

肺癌試料と臨床情報の収集、臨床試験の施行

担当責任者 青景 圭樹 国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 医員

研究要旨 肺癌の早期発見技術の構築は、新規治療法の開発とともに喫緊の医療課題である。本研究は、本研究チームが発見した2つの新規尿中マーカーについて、肺腺癌早期診断における有効性を前向きに検証し、肺癌早期診断法の開発を推進することを目的とする。研究は多施設共同研究である。本院では倫理委員会の承認を受け、平成27年2月27日より患者登録を開始した。6名の臨床情報と血清と尿検体収集を終了した。臨床試験は安全に遂行することができた。

A．研究目的

海外、国内ともに肺癌はがん死の中で最多である。日本で肺がんは全がん死の19.7%を占め、男女ともに全がん死の中で最も多い死因である。肺癌の早期発見技術の構築は、新規治療法の開発とともに喫緊の医療課題である。本研究は、本研究チームが発見した2つの新規尿中マーカーについて、肺腺癌早期診断における有効性を前向きに検証し、肺癌早期診断法の開発を推進することを目的とする。

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(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20mm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関連の検証（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、当院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30日研究計画(1), (4) IRB承認

(受付番号 2014-227)。研究計画(3)および研究計画(5)は IRB 申請中である。

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 2 月 27 日より患者登録を開始した。平成 27 年 3 月 10 日現在、合計で 6 名の文書で同意を得た研究対象者に本研究を実施し、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 3 例、他癌腫 3 例)、研究計画(4) (肺腺癌例 3 例、I 期肺腺癌 1 例)であった(症例数は当該年度に国立がん研究センター東病院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)。全ての臨床研究において有害事象は 1 例もなかった。

E . 結論

新規尿中マーカーの肺腺癌における診断精度と患者予後バイオマーカーとしての有効性の検証するために、研究計画を立案し、倫理委員会の承認のもと実施した。当院では合計 6 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. Yamada E, Ishii G, Aramaki N, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Kojima M, Nagai K, Ochiai A.: Tumor-size-based morphological features of metastatic lymph node tumors from primary lung adenocarcinoma. *Pathology International*, 64: 591-600 (2014)
2. Suzuki S, Ishii G, Matsuwaki R, Neri S, Hishimoto H, Yamauchi G, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Kohno M, Nagai K, Ochiai A.: Ezrin-expressing lung adenocarcinoma cells and podoplanin positive fibroblasts from a malignant microenvironment.

J Cancer Res Clin Oncol, 141: 475-484 (2014)

3. Hattori A, Suzuki K, Aokage K, Mimae T, Nagai K, Tsuboi M, Ochiai A.: Prognosis of lung cancer patients with a past history of colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 44 : 1088-1095 (2014)
4. Tsubokawa N, Mimae T, Aokage K, Hattori A, Suzuki K, Nagai K, Tsuboi M, Okada M, Surgical outcome of non-small cell lung carcinoma in patients previously treated for gastric cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30: 1-5 (2014)
5. Matsuwaki R, Ishii G, Zenke Y, Neri S, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Fujii S, Kondo H, Goya T, Nagai K, Ochiai A.: Immunophenotypic features of metastatic lymph node tumors to predict recurrence in N2 lung squamous cell carcinoma. *Cancer Science*, 105: 905-911 (2014)
6. Neri S, Yoshida J, Ishii G, Matsumura Y, Aokage K, Hishida T, Nagai K.: Prognostic impact of microscopic vessel invasion and pleural invasion in non-small cell lung cancer. *Ann Surg*, 260: 383-388 (2014)

2. 学会発表

1. Hishida T, Yoshida J, Aokage K, Nagai K.: Post-operative origo-recurrence of non-small cell lung cancer: clinical features and survival. 2014 Jun 15-18. 22nd European Conference on General Thoracic Surgery. Copenhagen-Denmark
2. Aokage K, Okada N, Suzuki K, Suzuki S, Tsubokawa N, Mimae T, Hattori A, Hishida T, Yoshida J, Tsuboi M.: Influence of gastrointestinal tract cancer History on the outcomes of lung cancer surgery: extended inclusion criteria for clinical trials. 2014 Sep 26-30. European society for medical oncology 2014. Madrid, Spain
3. 青景圭樹.: 高齢者肺癌の外科治療についての問題点と展望. 第 55 回日本臨床外科

学会総会. 2014.11.20-21

4. 青景圭樹、岡田守人、鈴木健司、野村尚吾、鈴木繁紀、坪川典史、見前隆洋、服部有俊、永井完治、菱田智之、吉田純司、坪井正博.: 胃腸管癌の既往を有する肺癌手術例の予後-肺癌外科臨床試験における適応拡大にむけて-. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.
5. 後藤真輝、菱田智之、内藤雅仁、荒牧 直、青景圭樹、吉田純司、石井源一郎、坪井正博.: 食道癌治療後の肺結節に対する外科的切除の意義. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.
6. 秦 一倫、青景圭樹、大松広伸、山本修司、石井源一郎、永井完治、菱田智之、吉田純司、坪井正博.: 胸部薄切りCTにおける肺結節の新たな三次元定量解析法. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.
7. 三好智裕、吉田純司、荒牧 直、松村勇輝、青景圭樹、菱田智之、坪井正博、小林剛、蝶良伸一、勝原慎介、笠井聡、笹野泰彦、永井完治.: 胸部X線画像における新しい骨抑制画像技術の肺結節影検出に対する有用性. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.
8. 関原圭吾、青景圭樹、清水 恵、荒牧 直、内藤雅仁、永井完治、菱田智之、吉田純司、坪井正博.: 高齢者肺癌に対する縮小手術

の適応拡大の可能性. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.

9. 清水 恵、吉田純司、石井源一郎、三好智裕、山田英司、内藤雅仁、荒牧 直、永井完治、青景圭樹、菱田智之、坪井正博.: 右上葉原発性肺癌に対する気管分岐下リンパ節郭清. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.
10. 荒牧 直、坪井正博、石井源一郎、山田英司、清水 恵、三好智裕、内藤雅仁、青景圭樹、菱田智之、吉田純司、永井完治.: 性別による病理病気 I 期肺扁平上皮癌の予後の検討. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.
11. 内藤雅仁、吉田純司、荒牧 直、清水 恵、青景圭樹、菱田智之、坪井正博.: 完全切除を施行した非小細胞における肺全摘と気管支形術の比較. 日本肺癌学会学術集会. 2014.11.14-16.

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

