

(様式6-A)

渥實 潤 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

論文の要旨及び判定理由

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)

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

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 and Izumi Takeyoshi

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。再発肺癌に対しては進行肺癌と同様に抗癌剤や放射線治療が行われ、最近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が、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すため、治療抵抗性のバイオマーカーとして期待されている。渥實氏は、Bim欠損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治療抵抗性と関連しているとの仮説をたて、本研究でBim欠損多型が非小細胞肺癌完全切除後患者の予後に与える影響を検証した。

群馬大学医学部附属病院で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。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、PCR法で増幅後に電気泳動で解析した。

Bim欠損多型は411例中61例（14.8%）に認めた。Bim欠損多型の割合は年齢、性別、喫煙歴、組織型、そしてEGFR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: $p=0.006$ ）。さらに、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例におけるBim欠損多型の有無による2群を比較したところ、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欠損多型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例であり、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後生存期間が短かった(中央値 9.8ヶ月 vs. 13.9ヶ月; p=0.002)。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た。多変量解析の結果、Bim欠損多型は再発後生存期間の独立した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)。

本研究は、完全切除後の非小細胞肺癌の予後とBim欠損多型との関連を詳細に検討した初めての報告で、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ものであり、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

平成28年2月29日

審査委員

主査 群馬大学教授(医学系研究科)

救急医学分野担任 大嶋 清宏 印

副査 群馬大学教授(医学系研究科)

病態総合外科学分野担任 桑野 博行 印

副査 群馬大学教授(医学系研究科)

肝胆膵外科学分野担任 調 憲 印

参考論文

1. Atsumi J, Takeshi Hanami T, Enokida Y, et al. Eprobe-mediated screening system for somatic mutations in the KRAS locus ONCOLOGY REPORTS 2015 Jun;33(6):2719-27
2. Miyamae Y, Shimizu K, Mitani Y, et al. Mutation detection of epidermal growth factor receptor and KRAS genes using the smart amplification process version 2 from formalin-fixed, paraffin-embedded lung cancer tissue. The Journal of molecular diagnostics 2010;12:257-64.
3. Ohtaki Y, Shimizu K, Kakegawa S, et al. Postrecurrence survival of surgically resected pulmonary adenocarcinoma patients according to and mutation status. Molecular and clinical oncology 2014;2:187-96.