

肺癌試料と臨床情報の収集、臨床試験の施行

担当責任者 清水英治 鳥取大学医学部統合内科医学講座分子制御内科学分野 教授

研究協力者 木下直樹 鳥取大学医学部統合内科医学講座分子制御内科学分野 助教

研究協力者 唐下泰一 鳥取大学医学部統合内科医学講座分子制御内科学分野 助教

研究要旨 肺癌は悪性腫瘍死亡数の第一位である。鋭敏かつ非侵襲的な早期診断マーカーがないことが、根治可能な肺癌の発見を遅らせている大きな要因である。本研究開発では、新規尿中マーカーの肺腺癌早期診断における有効性を前向きかつ多面的に検証し、肺腺癌早期診断の技術開発を推進することを目的とする。本研究は宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野を研究代表者とした多施設共同研究であり、全ての研究計画について本学の倫理審査の承認を得て、平成 27 年 1 月 16 日より患者登録を開始した。本院では 29 名の臨床情報と血清と尿検体収集を、2 名の 1 期肺腺癌症例の肺癌組織試料収集と臨床情報と血清と尿検体収集を終了した。

A．研究目的

肺癌は悪性腫瘍死亡数の第一位である。鋭敏かつ非侵襲的な早期診断マーカーがないことが、根治可能な肺癌の発見を遅らせている大きな要因である。本研究開発では、新規尿中マーカーの肺腺癌早期診断における有効性を前向きかつ多面的に検証し、肺腺癌早期診断の技術開発を推進することを目的とする。研究開発分担者(清水)は、肺腺癌例、非悪性呼吸器疾患例、他癌腫、重喫煙者の試料収集と臨床情報収集を行った。

B．研究方法

本研究は宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野を研究代表者とした多施設共同研究である。

研究計画(1) 新規尿中マーカーの肺腺癌における診断精度の検証 (平成 26-28 年度)

肺腺癌 200 例、非悪性呼吸器疾患 150 例、他癌腫 100 例、重喫煙者 30 例、健常人 100 例の尿検体を収集する。肺腺癌症例と各群間での新規尿中マーカー値と血清腫瘍マーカー値を測定する。2 種の尿中マーカーの ROC 曲線を作成し ROC-AUC を算出する。先行研究で得られたカットオフ値を基に感度、特異度、陽性・陰性尤度比を検証する。

研究計画(2) 肺腺癌罹患ハイリスク群を対象とした新規尿中マーカーの早期診断ツールとしての有効性に関する縦断研究 (平成 26-28 年度)

50 歳以上の重喫煙者、特発性肺線維症例を対象として、各々参加時と 4 ヶ月毎に採尿、血清採取を行い、12 ヶ月毎に胸部 CT を施行する。肺腺癌診断前および診断時での尿中マーカーと血清腫瘍マーカーの陽性率を比較する。目標症例数は各群 50 例、観察期間は 2 年とする。

研究計画(3) 小型スリガラス病変に対するサロゲートマーカーとしての新規尿中バイオマーカーの有効性に関する縦断研究 (平成 26-28 年度) 胸部画像上の 20 mm 以下のスリガラス病変症例を対象として、参加時と 3 ヶ月毎に採尿、血清採取を、参加時と 3、6、12、24 ヶ月後に胸部 CT を施行する。肺腺癌診断前および診断時での尿中マーカーと血清腫瘍マーカーの陽性率を比較する。目標症例数は 50 例、観察期間は 2 年とする。

研究計画(4) 患者予後とバイオマーカーとしての有効性の検証 (平成 26-28 年度) 肺腺癌 80 例を対象として診断時に新規尿中マーカーを測定する。観察期間を 2 年とし予後調査を行う。中央値を基準に尿中マーカー高値群と低値群に群別化し、生存曲線と 2 年生存率を比較す

る。肺腺癌手術対象 50 例の新規尿中マーカーを測定し、術後再発率との相関を検証する。研究計画(5) 予後・治療効果予測マーカーの発現との連関の検証 (平成 26-28 年度)

肺腺癌手術対象 50 例の術前術後の新規尿中マーカーを測定する。手術検体を用い、既知の予後予測マーカー (TTF-1 発現, p16/CDH13 プロモーター領域メチル化) と治療効果予測マーカー (EGFR と EML4-ALK の遺伝子変異) との関連を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守して実施する。研究開始前に、本学の倫理委員会の審査と承認を得て実施した。

平成 27 年 1 月 5 日研究計画(1), (4) IRB 承認 (受付番号 2622)、平成 27 年 1 月 14 日 研究計画(2) IRB 承認 (受付番号 2623)、平成 27 年 1 月 7 日 研究計画(3) IRB 承認 (受付番号 2625)、平成 27 年 1 月 14 日 研究計画(5) IRB 承認 (受付番号 2624)。

C . 研究結果、および D . 考察

本学では倫理委員会の承認を受け、平成 27 年 1 月 16 日より患者登録を開始した。平成 27 年 3 月 10 日現在、29 名の文書で同意を得た研究対象者に本研究を実施した。29 名の臨床情報と血清と尿検体収集を、2 名の I 期肺腺癌症例の肺癌組織試料収集と臨床情報と血清と尿検体収集を終了した。内訳は、研究計画(1) (肺腺癌例 8 例、非悪性呼吸器疾患例 9 例、他癌腫 5 例、重喫煙者 5 例)、研究計画(2) (重喫煙者 6 例、特発性肺線維症症例 3 例)、研究計画(3) (小型スリガラス病変症例 2 例)、研究計画(4) (肺腺癌例 8 例、I 期肺腺癌 2 例)、研究計画(5) (肺腺癌例 2 例) であった(症例数は当該年度に鳥取大学で収集を終了した症例数。重喫煙者で研究計画(1), (2)に同時参加、肺腺癌症例で研究計画(1), (4), (5)に同時参加あり)。有害事象はなく、安全に臨床試験を実施することができた。

E . 結論

新規尿中マーカーの肺腺癌早期診断における有効性を前向きかつ多面的に検証し、肺腺癌早期診断の技術開発を推進するために、臨床研究を計画立案し、倫理委員会の承認のもと実施した。合計で 29 名の研究対象者の協力を得て、尿検体と血清と臨床情報の収集を行った。臨床試験は安全に遂行することができた。

F . 健康危険情報

委託業務成果報告 (総括) にまとめて記入。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Kurai J, Watanabe M, Tomita K, Yamasaki HS, Shimizu E: Influence of Asian dust particles on immune adjuvant effects and airway inflammation in asthma model mice. PLoS One, 9: e111831 (2014)
2. Sakamoto T, Kodani M, Takata M, Chikumi H, Nakamoto M, Nishii-Ito S, Ueda Y, Izumi H, Makino H, Touge H, Takeda K, Yamasaki A, Yanai M, Tanaka N, Igishi T, Shimizu E: A novel point-of-care system for high-speed real-time polymerase chain reaction testing for epidermal growth factor receptor mutations in bronchial lavage fluids after transbronchial biopsy in patients with non-small cell lung cancer. Int J Oncol, 46: 1473-1480 (2015)
3. Takata M, Chikumi H, Matsunami K, Kodani M, Sakamoto T, Hashimoto K, Nakamoto M, Okada K, Kitaura T, Matsumoto S, Kurai J, Yamasaki A, Igishi T, Burioka N, Shimizu E: A new rapid method for detecting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Oncol Rep, 33: 1040-1048 (2015)
4. Izumi H, Touge H, Igishi T, Makino H, Nishii-Ito S, Takata M, Nakazaki H, Ueda Y, Matsumoto S, Kodani M, Kurai J, Takeda K, Sakamoto T, Yanai M, Tanaka N, Nirodi C, Shimizu E: Favorable effect of the

combination of vinorelbine and dihydropyrimidine dehydrogenase-inhibitory fluoropyrimidine in EGFR-mutated lung adenocarcinoma: retrospective and in vitro studies.

Int J Oncol, 46: 989-998 (2015)

5. Watanabe M, Kurai J, Shimizu E: Definition of Asian dust particles.

Environ Res, 134: 188-189 (2014)

2. 学会発表

1. 清水英治.: 合併症を有する肺癌治療 . 第 55 回日本肺癌学会 . 京都 . 2014.11.14

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

- 3.その他

なし

