

持永浩史 論文内容の要旨

主 論 文

High Expression of Dihydropyrimidine Dehydrogenase in Lung Adenocarcinoma is Associated With Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor: Implications for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Using 5-Fluorouracil

肺腺癌における DPD 高発現は EGFR 遺伝子変異と関連する
: 5-FU 系抗癌剤を用いた非小細胞肺癌治療への影響について

持永浩史、土谷智史、長寄寿矢、荒井淳一、富永哲郎、山崎直哉、松本桂太郎、
宮崎拓郎、七島篤志、林 徳眞吉、塚元和弘、永安 武

Clinical Lung Cancer 掲載予定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

(主任指導教員：永安 武 教授)

緒 言

非小細胞肺癌の集学的治療の一環として EGFR 遺伝子変異検索は日常的に行われている。特に変異を有する症例は分子標的治療薬である EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) に高い感受性を有することが知られている。

一方で、代謝拮抗剤である 5-フルオロウラシル (5-FU) も非小細胞肺癌に対する治療薬の1つとして存在しており、5-FU 分解酵素である DPD の阻害剤を有する 5-FU 系経口抗癌剤の1つ、テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) は、本邦において IB 期非小細胞肺癌の術後補助療法として標準的に用いられている。もう1つの 5-FU 系経口抗癌剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) は、UFT よりも約 180 倍強力な DPD 阻害効果を有しており、プラチナ製剤との併用療法が進行非小細胞肺癌治療に有効とする報告がなされている。

EGFR 遺伝子変異と 5-FU 治療との関係性に関しては、EGFR 遺伝子変異を認めない症例において UFT による術後補助療法が有意に生存期間を延長させたとする報告や、in vitro では EGFR 遺伝子変異を認めない細胞株の方が 5-FU に対する感受性が高く、5-FU と EGFR-TKI を併用することで抗腫瘍効果が高まるとする報告がなされ

ている。5-FU の標的酵素である thymidylate synthase (TS) 発現の低下によって抗腫瘍効果がみられたと推察されているが、5-FU の分解酵素である DPD 発現との関連性に着目した報告はない。

今回我々は、非小細胞肺癌の実臨床症例と細胞株を用いて、DPD 発現と EGFR 遺伝子変異との関連性を検討した。

対象と方法

臨床検体と細胞株を用いて、EGFR 遺伝子変異・DPD 発現・TS 発現、に関して下記の方法で検討を行った。

症例群①；非小細胞肺癌術後、Laser capture microdissection を施行した 47 症例

- ・ EGFR 遺伝子変異；Mutant-enriched PCR、Nested PCR + Direct Sequence
- ・ DPD, TS 発現；Danenberg Tumor Profile 法 (mRNA 発現解析)、免疫染色

症例群②；非小細胞肺癌術後に S-1 補助療法を施行した 49 症例

- ・ EGFR 遺伝子変異；同上
- ・ DPD, TS 発現；免疫染色

細胞株実験；EGFR 遺伝子の mutant 2 株と wild 3 株

- ・ EGFR 遺伝子変異；同上
- ・ DPD 発現；リアルタイム RT-PCR、Western Blot

結 果

- Adenocarcinoma in situ においては、他の組織型よりも DPD が高発現であり、EGFR 遺伝子変異の頻度も高かった(P<.05)。
- DPD 高発現は、腺癌・女性・非喫煙者に多い傾向がみられ、EGFR 遺伝子変異陽性群の臨床分布と一致しており、EGFR 遺伝子変異陽性例に DPD 高発現が多い傾向が認められた (P<.003)。
- S-1 を用いて術後補助療法を行った症例群においては、EGFR 遺伝子変異の有無による予後の差はみられなかった。
- 細胞株実験では、EGFR 遺伝子変異を有する細胞株において DPD mRNA やタンパクの発現が高い傾向がみられた。

考 察

今回の実験結果より、EGFR 遺伝子変異陽性と 5-FU 分解酵素である DPD の高発現との関連性が強く示唆された。

すなわち、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌は、DPD 活性が高いため、5-FU 系薬剤の効果が期待できない可能性があり、EGFR 遺伝子変異の検索を行うことは、分子標的治療薬に対する biomarker としてのみではなく、5-FU 系抗癌剤に対する negative biomarker としての意味合いも持つことが推察される。

今後の課題として、EGFR カスケードに存在する酵素と DPD 発現との関連性をより詳細に検討を行っていく必要があるが、本研究が肺癌化学療法の実臨床において Genotype Based 個別化治療の実践に貢献できる可能性が示唆された。