

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15925

研究課題名(和文) 間質性肺炎合併肺癌に対する新規治療戦略の開発-化学予防の観点から-

研究課題名(英文) Development of a novel therapeutic strategy for lung cancer with interstitial pneumonia - from the viewpoint of chemoprevention -

研究代表者

久保 寿夫 (Kubo, Toshio)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：90726928

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：間質性肺炎合併肺癌は、治療介入が難しいことが多い。今回、間質性肺炎の治療薬であるニンテダニブの発癌予防効果について検討した。遺伝子プロファイルの結果からはニンテダニブが肺癌の発癌予防につながる可能性は低いと考えられた。また、ニンテダニブと同じく間質性肺炎に用いられる抗線維化薬であるピルフェニドンについて、肺癌発生率を多施設で後方視的に解析したところ、肺癌発生率は100人年あたり1.2 vs 2.6 (P=0.33, Gray検定)であり、統計学的有意差は認められなかった。今回の検討からは、ニンテダニブの肺癌予防効果について期待できる結果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質性肺炎に肺癌を合併する頻度は高いが、急性増悪のリスクや低肺機能のため、治療介入が難しいことが多い。今回は治療介入が難しい間質性肺炎合併肺癌に対し、いかに発癌を予防するかという観点から新規治療戦略の開発を目指した。今回の検討では、発癌予防の候補薬剤と考えていたニンテダニブについて期待できる結果は得られなかったが、間質性肺炎合併肺癌の予後は不良であり、発癌予防に観点をおいた治療戦略の開発は今後も重要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The treatment for lung cancer patients with interstitial pneumonia is difficult because of the risk of acute exacerbation and low lung function. This time, we examined the chemo-preventive effect of nintedanib, which is a drug for interstitial pneumonia. From the results of the gene profile, it was considered difficult to prevent the development of lung cancer with nintedanib. A multicenter, retrospective analysis revealed that the lung cancer incidence of nintedanib and pirfenidone, an anti-fibrotic drug used for interstitial pneumonia, were 1.2 vs 2.6 per 100 person-years (P = 0.33, Gray test), and no statistically significant difference was observed.

From this study, we could not obtain the expected results regarding the chemo-preventive effect of nintedanib on lung cancer development.

研究分野：腫瘍

キーワード：間質性肺炎 肺癌 化学予防

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) の約 60% を占め、慢性かつ進行性の経過をたどり、不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良な疾患である。IPF 経過中に肺癌を合併することは多い。

(2) IPF と肺癌の発症に共通の分子機構として、遺伝子変異・エピゲノム変異や、血小板由来成長因子 (Platelet-Derived Growth Factor: PDGF)、線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor: FGF)、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) などのシグナル伝達経路の活性化などが報告されている<sup>1)</sup>が、IPF における肺発癌の分子生物学的機序は、いまだ解明されていない。

(3) 肺癌の化学療法は、分子標的薬剤や免疫チェックポイント阻害薬の登場により飛躍的に進歩したが、間質性肺炎合併肺癌は急性増悪のリスクや呼吸機能の低下から未だ治療介入が難しい。IPF に対する治療薬であるニンテダニブは、癌化にも関与するシグナル伝達経路である VEGFR、PDGFR、FGFR に対するチロシンキナーゼ阻害薬であり抗がん作用も有するため、間質性肺炎合併肺癌に対する効果も期待できる。

### 2. 研究の目的

急性増悪のリスクや呼吸機能の低下から治療介入が難しい間質性肺炎合併肺癌について、その発癌、増殖、進展メカニズムについて解析し、発癌・進行予防という観点からニンテダニブによる発癌予防 (化学予防効果) について検討する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 次世代シーケンサーを用いた遺伝子プロファイリング

次世代シーケンサー (next generation sequencer; NGS) を用い、正常領域、IPF 領域、間質性肺炎合併肺癌領域よりそれぞれ RNA を抽出し、それぞれの遺伝子プロファイリングの違いについて、ターゲットシーケンスを行った。

