

(様式4)

学位論文の内容の要旨

論文題目

Impact of the Bim deletion polymorphism on survival among patients with completely resected non-small cell lung carcinoma

(Bim 欠損遺伝子多型が完全切除後非小細胞肺癌患者の予後に与える影響)

著者名

Jun Atsumi, Kimihiro Shimizu, Yoichi Ohtaki, Kyoichi Kaira, Seiichi Kakegawa, Toshiteru Nagashima, Yasuaki Enokida, Seshiru Nakazawa, Kai Obayashi, Yoshiaki Takase, Osamu Kawashima, Mitsuhiro Kamiyoshihara, Masayuki Sugano, Takashi Ibe, Hitoshi Igai, Izumi Takeyoshi

Published online before print December 23, 2015, doi: 10.1200/JGO.2015.000638

【背景と目的】

早期肺癌に対して根治目的で肺切除が行われるが、30～40%は5年以内に再発を来す。再発肺癌は進行肺癌と同様に抗癌剤や放射線治療が行われる。近年では上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）に代表される分子標的薬が予後改善に寄与している。しかし殆どの症例は徐々に治療抵抗性となり致死的な病巣に発展する。従って肺癌を克服するためには治療耐性機序の解明が必須である。

細胞死を誘導するBCL familyの一つにBIM蛋白があり、それをコードする*Bim*遺伝子には2903塩基が欠損する多型がアジア人に存在する。この遺伝子多型はチロシンキナーゼ阻害薬の耐性機構の一つであると報告されている。*Bim*欠損多型を有する進行非小細胞肺癌患者はEGFR-TKIや殺細胞性化学療法に抵抗性を示し、治療抵抗性のバイオマーカーとして期待されている。

我々は、*Bim*遺伝子多型が放射線治療や抗癌剤治療を受ける非小細胞肺癌患者においても治療抵抗性と関連しているとの仮説を立てた。本研究では非小細胞肺癌完全切除後患者において、*Bim*欠損多型が予後に与える影響を検証した。

【対象と方法】

対象患者

当科で2003年6月から2013年12月までに根治目的で完全切除術（肺葉切除以上+系統的リンパ節廓清術）を施行された病理病期I-III期非小細胞肺癌患者411例を対象とした。

術後経過観察

術後2年までは3か月毎、術後2年から5年までは6か月毎に外来で経過観察を行った。外来受診する毎に身体所見、胸部レントゲン、腫瘍マーカーを含めた血液検査を行い、6か月毎にCT、1年毎にPositron Emission Tomography検査を行った。全生存期間は手術後からあらゆる原因による死亡までの期間とし、無再発生存期間は手術日から臨床的あるいは病理学的に再発が確定した日までの期間とした。

遺伝子変異検査

EGFR遺伝子は手術で摘出された腫瘍の新鮮凍結組織から抽出したDNAを用い、PNAシーケンス法で解析した。*Bim*遺伝子は、患者の末梢血液中の白血球あるいは正常肺組織から抽出したDNAを用いてPCR法で増幅後に電気泳動で解析した。

【結果】

*Bim*欠損多型は411例中61例（14.8%）に認められた。*Bim*欠損多型の割合は年齢、性別、喫煙歴、組織型、そして*EGFR*遺伝子変異の有無による有意な偏りを認めなかったが病理病期I期に比べ病期II, III期に多くの*Bim*欠損多型が含まれた（10.5% vs. 23.5%: $p=0.001$ ）。全411例の解析では5年生存率及び無再発生存率は*Bim*欠損多型を有する患者で有意に低かった（全生存率: $p<0.001$, 無再発生存率: $p=0.006$ ）。*Bim*欠損多型の割合に偏りがあったため、予後に影響する因子（病理病期、リンパ節転移、組織型）の偏りをマッチさせた122例で5年生存率を比較すると、*Bim*欠損多型を有する患者は野生型に比べて有意に5年生存率が低かった（58.8% vs 80.3%: $p=0.036$ ）。多変量解析では*Bim*欠損多型が全生存率の独立予後不良因子として検出された(hazard ratio [HR] = 1.98; 95% confidential interval [CI], 1.17 to 3.36; $p=0.011$)が、無再発生存率の独立予後因子としては検出されなかった(HR = 1.23; 95% CI, 0.78 to 1.94; $p=0.370$)。

以上の結果より両群の全生存率の差は再発後の生存期間の差に起因していると考えられたため、再発後の生存期間と*Bim*遺伝子多型との関連について検討を行った。2014年4月までに再発を認めた症例は109例であったが、そのうち積極的な抗癌治療を行った94例について再発後生存期間を解析した。94例中*Bim*欠損多型は16例（17%）に認め、*Bim*欠損多型を有する患者は野生型の患者に比べて有意に無再発生存期間が短く（中央値 9.8ヶ月 vs. 13.9ヶ月； $p=0.002$ ）、再発後生存期間が有意に短かった（中央値 11.4ヶ月 vs. 26.9ヶ月； $p<0.001$ ）。この有意差は*EGFR*遺伝子、組織型、治療方法の層別解析においても認められ、多変量解析の結果、*Bim*欠損多型は独立した再発後生存期間の予後不良因子として検出された(HR = 3.36; 95% CI, 1.75 to 6.47; $p<0.001$)。

【考察】

現在までに進行非小細胞肺癌における*Bim*遺伝子多型の報告はいくつかあるが、本研究は完全切除後の非小細胞肺癌の予後と*Bim*遺伝子多型との関連を詳細に検討した初めての報告である。その結果、*Bim*欠損多型は完全切除後非小細胞肺癌の全生存率における独立した予後不良因子であった。再発患者の中で抗癌治療が施行された再発患者においては、*Bim*欠損多型を有する患者の再発後生存期間が有意に短かった。さらに組織型や治療方法に関わらず*Bim*欠損多型患者の予後が不良であった。これらの結果から、我々は*Bim*欠損多型が抗癌治療への抵抗性に影響していると考察した。先行研究では*Bim*欠損多型の*EGFR*-TKIへの抵抗性が生物学的に示されているが、殺細胞性化学療法や放射線治療に対する検討はない。ただ、BIM蛋白と治療抵抗性との関連を検討したいくつかの基礎研究がある。殺細胞性化学療法では、パクリタキセルが誘導する細胞死にBIM蛋白の発現が必須であることや、BIM蛋白が不活性化した腫瘍細胞ではシスプラチンの感受性が低下することが示されている。放射線治療に関しては、BIM蛋白発現を制御するPI3K/AKT経路が抵抗性に関連することが示されており、この経路の阻害がBIM蛋白を活性化させ放射線感受性を高めるとされる。以上よりBIM蛋白の発現は殺細胞性化学療法及び放射線治療の効果、抵抗性と関連し、その活性を制御する*Bim*欠損多型の存在が非小細胞肺癌患者の予後にnegative impactを与えたと考察される。

本研究はサンプルサイズが小さく後視的ではあるが、*Bim*欠損多型が再発非小細胞肺癌における治療抵抗性のbiomarkerとしての可能性を示唆した。