

平成30年 5月29日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09164

研究課題名(和文) 次世代シーケンサーを用いた肺原発肉腫様癌におけるバイオマーカー解析

研究課題名(英文) Biomarker analysis with next generation sequencer in pulmonary sarcomatoid carcinomas

研究代表者

大泉 聡史(OIZUMI, SATOSHI)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：10421968

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)：肺原発肉腫様癌においては化学療法の効果またバイオマーカーに関して前向き検討がされておらず、これを調査することは治療エビデンス確立のために重要である。すでに多施設共同臨床試験として、「多形、肉腫あるいは肉腫成分を含む癌」を30例集積する臨床研究を遂行中である。しかし希少癌ゆえに登録に難渋しており、平成30年3月末までに15例と目標の半分まで到達できた。並行して本課題研究の研究計画書と同意説明文書を配布して、各施設での倫理審査をすすめてきた。前述のように登録自体に難渋しており、まだ検体収集には至っていない。今年度中に現在まで登録された症例の検体を収集して、本研究課題の解析を施行する予定である。

研究成果の概要(英文)：Efficacy of chemotherapy or presence of targetable genomic alterations has remained unclear in pulmonary sarcomatoid carcinomas. Development of therapeutic strategies for this entity is an important issue. Biomarker analysis is being conducted with next generation sequencer in parallel with our prospective phase 2 study which prospectively examines the efficacy of chemotherapy in pulmonary sarcomatoid carcinomas. So far 15 patients have been enrolled onto this study (target patient number; 30), and we are conducting the biomarker analysis employing the tissue materials from the enrolled patients.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：肺肉腫様癌

1. 研究開始当初の背景

(1) 現在、肺癌は男女ともにわが国の部位別の癌による死因の第1位を占め、年間約6万5千人が肺癌により死亡している。その数は今後さらに増加することが予想され、新たな診断法や治療法の開発は急務である。

(2) 肺原発肉腫様癌とは肉腫様成分を10%以上含む非小細胞肺癌である。1999年のWHO分類をもとにした肺癌取扱い規約第7版の悪性上皮性腫瘍の分類表において、

1) 紡錘細胞または巨細胞を含む癌 a) 多形癌 b) 紡錘細胞癌 c) 巨細胞癌

2) 癌肉腫

3) 肺芽腫

4) その他、と分類されている。

比較的報告が多い多形癌でも肺癌全体において0.1~0.3%と頻度は極めて低い。一般的に治療抵抗性および予後不良と言われているが、その希少さゆえに臨床背景、治療効果あるいは予後についてのまとまった報告は少ない。よって治療方法については全く確立していないのが現状である。

(3) 研究代表者の大泉は北海道内の肺癌診療専門施設のネットワーク(北海道肺癌臨床研究会)において、後ろ向きに肺多形癌を集積して臨床学的特徴をまとめた。その結果、化学療法の効果が十分には期待できず、また予後も非常に悪い癌腫であることが判明した。

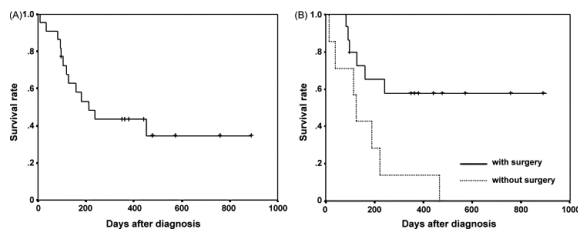


図1 肺多形癌の予後のまとめ

- A. 全 22 症例における生存期間中央値 213 日
- B. 手術のありなしによる生存期間の差。手術なし例(点線)の生存期間中央値 118 日、また手術例(実線)は中央値に未到達である。

しかし肺原発肉腫様癌に対するバイオマーカーの解析や、driver mutation と分子標的治療の関連性について検討した報告は今

のところ存在していない。

2. 研究の目的

肺原発肉腫様癌においては化学療法の効果に関して前向きな検討がされておらず、これを調査することは本腫瘍に対する治療エビデンスを確立していくうえで重要である。さらに肺原発肉腫様癌のバイオマーカーなど分子生物学的因子も今までほとんど解析されていない。本研究では、肺原発肉腫様癌を集積する前向き臨床試験の付随研究としてタンパク発現や遺伝子異常を探索して、臨床的項目や治療効果との関連性を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

北海道地区を中心とした多施設共同臨床試験として、組織学的に肺原発肉腫様癌すなわち「多形、肉腫あるいは肉腫成分を含む癌」と診断された症例を 20 例集積して、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブまたはカルボプラチン+パクリタキセルの効果を検討する臨床試験をすでに遂行中である(北海道肺癌臨床研究会/北東日本研究グループ Intergroup study, UMIN000008707)。

