

令和元年9月7日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09558

研究課題名(和文)尿中PGE-MUMの肺癌バイオマーカーとしての有用性の検討

研究課題名(英文) Prostaglandin E- major urinary metabolite (PGE-MUM) as a tumor marker for lung adenocarcinoma

研究代表者

内海 裕文 (UTSUMI, HIROFUMI)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：00773855

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)：尿中PGE代謝産物(prostaglandin E-major urinary metabolite: PGE-MUM)は肺腺癌患者で増加していた。PGE-MUMは14.9 g/g・Crをカットオフとすると肺腺癌の診断感度70.4%、特異度67.7%であった。PGE-MUMは肺癌の進展とともに増加する傾向であった。肺癌が進行期であることは有意にPGE-MUM高値と関連した。PGE-MUMとCEAは相関がみられなかった。PGE-MUMは肺腺癌の腫瘍量を反映する新たなバイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿中PGE代謝産物(prostaglandin E-major urinary metabolite: PGE-MUM)は肺腺癌患者で増加していた。PGE-MUMは14.9 g/g・Crをカットオフとすると肺腺癌の診断感度70.4%、特異度67.7%であった。PGE-MUMは肺癌の進展とともに増加する傾向であった。肺癌が進行期であることは有意にPGE-MUM高値と関連した。PGE-MUMとCEAは相関がみられなかった。PGE-MUMは肺腺癌の腫瘍量を反映する新たなバイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Prostaglandin E- major urinary metabolite (PGE-MUM) levels were significantly elevated in patients with lung adenocarcinoma. PGE-MUM level of 14.9 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ showed 70.4% sensitivity and 67.7% specificity for diagnosis of lung adenocarcinoma. PGE-MUM levels tended to be positively correlated with cancer progression determined by TNM staging system. Advanced stage (stage , stage , recurrence) was significantly associated with high PGE-MUM by logistic regression analysis. No apparent correlation was demonstrated between PGE-MUM and CEA levels. PGE-MUM can be a promising biomarker reflecting systemic tumor burden of lung adenocarcinoma.

研究分野：肺癌

キーワード：尿中PGE-MUM 肺腺癌

1. 研究開始当初の背景

1) 肺癌における新規バイオマーカーの必要性

本邦における死亡原因の第一位は悪性新生物であり、全死亡原因の約 30%を占めている。中でも、肺癌は男性においては 2014 年死亡者数 52505 人と部位別の死亡者数で最も多く、女性でも 20891 人と大腸がんに次いで多い。すなわち、肺癌は現時点では根治につながる有効な治療法が存在せず、最終的には死に至る予後不良の呼吸器疾患である。実際の臨床では、肺癌に対する治療は有効であっても一時的であるため、治療薬の変更を繰り返しながら治療を継続する。そのため、経過中に、現在の治療を継続するか、あるいは新たな薬剤に変更するか検討する機会は多く、その際に治療の有効性を正確に評価するためのバイオマーカーが必要である。現在、治療の有効性の評価には、CEA、CYFRA、NSE、ProGRP などの幾つかの腫瘍マーカーが指標として用いられているが、必ずしも病勢と一致しない場合も多く、新たな活動性マーカーの開発が期待されている。

2) 肺癌バイオマーカーとしての尿中 PGE-MUM の有用性

PGE2 は肺癌細胞より産生され、癌細胞の増殖を促進する。PGE2 の正確な測定は、肺癌の活動性の把握において重要である可能性があるが、PGE2 は半減期が短く、不安定であるため、正確な測定は困難とされてきた。一方で、PGE2 の主要な代謝物である PGE-MUM (7-hydroxy-5, 11-diketotetranor-prosta-1,16-dioic acid) は安定で PGE2 産生を比較的正確に反映し、実際に、幾つかの疾患の活動性の指標として用いられている。肺癌においても PGE-MUM が腫瘍マーカーとして有用である可能性があるが、これまで少数例では検討されているが、詳細な検討はなされていない。そこで本研究では、肺癌患者において PGE-MUM の測定を行い、臨床像との比較検討し、PGE-MUM と関連する臨床指標を明らかとする。

