

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

牧野 崇より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2730 号

学位申請者 : まきの 野 崇

学位審査論文 : Comprehensive biomarkers for personalized treatment in pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma : A comparative analysis with adenocarcinoma

(肺大細胞神経内分泌癌に対する個別化医療を目指した網羅的バイオマーカーの検討 : 肺腺癌との比較)

著者 : Takashi Makino, Tetuo Mikami, Yoshinobu Hata, Hajime Otsuka, Satoshi Koezuka, Kazutoshi Isobe, Naobumi Tochigi, Kazutoshi Shibuya, Sakae Homma, Akira Iyoda

公表誌 : The Annals of thoracic Surgery 102 (5) : 1694-1701, 2016

論文内容の要旨 :

【目的】大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) は 1991 年に Travis らによって提唱され、現在では定型カルチノイド、異型カルチノイド、LCNEC、小細胞肺癌を肺の神経内分泌腫瘍に分類されている。LCNEC の外科治療後 5 年生存率は 40.3% で、I 期であっても 5 年生存率は 57.8% であり、LCNEC の外科治療成績は十分なものとはいえない。このため LCNEC の治療の進歩には術後補助化学療法を含めた集学的治療の検討が必要である。ただし LCNEC は、病理診断の困難さや driver oncogene に関する研究が進んでいないことなどから標準的治療の確立までは程遠い現状である。近年、非小細胞肺癌においては治療成績の改善のために、切除検体におけるバイオマーカーの発現を免疫組織化学染色などにより評価し術後補助化学療法の薬剤を選択することによって予後・奏効率の改善が得られることが報告されている。しかしながら LCNEC における術後補助化学療法の有用性は報告されているが、バイオマーカーについての報告は非常に少ない。今回我々は当院で切除された LCNEC における各バイオマーカーの発現について肺腺癌と比較検討した。

【対象、方法】26 例の LCNEC に関して、化学療法および分子標的治療となるマーカーの遺伝子変異、蛋白発現解析を行った。epidermal growth factor receptor (EGFR) に関しては遺伝子変異、topoisomerase-1 (Topo1)、topoisomerase-2 (Topo2)、class

III β -tubulin (TUBB3)、excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1)、EGFR mutation-L858R、somatostatin receptor (SSTR) については免疫染色により蛋白発現を解析して、その結果を腺癌症例 40 例と比較検討した。なお、各バイオマーカーの蛋白発現の評価方法については以下の通りとした。

- ① Topo1・Topo2 陽性細胞数に応じて 0 (< 25%)、1 (25- 49%)、2 (50- 74%)、3 (> 75%) とカウントし、このうち 0-1 に関しては低発現、2-3 に関しては高発現とした。
- ② 腫瘍細胞における ERCC1 の染色の範囲および強度を H-score (0-3) を用いて評価し、H-score > 1 を高発現と分類した。
- ③ 腫瘍細胞における TUBB3 の染色の範囲および強度を H-score (0-8) を用いて評価し、H-score > median H-score を高発現と分類した。
- ④ 腫瘍細胞における EGFR L858R (clone 43B2) の染色の範囲および強度に応じて 0-3 とスコア化し、このうち 0 は低発現、1-3 を高発現と分類した。
- ⑤ 腫瘍細胞における SSTR の染色の範囲および強度に応じて 0-3 とスコア化し、このうち 0 は低発現、1-3 を高発現と分類した。

【結果】 Topo2 の高発現症例は、LCNEC 症例では 17 例 (65%) に対して腺癌症例では 6 例 (15%) であり、LCNEC 症例は腺癌症例に比べ有意に高頻度であった ($p < 0.0001$)。また SSTR の高発現症例は、LCNEC 症例では 13 例 (50%) に対して腺癌症例では 2 例 (5.0%) であり、LCNEC 症例は腺癌症例に比べ有意に高頻度であった ($p < 0.0001$)。Direct sequence 法・Scorpion ARMS 法による遺伝子検査で、肺腺癌では 15 例 (38%) に変異を認めたのに対し LCNEC 症例では変異は検出されなかった。免疫染色では、肺腺癌の 8 例で陽性であり、遺伝子変異を感度 100%、特異度 97% で検出することが可能であったが、LCNEC 症例では陽性例は認められなかった。

【結語】 LCNEC は有意に Topo2・SSTR の高発現を認めており、etoposide や octreotide が有用であることが示唆された。また EGFR-mutation に関しては 1 例も認められなかった。今後 LCNEC に対する化学療法および分子標的治療薬の選択における臨床的意義について検討が必要と考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2730 号	氏 名	牧 野 崇
学位審査担当者	主 査	海 老 原 覚
	副 査	草 地 信 也
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	高 橋 啓
	副 査	武 城 英 明

学位審査論文の審査結果の要旨 :

大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) は肺癌切除例の中でも 2~3%と頻度が低く、aggressive behavior を有して予後不良な症例が多い。したがって、今後の治療戦略をたてるにあたり、その生物学的特徴を把握することは重要である。非小細胞肺癌においては治療成績の改善のために、切除検体におけるバイオマーカーの発現を免疫組織化学染色などにより評価し、術後補助化学療法の薬剤を選択することによって予後・奏効率の改善が得られることが報告されている。しかしながら LCNEC における術後補助化学療法の有用性は報告されているが、それらのバイオマーカーについての報告は非常に少ない。そこで本研究では当院で切除された LCNEC における各バイオマーカーの発現について肺腺癌と比較検討している。

26 例の LCNEC と腺癌症例 40 例と解析したところ、Topo2 の高発現症例は、LCNEC 症例では 17 例 (65%) に対して腺癌症例では 6 例 (15%) であり、LCNEC 症例は腺癌症例に比べ有意に高頻度であった ($p < 0.0001$)。また SSTR の高発現症例は、LCNEC 症例では 13 例 (50%) に対して腺癌症例では 2 例 (5.0%) であり、LCNEC 症例は腺癌症例に比べ有意に高頻度であった ($p < 0.0001$)。また、EGFR 遺伝子変異に関しては肺腺癌の 8 例で陽性であったが、LCNEC 症例では陽性例は認められなかった。以上のことから LCNEC に対する化学療法および分子標的治療薬の選択における示唆的所見が得られた。

平成 30 年 2 月 27 日に行われた学位審査会では、5 名の出席者で審査が行われた。研究要旨の発表後、内容について活発な質疑応答が行われた。組織切片ごとの発現のばらつきの違いや、古い標本を免疫染色した時のバイオマーカー蛋白の抗原性保持の問題、また LCNEC に他の組織型が混在した場合はどうなのか、観察されたバイオマーカーの発現に対して実際の抗癌剤の反応はどうであったのか、FVC と FEV1 は強く交絡しないのか、気管支鏡での診断の可能性など、多くの質問がなされた。申請者はこれらの質問に対して、本研究の背景、意義、限界、今後の課題なども含めて適切に回答した。以上から、予後不良の難治性肺癌 LCNEC における各種抗癌剤・分子標的薬感受性のバイオマーカーの発現が明らかになり、今後の LCNEC における個別化医療の可能性が示唆され臨床的価値の高いことから、本研究の意義は高く、審査委員全員一致で学位授与に値するとの結論に至り、学位審査会は終了した。