本臨床試験では、微小検体ではなく、手術検体や生検検体での病理診断を必須としている。各参加・協力施設より収集されたパラフィンプレパラートを用いて北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座にて免疫染色を施行する。パラフィンロールはやはり同講座にて DNA を合成したのち、北海道大学病院高度先進医療支援センターの次世代シーケンサー (MiSeq, Illumina Inc. San Diego, CA) を用いて遺伝子変異を検索することとする。

(1) 免疫染色

肺原発肉腫様癌について、1)「肺の癌肉腫の生物学的特性の解明」として、EGFR などの上皮系の RTK に加えて PDGFR、cKit など肉腫系に発現している分子、2)「治療法選択に有用な分子発現プロファイルの検索」として特に Bevacizumab に関連した VEGF および VEGFR などを探索する。また最近肺原発肉

腫瘍において免疫制御チェックポイント因子である PD-L1 の発現が高いことが報告されており (J Thorac Oncol 8:803-805, 2013)、将来的な PD-L1 抗体や PD-1 抗体の使用可能性を探るために PD-L1 発現の検討も行う。

<Receptors> EGFR, PDGFR, PDGFR, c-kit, HER2, c-Met, VEGFR2, VEGF, FGFR, bFGF

<Signaling molecules> CrkII, CrkL, DOCK180, COX-2, E-cadherin, -catenin, p-mTOR, p53

<Immune checkpoint regulator> PD-L1

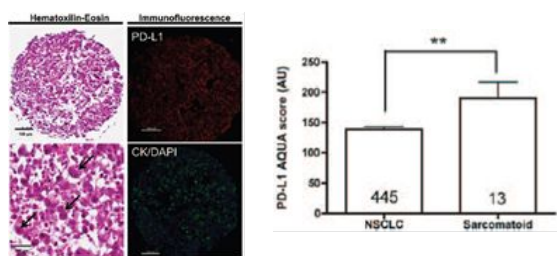


図3 肺肉腫様癌におけるPD-L1の発現増加について

左 PD-L1の免疫染色

右 肺肉腫様癌において非小細胞肺癌(NSCLC)よりもPD-L1の発現が増加している。J Thorac Oncol 8,2013

(2) 次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異の検索

TruSeq Amplicon-Cancer panel kitを用いて、癌関連遺伝子変異の網羅的解析を次世代シーケンサーによって施行する予定である。

これらの測定項目中には非小細胞肺癌の領域ですでに検討されているものも含まれている。特に肺腺癌に関連しているEGFR、ALK、RET、PI3CA、扁平上皮癌に関連しているFGFRやKRASなどを検討することは、肺肉腫様癌の起源や生物学的特性を理解するうえで有益と考えられる。また本癌腫における新たな分子標的治療の応用につながることを期待される。

4. 研究成果

すでに多施設共同臨床試験として、組織学的に肺原発肉腫様癌すなわち「多形、肉腫あ

るいは肉腫成分を含む癌」と診断された症例を30例集積して、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブまたはカルボプラチン+パクリタキセルの効果を検討する臨床試験をすでに遂行中である(北海道肺癌臨床研究会/北東日本研究機構 Intergroup study, H0T1201/NEJ024, UMIN000008707)。

しかしながら希少癌ゆえに登録に難渋しており、平成28年度末までに15例と目標の半分まで到達できた。その後も症例集積に難渋しており、平成29年度末で15例のままでとどまっている。そこで登録機関を本年9月末まで延長して、少なくとも20例程度まで集積できるように参加施設への定期連絡や研究会での周知に努めてきた。

並行して主研究であるH0T1201/NEJ024の参加施設に本課題研究の研究計画書と同意説明文書を平成28年度に配布して、各施設での倫理審査をすすめてきた。ただし登録自体に難渋しており、まだ検体集積には至っておらず、パイロット的にNGS解析のvalidationを検証する程度までしかすすんでいない。振り返ってみて反省すべき状況と考えている。しかし本課題研究をベースにして、今後20例程度集積された場合には本解析を行って発表していく予定である。

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1件)

Oizumi Satoshi, et al (19人中1番目)

Updated survival outcomes of NEJ005/TC0G0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* mutations. ESMO Open 2018 (査読あり)

10.1136/esmooopen-2017-000313

[学会発表](計1件)

大泉聡史 Combinational strategies of EGFR-TKI and other agents for *EGFR*-mutated

non-small cell lung cancer.

第57回日本肺癌学会学術集会、2016年12月20

日、福岡県福岡市

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大泉 聡史 (OIZUMI, Satoshi)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：10421968