襲陽性症例が多いために、脈管侵襲陰性症例と比較した場合に恣意的な症例選択となりえ、その他の臨床病理学的情報が偏ることが懸念された。したがって、まず腺癌のうち病理学的にNOMOのもの(病理病期I期)について、予後良好群11例と予後不良群(早期の遠隔転移再発あり)10例をnCounter PanCancer Immune Profile Panelで網羅的遺伝子発現解析を行い、前転移ニッチ関連バイオマーカー候補遺伝子を複数同定した。この成果は平成30年5月の日本呼吸器外科学会において発表した。

平成30年度には、さらに症例を増やし16例ずつの比較を行い、解析した。

4 . 研究成果

肺癌術後予後良好群 16 例、予後不良群 16 例での比較検討の結果 CHP1, PTGDS, PTRF, CXCL12などを前転移ニッチ関連バイオマーカー候補遺伝子として同定した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

The 19th World Conference on Lung Cancer (2 0 1 8 年 9 月, Toronto, Canada)
“Biologic Profiling of Pre-Metastatic Niche in Completely Resected Pathological Stage I Non-Small Cell Lung Cancer”
Tomohito Saito, Hironori Ryota, Mitsuaki Ishida, Kento J. Fukumoto, Hiroshi Matsui, Yohei Taniguchi, Haruaki Hino, Toshifumi Konobu, Hiroyuki Kaneda, Hiroaki Yanagimoto, Koji Tsuta, Tomohiro Murakawa

第 35 回日本呼吸器外科学会学術集会 (2 0 1 8 年 5 月, 千葉)
「肺癌前転移ニッチ関連炎症性マーカーの網羅的解析」
齊藤朋人、良田大典、石田光明、福元健人、松井浩史、谷口洋平、柳本泰明、蔦幸治、村川知弘

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

〔その他〕
なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：村川 知弘

ローマ字氏名： (MURAKAWA, Tomohiro)

所属研究機関名：関西医科大学

部局名： 医学部

職名： 教授

研究者番号 (8 桁): 50359626

研究分担者氏名：小延 俊文

ローマ字氏名： (KONOBU, Toshifumi)

所属研究機関名：関西医科大学

部局名： 医学部

職名： 非常勤講師

研究者番号 (8 桁): 10254517

研究分担者氏名：金田 浩由紀

ローマ字氏名： (KANEDA, Hiroyuki)

所属研究機関名：関西医科大学

部局名： 医学部

職名： 准教授

研究者番号(8桁): 20411522

(2)研究協力者

研究協力者氏名：谷口 洋平

ローマ字氏名：(TANIGUCHI, Yohei)

研究協力者氏名： 中野 隆仁

ローマ字氏名：(NAKANO, Takahito)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。