

平成 21 年 4 月 29 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007-2008

課題番号：19790552

研究課題名（和文） EGFR 阻害剤による薬剤性肺障害の発症機序の解析

研究課題名（英文） The analysis of mechanisms of interstitial lung disease induced by epidermal growth factor receptor inhibitor.

研究代表者 井上 彰[INOUE AKIRA]

東北大学・病院・助教

研究者番号：70361087

研究成果の概要：EGFR 阻害剤ゲフィチニブを経口投与したモデルマウスにおいて、気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数の増加、肺サーファクト蛋白（特に SP-A）の発現減少および LPS 追加投与時の肺組織中炎症所見の増悪が認められ、EGFR 阻害剤による薬剤性肺障害の発症機序に SP-A が関与している可能性が示唆された。それらの炎症所見はヒト SP-A の補充投与によって改善を認め、肺障害患者への治療につながる可能性が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	420,000	3,220,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：薬剤性肺障害、肺癌、ゲフィチニブ、EGFR 阻害剤、サーファクタント蛋白

## 1. 研究開始当初の背景

近年の肺癌治療においてゲフィチニブに代表される EGFR 阻害剤は重要な役割を担っているが、特に日本人においては同剤による致死的な薬剤性肺障害が臨床上の問題となっており、その原因の解明および治療法の開

発が重要な検討課題とされている。我々は事前の研究段階において、ゲフィチニブに暴露されたヒト肺胞上皮細胞株（PC3）では、肺サーファクタント蛋白の一つである SP-A の mRNA 発現が低下することを確認し、さらなる検討が必要と考えられた。

## 2. 研究の目的

肺での炎症防御因子とされるサーファクタント蛋白 SP-A に注目し、ゲフィチニブ投与マウスにおけるさまざまな条件下での SP-A および炎症性反応の変化を観察し、EGFR 阻害剤で生じる薬剤性肺障害との関連性を検討する。

## 3. 研究の方法

ゲフィチニブを連日経口摂取させたモデルマウスから、経時的に気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、BALF 中の SP-A の変化をウェスタンブロッティング法にて観察する。さらに同マウスに対して LPS を経気道的に投与し肺障害を惹起させ、同状態下での BALF における細胞数・細胞分画や肺組織所見の変化を観察する。それらの肺障害マウスに対して、ヒト SP-A を補充投与することに伴う上記炎症所見の変化についても観察する。

## 4. 研究成果

In vitro の実験で、ゲフィチニブ暴露により肺胞上皮細胞 PC3 における SP-A の mRNA 発現が低下したのと同様に、ゲフィチニブ投与マウスにおける BALF 中の SP-A 蛋白量もゲフィチニブ投与日数に並行して減少する傾向が認められた。ゲフィチニブ投与マウスでは、LPS 投与後の BALF 中の炎症細胞数の増加とその改善の遷延が認められた。対照マウスでは LPS 投与後に速やかに SP-A 蛋白が増加したのに対して、ゲフィチニブ投与マウスでは同蛋白の発現も遷延していたことから、ゲフィチニブ投与下では同蛋白を介した肺での炎症修復機序が阻害されていることが示唆された。肺の病理組織像においても、ゲフィチニブ投与マウスでは対照マウスと比べ、LPS 投与後の炎症細胞浸潤が増強していることが

確認された。それらの肺障害マウスに対して、肺胞蛋白症患者から抽出されたヒト SP-A を経気道的に補充投与したところ、ゲフィチニブ投与マウスにおいても LPS 投与後の BALF および肺組織における炎症所見の改善が認められた。

以上の結果から、肺癌患者において認められている EGFR 阻害剤後の肺障害については、同剤による肺サーファクタント蛋白の抑制が肺での炎症修復機構を妨げていることに一因があることが示唆された。肺障害の治療においてはサーファクタント蛋白の補充療法が有用である可能性が示唆された。

## 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 8 件)

- 1) Inoue A, et al. First-line Gefitinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations without Indication for Chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:1394-1400, 2009 査読有
- 2) Inoue A, et al. Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation. *Cancer Sci* 99: 1679-1684, 2008 査読有
- 3) Inoue A, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Amrubicin with

- Topotecan in Patients with Previously Treated Small Cell Lung Cancer: Report of North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. J Clin Oncol 26:5401-5406, 2008 査読有
- 4) Sakakibara T, ..., Inoue A, et al. Adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor gene mutations in three siblings. J Thorac Oncol 3: 311-313, 2008 査読有
- 5) Shiomi K, ..., Inoue A, et al. Sensitive and Specific New Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for N-ERC/Mesothelin Increases its Potential as a Useful Serum Tumor Marker for Mesothelioma. Clin Cancer Res 14: 1431-1437, 2008 査読有
- 6) Maruyama R, ..., Inoue A, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 26: 4244-4252, 2008 査読有
- 7) Yamanaka S, ..., Inoue A, et al. siRNA targeting against EGFR, a promising candidate for a novel therapeutic application to lung adenocarcinoma. Pathobiology 75: 2-8, 2008 査読有
- 8) Fukuhara T, ..., Inoue A, et al. Successful treatment of carcinomatous meningitis with gefitinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring a mutated EGF receptor gene. Tohoku J Exp Med 214: 359-363, 2008 査読有
- [学会発表] (計4件)
- 1) 井上彰、朝比奈肇、砂長則明、須谷顕尚、吉田公秀、岡本勇、杉尾賢二、森田智視、小林国彦、貫和敏博、福岡正博: I-CAMP: EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対するゲフィチニブ治療の統合解析. 第7回日本臨床腫瘍学会総会、名古屋、2009、3月20日
- 2) Inoue A, et al. Gefitinib provides an beneficial treatment to poor PS or super-elderly patients with EGFR mutation-positive NSCLC (North-East Japan Gefitinib Study Group). 33<sup>rd</sup> European Society of Medical Oncology, abstract 1391, Stockholm, Sweden, 12/09/2008
- 3) Inoue A, et al. Phase II study of 1<sup>st</sup> line gefitinib for  $\geq$  PS 3 patient with advanced NSCLC with EGFR mutations. The Meeting of Reunion Franco-Japanese on Clinical Oncology, Toulouse, France, 17/9/2007
- 4) 井上彰: 肺腺癌EGFR活性型変異: 基礎的意義と臨床試験での検証. 第47回日本呼吸器学会総会教育講演、東京、2007、5月10日
6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 彰 [INOUE AKIRA]  
東北大学・病院・助教  
研究者番号：70361087

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし