

肺癌試料と臨床情報の収集、臨床試験の施行

担当責任者 西岡安彦 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野教授

研究協力者 後東久嗣 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野講師

研究要旨 原発性肺癌の予後はきわめて不良である。鋭敏な早期肺癌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、延いては肺癌の治療成績に大きく影響している。本研究の目的は、従来の肺腺癌マーカーである血清 CEA と比較して高精度である 2 種類の新規尿中マーカーの肺腺癌診断における精度を検証し、肺腺癌早期診断の技術開発を推進することである。本年度は班会議において研究プロトコルの確定を行い、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。本学では 12 名の臨床情報と血清と尿検体収集を終了した。

A．研究目的

肺癌は悪性腫瘍死の第一位にあり、2013 年にはわが国で年間約 7,2000 人が肺癌で死亡している。原発性肺癌の予後はきわめて不良であり、非手術例（III 期、IV 期症例）の生存中央値はいまなお 8-16 ヶ月程度である。肺癌、特に末梢に発生し最も患者数が多い組織型である肺腺癌は、初期症状に乏しく、転移巣や癌性胸膜炎による症状を契機に発見されることが少なくない。鋭敏な早期肺癌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、延いては肺癌の治療成績に大きく影響している。研究代表者（中里）は研究分担者（高尾）とともに肺腺癌で特異的に検出される 2 種類の新規尿中マーカーを発見した。これらのマーカーは感度 89%、特異度 93%と感度 86%、特異度 88%であり、従来の肺腺癌マーカーの血清 CEA（感度 47%、特異度 89%）と比較し、高精度であった。本研究の目的は、従来の肺腺癌マーカーである血清 CEA と比較して高精度である 2 種類の新規尿中マーカーの肺腺癌診断における精度を検証し、肺腺癌早期診断の技術開発を推進することである。

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代表（研究代表者中里）と

する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(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。

（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 4 1 5 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 26 年 10 月 27 日研究計画(1), (4) IRB 承認（受付番号 2109）。

C . 研究結果、およびD . 考察

本院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、12 名の文書で同意を得た研究対象者に本研究を実施、臨床情報と血清と尿検体を収集した。内訳は、研究計画(1) (肺腺癌例 4 例、非悪性呼吸器疾患例 5 例、他癌腫 3 例)、研究計画(4) (肺腺癌例 4 例)であった(症例数は当該年度に徳島大学で収集を終了した症例数。肺腺癌症例で研究計画(1), (4)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

肺腺癌の新規尿中マーカーの診断精度を検証するため、研究計画を立案し、倫理委員会の承認のもと実施した。本院では 12 名の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. Hanibuchi M, Kim SJ, Fidler IJ, Nishioka Y.: The molecular biology of lung cancer brain metastasis: an overview of current comprehensions and future perspectives. *J Med Invest*, 61: 241-253 (2014)
2. Nishioka Y.: Physician scientists in respiratory medicine. *Respir Investig*, 52: 279 (2014)
3. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M.: Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective

tissue disease-associated interstitial pneumonia.

Mod Rheumatol, Dec 15: 1-6 (2014) [Epub ahead of print]

