

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：87105

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860124

研究課題名(和文)非小細胞肺癌における新規バイオマーカーの探索的研究

研究課題名(英文)Evaluation of DNA repair protein expressions for sensitivity to platinum agents in non-small cell lung cancer.

研究代表者

竹中 朋祐(Takenaka, Tomoyoshi)

独立行政法人国立病院機構九州医療センター(臨床研究センター)・その他部局等・その他

研究者番号：20645361

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：白金製剤は、DNAに損傷を加えることで抗がん効果を発揮するため、腫瘍の遺伝子修復能は、白金製剤の感受性に影響を与えると推察される。本研究では、白金製剤を用いた術後補助化学療法を施行した非小細胞肺癌切除症例を対象とし、遺伝子修復にかかわるRad51、ERCC1蛋白発現と予後の関連について検討した。ERCC1陽性症例は有意に無再発生存が良好であった。Rad51蛋白発現と無再発生存に有意な関連を認めず、Rad51、ERCC1蛋白発現と全生存に有意な関連は認めなかった。白金製剤の感受性により予後の違いが生じるのではないかと想定したが、全生存との関連は得られなかった。

研究成果の概要(英文)：DNA repair enzyme expression in tumor cells possibly affects sensitivity to anti-cancer agents. The aim of this study was to determine the relationship between expression status of DNA repair enzymes and chemosensitivity in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC tissues prepared from the surgical specimens of 76 patients who were received platinum adjuvant chemotherapy, were subjected to immunohistochemical analysis for Rad51 and ERCC1 proteins and examined the relationship between protein expression and progression free survival (PFS) and overall survival (OS). The positivity of ERCC1 was closely related to PFS. On the other hand, both Rad51 and ERCC1 expressions showed no significant relationship between OS.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：非小細胞肺癌 化学療法 バイオマーカー 遺伝子修復

1. 研究開始当初の背景

白金製剤は従来から非小細胞肺癌治療における Key Drug であり、非小細胞肺癌患者の約 80-90% に用いられている。我が国のガイドラインでは、IB 期以上の非小細胞肺癌には、術後補助化学療法を行うよう勧められており、II 期-III A 期では白金製剤を含むレジメンが標準治療として推奨されている。一方で、白金製剤を用いた術後補助化学療法の効果は、5 年生存率を 5% 程度改善するに過ぎず、治療関連死が 1-2% に認められるとの報告もあるため、治療の個別化が重要と考えられる。これまでも白金製剤の効果を予測するバイオマーカーの研究が行われているが、実地臨床において確立されたものはない。

白金製剤は、DNA に損傷を加えることにより、抗がん効果を発揮すると考えられている。そのため、腫瘍の遺伝子修復能は、白金製剤の感受性に影響を与える因子であると推察される。

2. 研究の目的

本研究では、外科切除後、実際に白金製剤を用いた術後補助化学療法を受けた患者の組織標本を用い、遺伝子修復に関わる蛋白に着目し、実際の臨床効果との比較を行い、白金製剤における新規バイオマーカーの探索を行うことを目的とする。

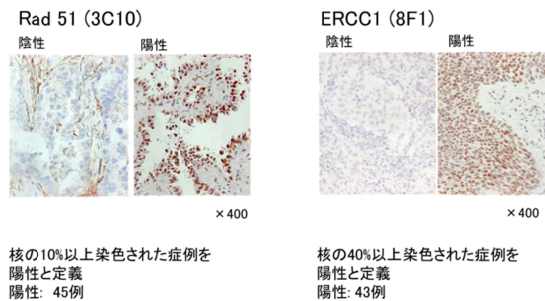
3. 研究の方法

白金製剤を用いた術後補助化学療法を施行した、非小細胞肺癌完全切除症例 76 例を対象として、DNA 二重鎖切断修復にかかわる Rad51 蛋白発現、ヌクレオチド除去修復にかかわる ERCC1 蛋白発現と白金製剤の感受性の関連性について検討した。パラフィン包埋された切除標本を用い、腫瘍部における ERCC1、Rad51 蛋白発現を免疫抗体染色法にて評価を行った。これらの遺伝子修復関連蛋白と今回対象とした 76 例の臨床病理学的因子、予後について解析を行った。

4. 研究成果

1) 76 症例のうち ERCC1 陽性症例、Rad 51 陽性症例はそれぞれ 43 例、45 例であった。

免疫化学組織染色

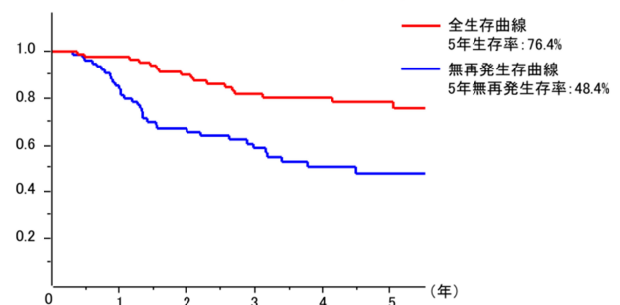


2) 全症例の平均年齢は 64 歳、男性/女性: 48/29 例、腺癌/扁平上皮癌/その他: 55/17/5 例、肺葉切除/肺全摘: 70/7 例であった。手術時の病理病期 IB 期/II 期 /III 期: 14/30/32 例であった。

