



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1560号
学位記番号	第1115号
氏名	福田 悟史
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	<p>A folylpoly-γ-glutamate synthase single nucleotide polymorphism associated with response to pemetrexed treatment combined with platinum for non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌治療におけるプラチナ製剤併用ペメトレキセド治療の反応性に関連のある folylpoly-γ-glutamate synthase の遺伝子多型)</p> <p>Lung Cancer. 102: 15-20, 2016</p>
論文審査担当者	主査： 中西 良一 副査： 高橋 智, 新実 彰男

論文内容の要旨

進行期肺癌に対する治療は、分子標的療法や免疫療法の登場により進歩しているが、抗がん剤を用いた化学療法も依然として重要な位置づけとなっている。葉酸代謝拮抗薬であるペメトレキセド (PEM) は非扁平上皮非小細胞肺癌の化学療法における key drug である。

体内に投与された PEM は膜蛋白である reduced folate carrier を介して細胞内に取り込まれ、folylpoly- γ -glutamate synthase (FPGS) のポリグルタメイト化により活性物質となり、Thymidylate synthase (TS) 等の複数の葉酸代謝酵素を抑制することで効果を発揮する。これまでに我々の教室では、肺癌細胞における TS の発現や葉酸の細胞内からの排泄ポンプである ATP-binding cassette transporter の発現が、PEM の感受性・耐性規定因子となることを明らかにしたが、今回は FPGS に着目し研究を行った。すでに①FPGS によってより多くのポリグルタメイトを受けた PEM の方が細胞内貯留しやすく、葉酸代謝酵素の抑制効果が強く出やすいこと、②FPGS の発現と酵素活性に相関があること、③FPGS をコードする遺伝子多型によって FPGS の発現が調節されること、の3点が知られている。我々は FPGS の遺伝子多型が FPGS の発現に影響を与え、ひいては PEM 併用化学療法の効果に影響を与えるとの仮説を立てて、肺癌細胞株およびプラチナ製剤と PEM の併用療法を受けた肺癌患者における FPGS の基礎的・臨床的検討を行った。

まず、肺癌細胞株 PC-6 に PEM を段階的に暴露して樹立した PEM 耐性株において、FPGS のタンパク発現レベルが親株の 6 割程度に低下しており、FPGS のタンパク発現が抗がん剤耐性と関連することが示された。次に肺腺癌細胞 15 株において、FPGS のタンパク発現と FPGS をコードする遺伝子多型との関連について検討した。FPGS 遺伝子のプロモーター領域に位置する遺伝子多型である 2572C>T において、CC 群は T allele 群よりも FPGS のタンパク発現が有意に高いことが示された。FPGS 遺伝子多型の臨床的な意義を明らかにするために、当大学病院で 2010 年 1 月から 2016 年 9 月の間に、プラチナ製剤と PEM の併用療法を行った非扁平上皮非小細胞肺癌患者 101 名の血液サンプルから DNA を抽出し、FPGS 遺伝子多型 2572C>T とプラチナ製剤と PEM 併用化学療法の治療効果について後方視的に検討した。まずプラチナ製剤と PEM の併用療法を行った 68 名において、CC 群では T allele 群と比較して有意に奏効率が高かったが、無増悪生存期間や全生存期間についてはこれらの genotype 群間で有意差は認められなかった。一方で、血管新生阻害剤であるベバシズマブ (Bev) を上乗せした 33 名についても検討した。相対的に FPGS 発現の低い T allele 群ではプラチナ製剤と PEM 併用化学療法に Bev を上乗せして治療を行った患者群の方が Bev を上乗せしなかった患者群よりも、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間において有意に優れていた。一方で今回は統計学的な検討は症例数が少ないため困難であったが、FPGS 発現の高い CC 群において Bev を上乗せしなくても奏効率が良好であり、Bev の上乗せ効果が T allele 群程もみられない可能性があることが示唆された。

これらの結果より FPGS 遺伝子のプロモーター領域に位置する遺伝子多型である 2572C>T は FPGS の発現に影響し、非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対するプラチナ製剤と PEM 併用化学療法の効果に影響を与えることが明らかとなり、また Bev の上乗せ効果を予測する因子となる可能性が認められた。このことは 2572C>T が今後の化学療法における個別化治療を考えてゆく上で、プラチナ製剤と PEM 併用化学療法の選択におけるバイオマーカーの一つとなる可能性を示唆するものとなる。

