

## 公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金研究報告書

令和 元年 7月 8日

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者 (職名)	氏名	所属施設					
	工藤 勇人 ⑩ (助教)	施設名	東京医科大学 呼吸器・甲状腺外 科学分野	所在地	新宿区西新宿6-7-1	電話	03-3342-6111
研究課題	網羅的遺伝子発現解析により肺癌術後再発の克服を目指した再発予測システムの確立						
研究目的	<p>肺癌が予後不良である原因の一つは、外科的切除後の再発である。他癌に比べ肺癌は早期でも術後再発を来し、多くは根治に至ることは難しい。つまり、術後再発の制御は、外科的切除の恩恵を最大限に発揮でき、肺癌の根治につながるものである。術後再発は、術前に存在した微小転移が原因と考えられている。微小転移を起こす肺癌細胞は、低悪性度の細胞と比べ、浸潤や転移に関わる遺伝子発現レベルに異常がみられる。</p> <p>本研究は、肺癌原発巣と転移巣の遺伝子発現解析により、微小転移のポテンシャルを評価し、既存のデータベースと統合させ、再発予測アルゴリズムを確立することが目的である。</p> <p>再発予測が可能となれば、不必要な薬物療法を避け、個別化治療の実践、新たな治療法の開発につながる可能性を秘めた研究である。</p>						
研究方法	<p>当科データベースから、肺癌切除例と同一症例の転移巣切除検体を20例（計40例）抽出する。ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体から腫瘍領域の組織を採取、Total RNAを抽出する。nCounterシステム（Nanostring）により、浸潤/転移に関する770遺伝子が同定可能なPanCancer Progression Panelを用いて遺伝子発現解析を行う。また同一検体を用いnCounter miRNA（Nanostring）、Expression Panelにより、マイクロRNA（miRNA）の発現解析も行う。</p> <p>結果は、nSolverIngenuity Pathway Analysis（QIAGEN）を用い、発現変動遺伝子（DEG）の同定、Pathway解析等を行う。DEGsの結果と再発データベースと統合を行い、肺癌術後再発に関する遺伝子群を明らかにする。</p>						
研究成果	<p>研究者らは、2004年から2018年に東京医科大学病院で、標準的外科切除術をされ、非小細胞肺癌と診断され、EGFR遺伝子変異解析がなされている症例のうち、術後再発を認めた420例をデータベースより抽出した。まず、EGFR遺伝子変異ステータスにより、発現遺伝子、予後や治療方針が異なるため、内訳の検討を行った。EGFR遺伝子変異陽性肺癌が168例、EGFR遺伝子変異野生型肺癌が252例であった。EGFR遺伝子変異陽性肺癌再発例の30.1%が1年以内の再発であり、一方でEGFR遺伝子変異野生型肺癌再発例の46.4%が1年以内の再発であった。</p> <p>再発期間中央値は、EGFR遺伝子変異陽性肺癌が17.9（15.2-20.5）ヶ月、EGFR遺伝子変異野生型肺癌は12.7（10.8-14.7）ヶ月であった。</p> <p>次に、上記対象において、再発後に外科的切除術を施行された症例を検討した。</p>						

研 究 成 果	EGFR遺伝子変異野生型肺癌は25例、EGFR遺伝子変異陽性肺癌は7例で再発後に外科的
	切除が施行されていた。そのうち、他癌や第二肺癌に対する外科的切除例は、
	それぞれ4例、1例であり、解析対象から外した。残りの28例は、再発巣に対する
	外科的切除例であるため、本研究の解析対象とした。
	転移巣の内訳は、肺内転移8例が最も多く、次いで、脳転移6例、副腎転移3例、
	小腸転移3例、骨転移2例であり、その他、腎転移や胸壁転移、頸部リンパ節転移、
	肝転移であった。再発後の治療、再発後の予後に関しての詳細な臨床病理学的情報
	を、今後解析する浸潤や転移に関わる遺伝子発現のレベルの差を検討していく
	予定である。
今 後 の 予 定	非小細胞肺癌外科的切除例における術後再発巣における遺伝子発現解析をするため、
	上記の27例を対象とする予定である。これまでの研究成果から、詳細な臨床病理学的
	情報の集積が完了している。今後、倫理委員会の承認の後、原発巣の外科的切除検体
	および転移巣の外科的切除検体（合計54検体）のホルマリン固定パラフィン包埋
	（FFPE）検体を用いて、DNAおよびRNAの抽出を行う。核酸抽出の際には、HE標本
	を用いて病変部位を病理学的評価の後、マイクロダイセクションを行い、腫瘍領域
	から組織を回収することで、腫瘍由来のDNA、RNAの抽出が可能となる。nCounter
	システムを用い、PanCancer Progression PanelおよびnCounter miRNA Expression
	Panelにより遺伝子発現解析を行う。
	また、次世代シーケンサーIon Torrentシステムを用いて、Cancer Hotspot Panel v2
を使い、ターゲットシーケンス解析によって各検体の遺伝子変異プロファイリング	
を行う。肺癌術後再発に関与する遺伝子群を明らかにすることで、肺癌術後に再発	
リスク評価が可能になり、術後のフォローアップスケジュールや再発を予防とした	
治療戦略の開発が可能になると考えている。	

様式第3号

公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金収支決算報告書

令和元年 7月 8日

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者所属施設名 東京医科大学 呼吸器・甲状腺外科学分野

氏名 工藤 勇人 ⑩

収 支 決 算 書

(単位 円)

交付を受けた助成金額		金 2,000,000円		
支 出 内 訳	費 目	明 細	単 価 及 金 額	計 額
	設備、備品費	なし	0円	0円
	消 耗 品 費	実験消耗品費 参考図書費	1,993,488円 6,512円	2,000,000円
	計			
過 △ 不足額			0円	
備 考				

## 支 出 費 内 訳

区 分	金 額	根 拠
設備、備品費		
消 耗 品 費	1,993,488円	実験消耗品① 1,949,940円
		実験消耗品② 35,856円
		実験消耗品③ 7,476円
	6,512円	参考図書 6,512円