因子	n=76
年齢 (平均)	46-77歳 (64歳)
性別	
男性/女性	47/29 例
ECOG PS	
PS0/PS1	68/8 例
組織型	
腺癌/扁平上皮癌/その他	54/17/5 例
手術術式	
肺葉切除/肺全摘	69/7 例
病理病期	
IB/IIA/IIIB/IIIA/IIIB	14/21/9/29/3 例
術後補助化学療法レジメン	
cisplatinベース/carboplatinベース	47/29 例

3) 全症例の 5 年無再発生存率 48.4%、5 年全生存率 76.4% であった。

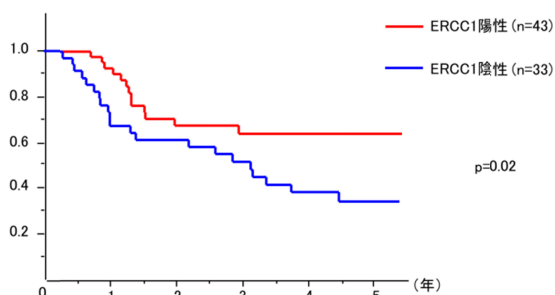
生存曲線 (全例)



4) Rad51 蛋白発現、ERCC1 蛋白発現と予後の検討を行った。ERCC1 陽性症例は、陰性症例と比較し、有意に無再発生存が良好であった ($p=0.02$)。Rad51 蛋白発現と無再発生存に有意な関連は認めなかった。Rad51 蛋白発現、

ERCC1 蛋白発現と全生存に有意な関連は認めなかった。

無再発生存曲線 (ERCC1)



5) 過去に非小細胞肺癌の腫瘍部における ERCC1、Rad51 蛋白の発現が低い症例では、白金製剤の感受性が低いとの報告がある。白金製剤の感受性が高ければ術後補助化学療法により予後の改善につながるのではないかと仮説を立てていたが、今回の結果からは、全生存の改善につながるような結果は得られなかった。

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. Influence of the distance between home and the hospital on patients with surgically resected non-small-cell lung cancer. Takenaka T, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Eur J Cardiothorac Surg. 査読有; 49:842-6, 2016.

2. Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer. Takenaka T, Takenoyama M, Inamasu E, Toyokawa G, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Lung Cancer. 査読有; 88:52-6, 2015.

3. Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Postoperative Recurrence of Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer. Takenaka T, Takenoyama M, Toyozawa R, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Shiraishi Y, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Ichinose Y. Clin Lung Cancer. 査読有; 16:51-6, 2015.

4. Impact of the epidermal growth factor receptor mutation status on the

post-recurrence survival of patients with surgically resected non-small-cell lung cancer. Takenaka T, Takenoyama M, Yamaguchi M, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Yoshida T, Shiraishi Y, Morodomi Y, Hirai F, Taguchi K, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y. Eur J Cardiothorac Surg. 査読有; 47:550-5, 2015.

5. Post-recurrence survival of elderly patients 75 years of age or older with surgically resected non-small cell lung cancer. Takenaka T, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Surg Today. 査読有; 46:430-6, 2016.

6. Non-small cell lung cancer patients with EML4-ALK fusion gene are insensitive to cytotoxic chemotherapy. Morodomi Y, Takenoyama M, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Toyokawa G, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Sugio K, Ichinose Y. Anticancer Res. 査読有; 34:3825-30, 2014.

7. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, Yoshida T, Nosaki K, Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. J Thorac Oncol. 査読有; 9:e86-7, 2014.

8. Split-dose cisplatin and vinorelbine as adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. Hirai F, Seto T, Shimokawa M, Inamasu E, Toyozawa R, Toyokawa G, Yoshida T, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Takenoyama M, Ichinose Y. Anticancer Res. 査読有; 34:927-31, 2014.

[学会発表](計 6 件)

1. 外科手術症例の集約化は是か非か 非小細胞肺癌外科切除症例での検討

竹中朋祐、豊澤亮、稲益英子、吉田月久

豊川剛二、白石祥理、平井文彦、山口正史

瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人

第 114 回日本外科学会定期学術集会

2. 75 歳以上高齢者非小細胞肺癌術後再発症例の治療成績

竹中朋祐、稲益 英子、吉田月久、豊川剛二、

野崎要、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、
竹之山光広、一瀬幸人
第 31 回日本呼吸器外科学会総会

3. 局所進行肺癌に対する治療戦略：限局型小
細胞肺癌に対する外科切除の意義-局所進行
症例に手術は必要か-

竹中朋祐、稲益英子、豊川剛二、吉田月久、
野崎要、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、
竹之山光広、一瀬幸人

第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会

4. 非小細胞肺癌外科切除症例における原発
巣の形態に基づく再発形式，再発後予後の検
討

竹中朋祐、稲益英子、吉田月久、豊川剛二、
野崎要、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、
竹之山光広、一瀬幸人

第 55 回日本肺癌学会学術集会

5. 非小細胞肺癌術後補助化学療法における
新規バイオマーカーの探索

竹中朋祐、稲益英子、吉田月久、豊川剛二、
野崎要、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、
田口健一、竹之山光広、一瀬幸人

第 32 回日本呼吸器外科学会総会

6. 臨床病期 IA 期非小細胞肺癌における腫瘍
体積を用いた予後の予測

竹中朋祐、森遼、三浦奈央子、山崎宏司、
竹尾貞徳

第 56 回日本肺癌学会学術集会

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
竹中 朋祐 (TAKENAKA, Tomoyoshi)
独立行政法人国立病院機構
九州医療センター(臨床研究センター)・
その他部局等・その他
研究者番号：20645361

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：