4. Matsuo T, Dat LT, Komatsu M, Yoshimaru T, Daizumoto K, Sone S, Nishioka Y, Katagiri T.: Early Growth Response 4 Is Involved in Cell Proliferation of Small Cell Lung Cancer through Transcriptional Activation of Its Downstream Genes. *PLoS ONE*, 9: e113606 (2014)
5. Ogawa H, Ledford JG, Mukherjee S, Aono Y, Nishioka Y, Lee JJ, Izumi K, Hollingsworth JW.: Surfactant Protein D Attenuates sub-epithelial fibrosis in allergic airways disease through TGF- beta. *Respir Res*, 15: 143 (2014)
6. Sato S, Hanibuchi M, Fukuya A, Yabuki Y, Bando H, Yoshijima T, Goto H, Ogawa H, Nishioka Y.: Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis is Characterized by an Elevated Serum Level of Surfactant Protein-D, but Not Krebs Von Den Lungen-6. *Lung*, 192: 711-717 (2014)
7. Aono Y, Kishi M, Yokota Y, Azuma M, Kinoshita K, Takezaki A, Sato S, Kawano H, Kishi J, Goto H, Uehara H, Izumi K, Nishioka Y.: Role of PDGF/PDGFR axis in the trafficking of circulating fibrocytes in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 51: 793-801 (2014)
8. 西岡安彦.: 抗酸菌症肺炎. 今日の治療指針 330 (2015)
9. 岸潤、河野弘、西岡安彦.: 強皮症. 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC, 85: 34-41 (2014)
10. 西岡安彦.: COPD 診療の現状と徳島県での取り組み. 阿南医報 175: 20-21 (2014)
11. 西岡安彦.: 肺線維症と増殖因子シグナル. 呼吸と循環 62:873-878 (2014)
12. 西岡安彦.: 新薬治療薬の開発状況と将来

展望.

日本医師会雑誌 143:1011 (2014)

2. 学会発表

1. Yasuhiko Nishioka, Shuichi Abe, Seidai Sato, Yoshinori Aono, Hisatsugu Goto, Masami Kishi, Terumi Yoshijima, Hiroyasu Okazaki, Masaki Hanibuchi.: Role of human fibrocytes in regulating pulmonary fibrosis: comprehensive analysis of their gene expression profile and growth factor production.

The 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis (ICLAF). Mont-Tremblant, Quebec Canada. 2014.9.23

2. 西岡安彦.: がん免疫療法の過去と未来:エビデンスが示した新たな可能性. 第 62 回日本口腔学会 中国・四国地方部会 (特別講演). 徳島. 2014.10.25

3. Hiroshi Kawano, Junko Morimoto, Yasuhiro Mouri, Hitoshi Nishijima, Yasuhiko Nishioka, Mitsuru Matsumoto.: Unexpected disturbance of the development of medullary thymic epithelial cells at immature stages by the long-term ablation of mature Aire-expressing cells. 第 43 回日本免疫学会学術集会. 京都. 2014.12.10

4. 柿内聡司、大塚憲司、佐藤正大、西條敦郎、坂口暁、後東久嗣、埴淵昌毅、西岡安彦.: 当院における間質性肺炎合併肺癌の治療の現状. 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 京都. 2014.11.16

5. 櫻田功、柿内聡司、田島壮一郎、寺岡和彦、中村敏己、川添和義、西岡安彦、楊河宏章、水口和夫.: 肺癌薬物療法における薬剤性間質性肺炎の発症とそのリスク因子の解析. 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 京都. 2014.11.15

6. 加藤幸成、金子美華、小笠原諭、西岡安彦.: がん特異的抗ポドプラニン抗体の樹立. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.9.27

7. 後東久嗣、三橋惇志、西條敦郎、柿内聡司、

埴淵昌毅、上原久典、矢野聖二、西岡安彦.: ベバシズマブに対する獲得耐性メカニズムとしての線維細胞 (fibrocytes) の役割. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.9.27

8. 坂口暁、後東久嗣、大串文隆、葉久貴司、兼松貴則、浦田知之、柿内聡司、埴淵昌毅、曾根三郎、西岡安彦.: 高齢者進行 NSCLC 患者を対象として PRO 評価を取り入れた TS-1 療法の臨床第 相試験. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2014.8.28

9. 大塚憲司、後東久嗣、葉久貴司、兼松貴則、浦田知之、柿内聡司、埴淵昌毅、大串文隆、曾根三郎、西岡安彦.: 高齢者進行非小細胞肺癌患者を対象として PRO 評価を取り入れた TS-1 療法の臨床第 相試験. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡. 2017.7.18

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

