

## 肺癌試料と臨床情報の収集、臨床試験の施行

担当責任者 柳 重久 国立病院機構宮崎東病院 呼吸器内科医師

研究要旨 肺癌はわが国の癌死亡の第一位であり、年間7万人を越える肺癌死亡数がある。本研究の目的は、2つの新規尿中マーカーについて、肺腺癌の早期診断における有効性を前向きかつ多面的に検証することで、肺腺癌早期診断の技術開発を進捗させることである。研究は多施設共同研究であり、本年度は縦断研究を含む5つの研究計画をデザインし、全ての研究計画について本院の倫理審査の承認を得て、平成26年12月17日より患者登録を開始した。本院では44名の臨床情報と血清と尿検体収集を、4名の1期肺腺癌症例の肺癌組織試料と臨床情報と血清と尿検体収集を終了した。

### A．研究目的

わが国では年間7万人を越える肺癌死亡数がある。鋭敏かつ非侵襲的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）とともに肺腺癌と健常者検体を比較し、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、2つの新規尿中マーカーについて、肺腺癌の早期診断における有効性を前向きかつ多面的に検証することで、肺腺癌早期診断の技術開発を進捗させることである。

### 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 4 1 5 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 26 年 11 月 12 日研究計画(1), (4) IRB 承認 (受付番号 26-14)、平成 27 年 1 月 6 日 研究計画(2) IRB 承認 (受付番号 26-15)、平成 27 年 1 月 6 日 研究計画(3) IRB 承認 (受付番号 26-17)、平成 27 年 1 月 6 日 研究計画(5) IRB 承認 (受付番号 26-16)。

#### 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 26 年 12 月 17 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 44 名の文書で同意を得た研究対象者に本研究を実施した。44 名の臨床情報と血清と尿検体収集を、4 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 6 例、非悪性呼吸器疾患例 20 例、他癌腫 3 例、重喫煙者 3 例、健常者 5 例)、研究計画(2) (重喫煙者 2 例、特発性肺線維症症例 4 例)、研究計画(3) (小型スリガラス病変症例 3 例)、研究計画(4) (肺腺癌例 6 例、I 期肺腺癌 4 例)、研究計画(5) (肺腺癌例 4 例) であった (症例数は当該年度に国立病院機構宮崎東病院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)。5 つの全ての臨床研究において有害事象は 1 例も認めておらず、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における診断精度を検証するために、縦断研究を含めた 5 つの研究計画を立案し、倫理委員会の承認のもと実施した。本院では合計 44 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. Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin relieves cancer cachexia associated with the development of lung adenocarcinoma in mice. *Eur J Pharmacol*, 743: 1-10 (2014)
2. Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Mogami S, Yamada C, Iizuka S, Hattori T, Nakazato M.: Rikkunshito ameliorates cachexia associated with bleomycin- induced lung fibrosis in mice by stimulating ghrelin secretion. *Nutr Res*, 34: 876-85 (2014)
3. Matsumoto N, Miki K, Tsubouchi H, Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Yoshida M, Souma R, Ishimoto H, Yamamoto Y, Yatera K, Yoshikawa M, Sagara H, Iwanaga T, Mukae H, Maekura R, Kimura H, Nakazato M, Kangawa K.: Ghrelin Administration for Chronic Respiratory Failure: A Randomized Dose- Comparison Trial. *Lung*, in press (2015)
4. 柳 重久, 坪内拓伸, 中里雅光: 呼吸器疾患における PTEN の役割. *Annual Review 呼吸器* 2015, 107-118 (2015)

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