PGE-MUM は尿を用いた測定であるため、治療前、治療中、治療後と非侵襲的に測定することが可能であり、安定して測定可能な PGE-MUM を測定することで、肺癌の活動性や、治療反応性などの予測が可能であれば日常臨床で有意義である。

3) 肺癌バイオマーカーとしての尿中 PGE-MUM の課題

PGE-MUM の肺癌のバイオマーカーとしての利用は、近年、COX-2 阻害剤による治療対象の選択の際に試みられているが、いまだその有用性は確立していない。一部の患者で有用である可能性が高く、その患者群を選択することが重要であり、本検討では、癌の組織型、stage、転移巣などとの相関を検討する。

また、一般的に、PGE-MUM は年齢、性、喫煙、検体採取時刻、内服薬などに影響をうけることが知られており、それらを考慮にいれた詳細な検討が必要である。

2. 研究の目的

肺癌組織では Cyclooxygenase (COX)-2 発現が増加し、その代謝産物である Prostaglandin(PG)E2 産生も増加する。PGE2 測定は肺癌の病勢を反映する可能性があるが、半減期が短いため臨床検体における測定は困難であった。近年、PGE2 の比較的安定な尿中代謝産物 Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE-MUM)の測定が可能となったが、肺癌における PGE-MUM の臨床的な有用性に関してはいまだ確立していない。

本研究では、肺癌のバイオマーカーとしての PGE-MUM 測定の有用性を臨床的に検討する。

3. 研究の方法

(1) 肺癌患者における尿中 PGE-MUM 測定と臨床背景の検討

入院・外来にかかわらず東京慈恵会医科大学呼吸器内科通院中の肺癌患者で、本研究の趣旨に文書にて同意の得られた患者を対象として、尿中 PGE-MUM を測定した。患者より採取された尿は遠心分離後、凍結保存し、共同研究機関である富士レビオ社にて PGE-MUM を radioimmunoassay 法にて測定した。

実際の臨床では、肺癌の病勢を評価するため腫瘍マーカーとして、CEA、CYFRA、proGRP などが測定されているが、これらのパラメータ測定時に PGE-MUM 濃度を測定し、臨床情報との比較を行い、その有用性について検討した。

【適応基準】肺癌患者を対象とするが、検体採取の簡便性より、年齢・性別などは特に制限を設けない。

【除外基準】患者の同意が得られない場合、直接の主治医が不適切と判断した場合の 2 点以外には特に設けない。

【測定方法】患者の同意の下、患者より採取した尿検体を遠心分離する。その上清 2-3ml を凍結保存し、測定機関(株式会社富士レビオ)へ検体測定を依頼する。PGE-MUM 濃度測定は、抗 PGE-MUM 抗体を用いて免疫測定法である RIA(放射免疫測定法)を用いて行う。

【有用性の評価】患者の臨床情報、肺癌の活動性の指標として、従来用いられてきた検査データ、胸部 X 線写真、胸部 CT などの画像診断を含めた臨床データを基として、当研究で得られ

た PGE-MUM 濃度を比較検討した。

治療前の診断時の尿中 PGE-MUM は、肺癌の組織型、stage や転移巣の有無、転移部位などとの関連を検討した。治療後の症例では、治療前後の尿中 PGE-MUM との比較を行い、治療の効果との相関、治療内容、予後との関連を検討した。また、肺癌手術症例では、手術後、経過観察中にも測定し、再発の指標となるか検討した。

以上の検討を従来のパラメータ（腫瘍マーカー）でも行い、比較検討し、有用性の違いを明らかにした。

(2) 尿中 PGE-MUM と肺癌組織の COX-1、COX-2、15-PGDH の発現の検討

PGE2 は、COX、PGES により合成され、15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase(15-PGDH)により分解される。そのため、PGE2 の増加は、COX-1、COX-2 の発現増加、15-PGDH の発現低下のいずれによってもおこりうる。肺癌組織では COX-2 発現が増加していることが報告されており、肺癌患者での PGE2、PGE-MUM 増加の主なメカニズムと考えられている。一方、15-PGDH の発現低下は肺癌患者にみられるばち状指と関連すると報告されており、肺癌患者では 15-PGDH が低下している可能性がある。15-PGDH 低下すると、PGE2 は増加し、PGE-MUM は低下するため、PGE2 と PGE-MUM とに乖離が生じ、PGE-MUM の有用性に影響を及ぼす可能性がある。つまり、PGE-MUM の値を評価する上では、PGE2 の産生、分解に関わる酵素の発現を詳細に解析する必要がある。