#### (2) 間質性肺炎症例におけるニンテダニブの発癌予防に関する多施設後方的検討

研究開始時には、IPF 症例を前向き観察研究として集積し、IPF 合併肺癌の発症頻度や治療介入の内容、生存期間などについて調査する予定であったが、観察期間が短いことから後方的研究に変更した。

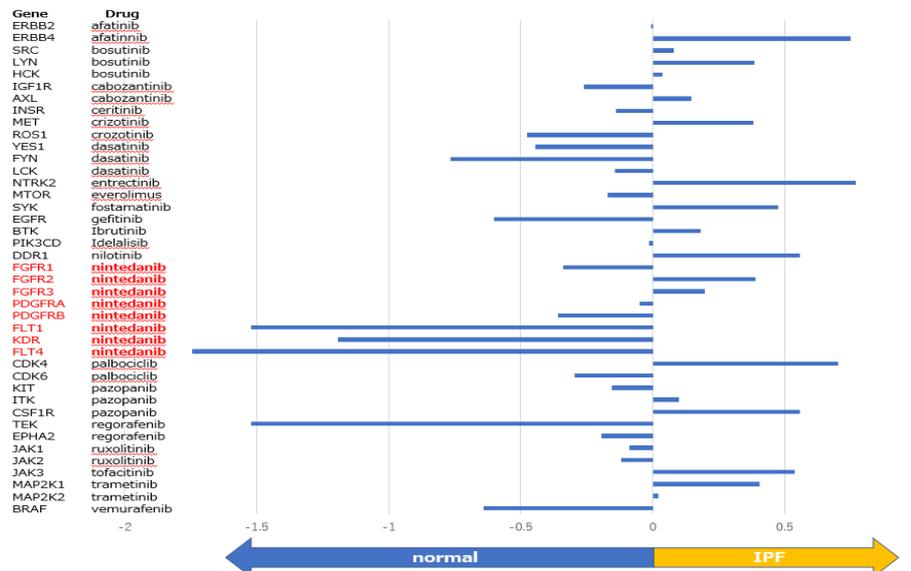
2015 年 1 月 ~ 2019 年 12 月にかけて岡山大学病院および共同研究機関において、ニンテダニブあるいは同じく間質性肺炎に対して用いられる抗線維化薬であるピルフェニドンを使用した間質性肺炎症例について、肺癌発生割合等を後方的に調査し、発癌予防効果について比較した。

### 4. 研究成果

#### (1) 次世代シーケンサーを用いた遺伝子プロファイリング

肺癌の術後検体のうち非癌部から得られた検体を正常肺領域として、IPF 症例の肺移植の際に抽出された全肺検体を IPF 領域として、次世代シーケンサー (SureSelect Human Kinome RNA Kit, Agilent Technologies) で解析したデータを用いた。

IPF 領域と正常肺領域の kinase 発現について比較したところ、発癌予防の候補薬剤と考えていたニンテダニブの標的分子である PDGFR、FGFR、VEGFR については、FGFR2、3 が IPF 領域で正常肺領域と比較して発現が亢進していたが、その他の kinase については発現の更新は認められなかった (図 1)。また、症例間および同一患者内でのばらつきも大きく、一貫性の乏しい結果であり、間質性肺炎症例における肺癌の発生母地としての遺伝子変化の特定には至らなかった。



間質性肺炎合併肺癌を対象としたターゲットシーケンス解析では、EGFR 遺伝子変異の頻度が低く、KRAS や BRAF が多いことが報告されており<sup>3)</sup>、全エクソンシーケンス解析では、肺サーファクタントシステム遺伝子群(pulmonary surfactant system genes[ PSSGs ]; NKX2-1、SFTPA、SFTPB、SFTPC、SFTPD)の変異が報告されている<sup>4)</sup>。今回、間質性肺炎合併肺癌の生検検体および術後検体を用い、肺癌部分と間質性肺炎部分から RNA を抽出し、NGS による解析を行ったが、こちらも一定の傾向は得られていない。これらの遺伝子プロファイルの結果からは、ニンテダニブが間質性肺炎合併肺癌の発癌予防につながる可能性は低いと考えられた。