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】 進行期肺癌に対する治療は分子標的療法や免疫療法の登場により進歩しているが、葉酸代謝拮抗薬であるペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法は非扁平上皮非小細胞肺癌の化学療法における標準治療の一つである。すでに folylpoly- γ -glutamate synthase (以下、FPGS) によってより多くのポリグルタメイトを受けたペメトレキセドの方が細胞内貯留しやすく、葉酸代謝酵素の抑制効果が強く出やすいこと、FPGS の発現と酵素活性に相関があること、FPGS 遺伝子 (FPGS をコードする遺伝子) の遺伝子多型によって FPGS の発現が調節されることが知られており、本論文では FPGS 遺伝子の遺伝子多型がプラチナ製剤とペメトレキセドの併用化学療法に与える影響に着目して基礎的・臨床的検討を行った。まず、肺癌細胞株 PC-6 にペメトレキセドを段階的に暴露して樹立した耐性株において、FPGS のタンパク発現レベルが親株の 6 割程度に低下しており、FPGS のタンパク発現がペメトレキセドの耐性と関連することが示された。次に肺腺癌細胞 15 株において、FPGS のタンパク発現と FPGS 遺伝子の遺伝子多型との関連を検討し、FPGS 遺伝子のプロモーター領域に位置する 2572C>T において、CC 群は CT+TT 群よりも FPGS のタンパク発現が有意に高いことが示された。さらに 2572C>T における臨床的な意義を明らかにするために、当大学病院で 2010 年 1 月から 2016 年 9 月の間に、プラチナ製剤とペメトレキセドの併用療法を行われた非扁平上皮非小細胞肺癌患者 101 名の血液検体から DNA を抽出し、2572C>T とプラチナ製剤とペメトレキセド併用療法の治療効果について後方視的に検討した。まず全 101 名において、CC 群では CT+TT 群と比較して有意に奏効率が高かった。無増悪生存期間や全生存期間についてはこれらの genotype 群間で有意差は認められなかった。一方で相対的に FPGS 発現の低い CT+TT 群ではプラチナ製剤とペメトレキセド併用化学療法にベバシズマブを上乗せして治療を行った患者群の方がベバシズマブを上乗せしなかった患者群よりも、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間において有意に優れていた。結論として非扁平上皮非小細胞肺癌治療において FPGS の遺伝子多型 2572C>T はプラチナ製剤とペメトレキセド併用化学療法の効果予測因子に有用であり、FPGS 発現の低い CT+TT 群ではベバシズマブの上乗せ効果がより大きい可能性が示唆された。

【審議の内容】 主査の中西教授より、①Table 1 における患者背景の相違、②シスプラチンとカルボプラチン投与群で効果に差があったか、③奏効率では CC 群で良好であるも、無増悪生存期間や全生存期間に差が出ない理由、④CC 群でのベバシズマブの上乗せ効果について、⑤本研究の将来の展望について、等 8 項目の質問がなされた。次に副査の高橋教授から①肺癌細胞株 PC-6 のペメトレキセド耐性株において TS 等の FPGS 以外の葉酸代謝酵素の確認をしたか、②PC-6 以外の細胞株で PEM 耐性株を樹立したか、③PC-6 の genotype は、④FPGS のノックダウンを行ったか、⑤CC, CT, TT 群でタンパク発現の差を確認したか、等 10 項目の質問が行われた。さらに同じく副査の新実教授より、①抗悪性腫瘍薬の分類と作用機序、②本邦における肺癌の疫学について、の 2 項目が問われた。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を深く習得しているものと判断された。本研究は、非扁平上皮非小細胞肺癌に対する個別化医療において、ペメトレキセドの治療効果を予測し、かつ併用されることの多いベバシズマブの上乗せ治療効果をも予測しうるバイオマーカーの発掘に繋がる価値ある研究と考えられた。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 中西 良一

副査 高橋 智、 新実 彰男