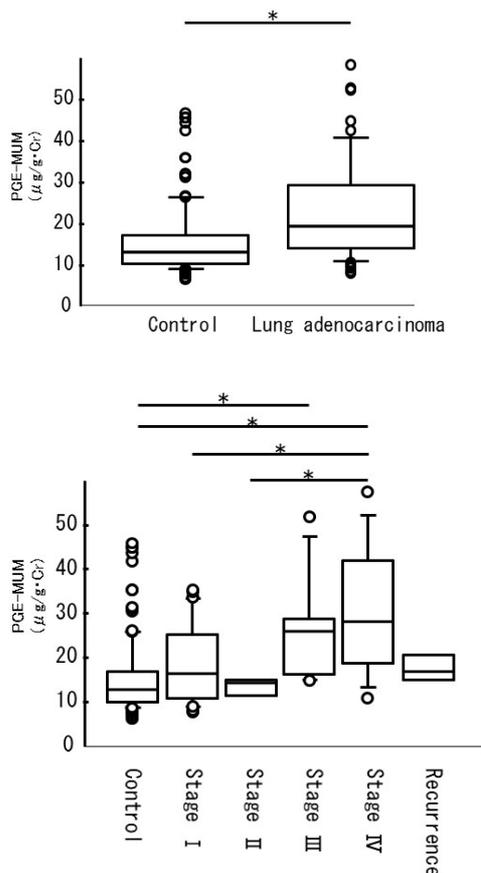
本検討では、まず、肺癌細胞株 A549 を用いて COX-1、COX-2、15-PGDH の発現を検討する。

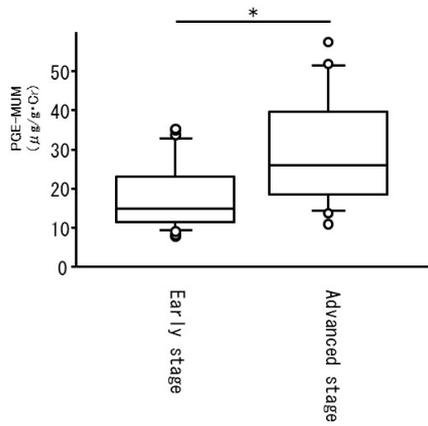
4. 研究成果

(1) 肺腺癌患者では PGE-MUM が有意に増加していた

健常コントロール124名と肺腺癌患者54名でPGE-MUMを測定した。コントロール群と比べ、肺腺癌群ではPGE-MUMが有意に増加していた。肺癌が進行するほどPGE-MUMは高い傾向であった。