## (2) 間質性肺炎症例におけるニンテダニブの発癌予防に関する多施設後方的検討

2015 年 1 月～2019 年 12 月にかけて、岡山大学病院および共同研究機関において間質性肺炎と診断され、ピルフェニドンまたはニンテダニブによる治療を受けた症例を対象とし、治療開始後の肺癌発生率を後方的に解析した。

### 患者背景

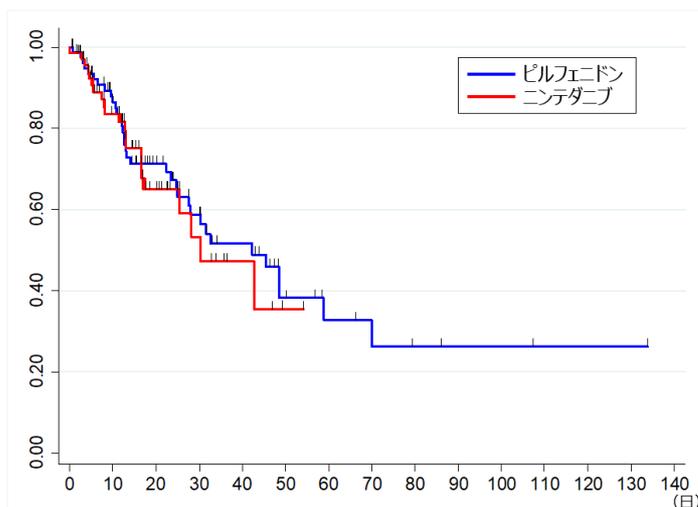
合計 149 症例(ピルフェニドン群:79 例、ニンテダニブ群:70 例)を後方的に検討した。

患者背景は以下の通りで、間質性肺炎の診断から治療開始までの期間は、ピルフェニドン群と比較してニンテダニブ群で有意に長かった(Wilcoxon rank sum test,  $p=0.03$ )が、その他の項目については両群間でほぼ同様であった。

	ピルフェニドン(n=79)	ニンテダニブ(n=70)
年齢(中央値、幅)	72 (51-87)	71 (39-86)
性別(男/女)	59 / 20	55 / 17
喫煙歴(あり/なし/不明)	58 / 20 / 1	53 / 17 / 0
BI(中央値、幅)	700 (30-2100)	700 (20-2925)
タイプ(IPF/NSIP/その他)	65 / 6 / 8	55 / 8 / 7
間質性肺炎の診断から治療開始までの期間(月)(中央値、幅)	20.5 (0-193.5)	36.9 (0.1-165.2)
薬物療法前の%VC(中央値、幅)	68.3 (28.8-102.9)	64.2 (26.3-98)
投与期間(月)(中央値、幅)	9.9 (0.1-107.0)	11.0 (0.0-46.6)

BI: Brinkman index、IPF: idiopathic pulmonary fibrosis、NSIP: nonspecific interstitial pneumonia(非特異性間質性肺炎)、%VC: % vital capacity(%肺活量)

### 生存期間



#### ピルフェニドン

1 年生存率: 0.82  
2 年生存率: 0.67

#### ニンテダニブ

1 年生存率: 0.81  
2 年生存率: 0.64

ピルフェニドン群とニンテダニブ群において薬物療法開始からの生存期間に有意差は認められなかった(log-rank test,  $p=0.68$ )。

### 肺癌発生率

肺癌の発生はピルフェニドン群で4例、ニンテダニブ群で1例であり、間質性肺炎に対する治療開始後の肺癌発生率はそれぞれ100人年あたり2.6 vs 1.2 (P=0.33, Gray test)であった。今回の検討では、ニンテダニブ群ではピルフェニドン群と比して肺癌の発生症例数は少なかったが、統計学的には有意差は認められなかった。ただし既報では、IPF経過中の累積肺癌発症率は5年で15.4%、10年で54.7%とされており<sup>2)</sup>、本検討のける間質性肺炎の診断から治療介入までの中央値が32.1ヶ月であることを考えると、ニンテダニブ群、ピルフェニドン群ともに既報の自然経過より発癌発生率が少ない可能性が考えられた。今後はさらに症例数を増やし、薬剤非投与群を含めた前向き観察研究が望まれる。

