

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10804

研究課題名(和文) 女性ホルモンが非浸潤性肺腺癌に及ぼす影響：新たな肺癌治療法の確立を目指して

研究課題名(英文) Estrogen receptor expression on non-invasive lung adenocarcinoma: Aiming to establish a new treatment strategy for lung cancer

研究代表者

矢野 智紀 (Yano, Motoki)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：40315883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：非喫煙者肺癌の多くは女性で、高齢女性では長期に変化しない結節影もあり、女性ホルモンの低下が肺癌の増大速度の低下との関係すると予想した。手術で切除した非喫煙者の小型肺癌(n=53)を使用した。ERは52例で陽性(98%)であった。この52例を染色強度と陽性率を3段階に評価し、浸潤部と非浸潤部に分けてその変化を検討した。肺癌の浸潤部でER発現が低下した症例が多かった。染色強度、陽性率共に浸潤部で低下した6例中4例を選択し検体の浸潤部のDNAを採取しESR2遺伝子変異解析を行い、4例中3例でSNPを認めた。非喫煙者肺癌の特に非浸潤部では女性ホルモンの影響を受けやすいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上述の通り、非喫煙者肺癌の特に非浸潤部では女性ホルモンの影響を受けやすいことが示唆された。このことは非喫煙者肺癌においては非浸潤性肺癌の状態で見られた場合にはホルモン療法を行うことで長期に肺癌の増大を抑制できる可能性を示唆しており、早期発見により長期に手術を回避できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Non-smoking lung cancers are common in women and lung cancers in elderly women often do not enlarge for a long time. Surgically resected non-smoking small lung carcinomas (n=53) were used for analysis. ER was positive in 52 cases (98%). These 52 cases were evaluated for staining intensity and positive rate in 3 stages, and the changes were examined by dividing them into invasive and noninvasive areas. There were many cases in which ER expression was decreased in the invasive part of lung cancer. Four samples in which both the staining intensity and the positive rate decreased in the invasive area were selected and the DNA in the invasive area of the specimen was collected and the ESR2 gene mutation analysis (14q23.2) was performed. The SNP was found in 3 samples. It was suggested that non-smoker lung cancer, especially the non-invasive part, is susceptible to female hormones.

研究分野：肺癌

キーワード：肺癌 非喫煙者肺癌 エストロゲン受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年非喫煙者肺癌が増加しているが、その多くは女性で、CT 画像ではすりガラス状陰影を呈する結肺癌が多い。病理学的には非浸潤癌の比率が高く、増大速度は通常緩徐で、従来の喫煙者肺癌とは一線を画す。特に高齢女性のすりガラス状結節では長期に変化しない結節影もあり、あたかも以前は増大してきたはずの結節がその速度を緩めたかのようで、女性ホルモンの低下が肺癌の増大速度の低下との関係が予想される。

## 2. 研究の目的

女性ホルモンと肺癌の関係を解明するために、男性が多い喫煙者の肺癌患者は除外し、非喫煙者肺癌を研究の対象として、小型肺腺癌の浸潤部と非浸潤癌部で Estrogen receptor (ER) の検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 2012-2016 年 手術施行した非喫煙者の最大腫瘍径 2cm 以下の小型肺癌 (n=53) を対象とした。

(2) ER 発現を免疫組織化学で評価：モノクロナル抗体 (GTX70174, 14C8, GeneTex, USA) を用いた。

(3) 腫瘍の浸潤部と非浸潤癌部で ER の発現を比較した。

(4) ER 発現が減少した浸潤部から検体を採取し、exome 解析により ER をコードする ESR2 の遺伝子変異解析を行った。

(5) ER の予備実験：以前使用した ER のポリクロナル抗体が生産中止になり、代替の 4 種類の ER 抗体を使用した。ER が染色されなかったため ER のみで評価した。

## 4. 研究成果

(1) ER は 52 例で陽性 (98%) : 98%陽性なので臨床病理学的因子との検討はできなかった。この 52 例を染色強度と陽性率を 3 段階に評価し、浸潤部と非浸潤部に分けてその変化を検討した。浸潤部または非浸潤部がない 15 例は検討から除外したため 38 例で検討を行った。陽性率は  $\pm 25\%$  は不変とした。肺癌の浸潤部で ER 発現が低下した症例が多かった。(図 1)

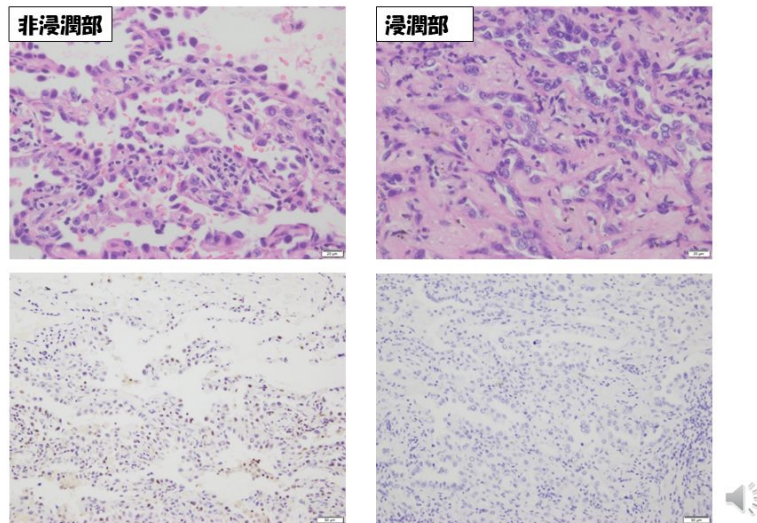


図1. 浸潤部と非浸潤部のERβ発言の違い。浸潤部でERβの発現が低下。

(2) 浸潤部で低下した6例中4例を選択し検体の浸潤部のDNAを採取しESR2遺伝子変異解析(14q23.2)を行い、4例中3例でSNPを認め、rs1256049の変異は4例中2例で検出された(図2)。

ID	REF	ALT
rs1256054	G	C
rs1256049	C	T
rs17225885	T	G

図2. 新規に発見されたESR2遺伝子のSNP

(3) 今回非喫煙者の小型肺腺癌で非浸潤部と浸潤部のERの染色性が異なる可能性が示唆され、浸潤部で低下する傾向がみられた。浸潤部の検体からESR2遺伝子異常も指摘され、この遺伝子異常がER発現低下の理由の可能性があるので今後検証が必要である。

加齢に伴いエストロゲンが低下しても、浸潤部ではERの発現が低下しているため、エストロゲン低下の影響を受けなくなる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 矢野智紀
2. 発表標題 非喫煙者肺腺癌におけるER 発現の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山地 雅之 (Yamaji Masayuki) (20634827)	愛知医科大学・医学部・助教  (33920)	
研究分担者	古田 ちひろ (Furuta Chihiro) (20740955)	愛知医科大学・医学部・助教  (33920)	
研究分担者	沼波 宏樹 (Numanami Hiroki) (80387802)	愛知医科大学・医学部・教授  (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------