肺腺癌患者における PGE-MUM

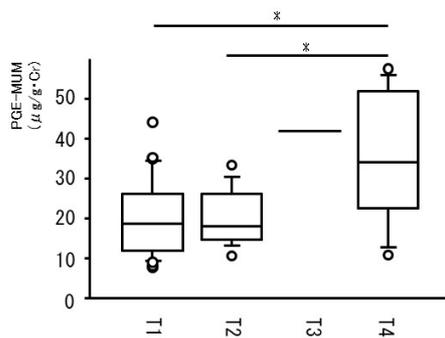




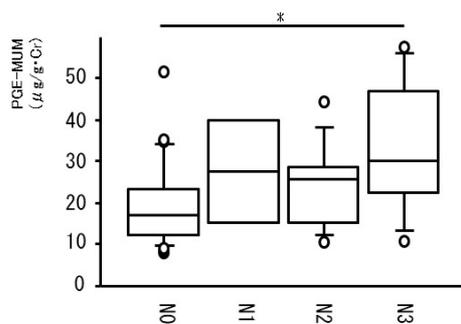
(2) TNM 因子が増加するほど PGE-MUM は高い傾向であった

肺腺癌患者では TNM 分類のそれぞれの因子が増加するほど PGE-MUM が高い傾向であった。

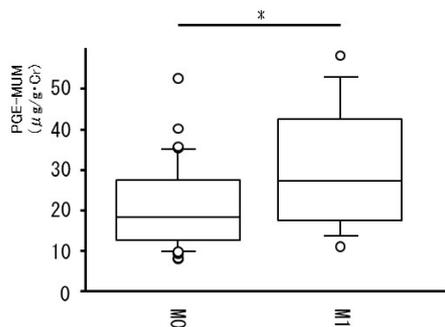
PGE-MUM と T 因子の相関



PGE-MUM と N 因子の相関



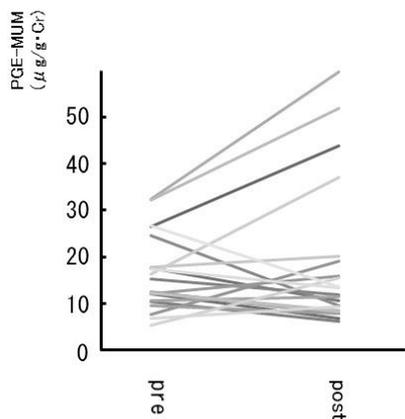
PGE-MUM と M 因子の相関



(3) PGE-MUM は肺癌切除後低下しなかった

肺癌切除 3 か月で PGE-MUM を測定した。PGE-MUM は術後低下することが予想されたが、本検討では低下せず、一部症例では増加した。

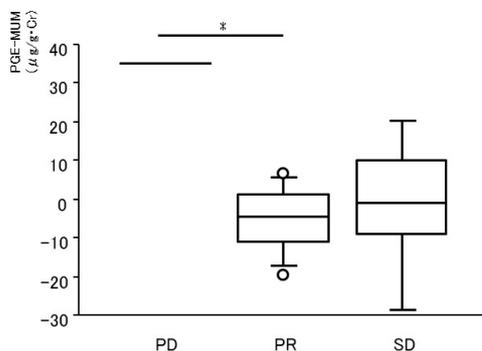
術後PGE-MUMの変化



(4) PGE-MUM は全身治療に対する反応性と相関する可能性がある

全身治療に対する反応性とPGE-MUMの変化を検討した。PD例ではPGE-MUMが増加した。PR,SD例ではPGE-MUMは変化しなかった。

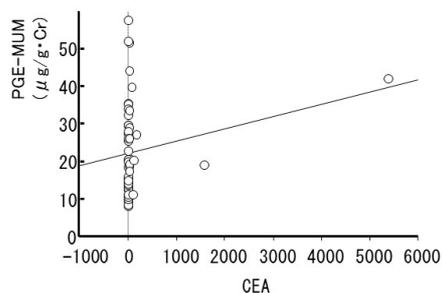
全身治療に対する反応性とPGE-MUMの変化との関連



(5) PGE-MUM と CEA は相関しなかった

PGE-MUM と CEA の相関を検討した。相関はみられなかった。

CEA と PGE-MUM の相関



(6) 肺癌細胞株 A549 では COX-2 発現が増加していた

肺癌細胞株 A549 での COX-2 発現をウェスタンブロッティングで確認した。気道上皮細胞と比較して A549 では COX-2 発現が増加していた。

(結論)

PGE-MUM は肺腺癌患者において増加した。進行期ほど高値を示す傾向であった。治療反応性と PGE-MUM の変化の今後の症例の検討が必要である。

(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)

Horikiri T, Hara H, Saito N, Araya J, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Yoshii Y, Wakui H, Minagawa S, Ishikawa T, Shimizu K, Numata T, Arihiro S, Kaneko Y, Nakayama K, Matsuura T, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Kuwano K
Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. Respir Med. 2017 Jan;122:43-50. 査読あり

[学会発表](計0件)

[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：
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：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：内海裕文

ローマ字氏名：UTSUMI HIROFUMI

所属研究機関名：東京慈恵会医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：00773855

(2)研究協力者

研究協力者氏名：原 弘道

ローマ字氏名：HARA HIROMICHI

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。