### 間質性肺炎合併肺癌の治療経過

間質性肺炎合併肺癌症例の臨床経過を下表に示す。

	組織型	Stage	治療介入	治療内容	間質性肺炎診断からの期間(月)	間質性肺炎に対する治療からの期間(月)	肺癌診断からの生存期間(月)
ピルフェニドン	Sq	I	なし		94.2	32.0	生存中
	SCLC	I	あり	手術	4.7	4.7	8.3
	不明	不明	なし		103.6	16.0	6.4
	Sq	IV	あり	化学療法	151.4	51.1	7.7
ニンテダニブ	SCLC	IV	あり	化学療法	23.3	13.3	2.8

Sq:扁平上皮癌、SCLC:小細胞肺癌

肺癌合併症例については、5例中4例で生存期間が1年未満と予後不良であり、間質性肺炎症例における発癌予防は重要な治療戦略と考えられる。

### 【結論】

今回の検討では、間質性肺炎症例におけるニンテダニブの肺癌抑制効果について期待できる結果ではなかった。間質性肺炎合併肺癌の予後は不良であり、発癌予防に観点をおいた治療戦略の開発は重要と考えられる。

### <引用文献>

1. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. Eur Respir Rev. 2013;22(129):265-272.
2. Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. Respirology. 2009;14:723-728.
3. Masai K, Tsuta K, Motoi N, et al. Clinicopathological, Immunohistochemical, and Genetic Features of Primary Lung Adenocarcinoma Occurring in the Setting of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. J Thorac Oncol. 2016;11:2141-2149.
4. Honda T, Miyazaki Y, Kohno T. Mechanisms of Lung Carcinogenesis Associated with Interstitial Pneumonia. Japanese Journal of Lung Cancer. 2019;59:1134-1139.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Harada Daijiro, Kozuki Toshiyuki, Nogami Naoyuki, Bessho Akihiro, Hosokawa Shinobu, Fukamatsu Nobuaki, Hotta Katsuyuki, Ohashi Kadoaki, Kubo Toshio, Yoshioka Hiroshige, Yokoyama Toshihide, Sone Naoyuki, Kuyama Shoichi, Kudo Kenichiro, Yasugi Masayuki, Takigawa Nagio, Oze Isao, Kiura Katsuyuki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A phase I/II trial of weekly nab paclitaxel for pretreated non small cell lung cancer patients without epidermal growth factor receptor mutations and anaplastic lymphoma kinase rearrangement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajco.13147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Higo Hisao, Kubo Toshio, Makimoto Satoko, Makimoto Go, Ihara Hiroki, Masaoka Yoshihisa, Ninomiya Takashi, Ichihara Eiki, Ohashi Kadoaki, Sato Akiko, Hotta Katsuyuki, Tabata Masahiro, Takigawa Nagio, Maeda Yoshinobu, Kiura Katsuyuki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer patients with interstitial lung abnormalities	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Senoo Satoru, Ninomiya Takashi, Makimoto Go, Nishii Kazuya, Kano Hirohisa, Watanabe Hiromi, Hata Yusuke, Kubo Toshio, Tanaka Takehiro, Hotta Katsuyuki, Maeda Yoshinobu, Kiura Katsuyuki	4. 巻 58
2. 論文標題 Rapid and Long-term Response of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma to Nivolumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 985 ~ 989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0890-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gandara David R., von Pawel Joachim, Mazieres Julien, Sullivan Richard, Helland ?slaug, Han Ji-Youn, Ponce Aix Santiago, Rittmeyer Achim, Barlesi Fabrice, Kubo Toshio, Park Keunchil, Goldschmidt Jerome, Gandhi Mayank, Yun Cindy, Yu Wei, Matheny Christina, He Pei, Sandler Alan, Ballinger Marcus, Fehrenbacher Louis	4. 巻 13
2. 論文標題 Atezolizumab Treatment Beyond Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized, Phase III OAK Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 1906 ~ 1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2018.08.2027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Yuka, Ninomiya Kiichiro, Ohashi Kadoaki, Tomida Shuta, Makimoto Go, Watanabe Hiromi, Kudo Kenichiro, Matsumoto Shingo, Umemura Shigeki, Goto Koichi, Ichihara Eiki, Ninomiya Takashi, Kubo Toshio, Sato Akiko, Hotta Katsuyuki, Tabata Masahiro, Toyooka Shinichi, Maeda Yoshinobu, Kiura Katsuyuki	4. 巻 109
2. 論文標題 Combined effect of cabozantinib and gefitinib in crizotinib-resistant lung tumors harboring ROS1 fusions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3149 ~ 3158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichihara Eiki, Hotta Katsuyuki, Kubo Toshio, Higashionna Tsukasa, Ninomiya Kiichiro, Ohashi Kadoaki, Tabata Masahiro, Maeda Yoshinobu, Kiura Katsuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical significance of repeat rebiopsy in detecting the EGFR T790M secondary mutation in patients with non-small cell lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 web only
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hida Toyooki, Kaji Reiko, Satouchi Miyako, Ikeda Norihiko, Horiike Atsushi, Nokihara Hiroshi, Seto Takashi, Kawakami Tomohisa, Nakagawa Shintaro, Kubo Toshio	4. 巻 19
2. 論文標題 Atezolizumab in Japanese Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Subgroup Analysis of the Phase 3 OAK Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e405 ~ e415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2018.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Makimoto Go, Kubo Toshio, Oze Isao, Ohashi Kadoaki, Hotta Katsuyuki, Tabata Masahiro, Soh Junichi, Toyooka Shinichi, Katsui Kuniaki, Takigawa Nagio, Tanimoto Mitsune, Kiura Katsuyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Second primary cancer in survivors of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiation followed by surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 287 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya Kiichiro, Ohashi Kadoaki, Makimoto Go, Tomida Shuta, Higo Hisao, Kayatani Hiroe, Ninomiya Takashi, Kubo Toshio, Ichihara Eiki, Hotta Katsuyuki, Tabata Masahiro, Maeda Yoshinobu, Kiura Katsuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 MET or NRAS amplification is an acquired resistance mechanism to the third-generation EGFR inhibitor naquotinib	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 web only
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20326-z	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hotta Katsuyuki, Aoe Keisuke, Kozuki Toshiyuki, Ohashi Kadoaki, Ninomiya Kiichiro, Ichihara Eiki, Kubo Toshio, Ninomiya Takashi, Chikamori Kenichi, Harada Daijiro, Nogami Naoyuki, Hirata Taizo, Hinotsu Shiro, Toyooka Shinichi, Kiura Katsuyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2017.10.032	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya Takashi, Nogami Naoyuki, Kozuki Toshiyuki, Harada Daijiro, Kubo Toshio, Ohashi Kadoaki, Kuyama Shoichi, Kudo Kenichiro, Bessho Akihiro, Fukamatsu Nobuaki, Fujimoto Nobukazu, Aoe Keisuke, Shibayama Takuo, Sugimoto Keisuke, Takigawa Nagio, Hotta Katsuyuki, Kiura Katsuyuki	4. 巻 115
2. 論文標題 A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-na?ve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 103 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2017.11.025	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kubo T, Hotta K, Ninomiya T, Kato H, Horiguchi S, Takamoto A, Kozuki T, Nogami N, Ishii H, Nishina T, Harada D, Toyooka S, Okada H, Fujiwara T, Udono H, Kiura K
2. 発表標題 Phase Ib trial of nivolumab combined with metformin for refractory/recurrent solid tumors.
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kubo T, Watanabe H, Ninomiya K, Kudo K, Minami D, Murakami D, Ochi N, Ninomiya T, Harada D, Yasugi M, Ichihara E, Ohashi K, Fujiwara K, Hotta K, Tabata M, Maeda Y, Kiura K
2. 発表標題 Immune checkpoint inhibitor efficacy and safety in elderly non-small cell lung cancer patients.
3. 学会等名 ESMO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------------------------	-----------------------	----