

研究課題名	EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌における EGFR-tyrosine kinase inhibitor 耐性獲得への PAI-1 関与の検討
研究責任者名	広島大学大学院医系科学研究科分子内化学 教授 服部 登
研究期間	2021 年 4 月 28 日(倫理委員会承認後) ~ 2023 年 3 月 31 日
対象者	<p><病理組織を用いた検討の場合></p> <p>2002 年 8 月~2020 年 12 月の間に、広島大学病院で治療を受けた成人患者さんのうち、以下の基準を満たす方</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 当院で手術、気管支鏡による経気管支肺生検または超音波ガイド下経気管支針生検、または CT ガイド下生検により肺腺癌と診断された後、イレッサ、タルセバ、ジオトリフのいずれかによる治療を施行された患者さん。 2. 上記 3 剤のいずれかによる治療が無効となった後に、再度手術や何らかの手技で再生検を施行され、肺癌組織を採取された患者さん。 3. 診断時と再生検時の病理標本がいずれも当院で保管されている患者。 <p>以上 3 つの条件に当てはまる患者さん。年齢、性別は規定しません。</p> <p><血清を用いた検討の場合></p> <p>2002 年 8 月~2020 年 12 月の間に、広島大学病院で治療を受けた成人患者さんのうち、以下の基準を満たす方</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 疫学研究 E 疫-M326 号「呼吸器疾患における血清マーカーの臨床的有用性に関する研究」で検体の二次利用について同意を取得している患者さん。 2. 本院で肺腺癌に対してイレッサ、タルセバ、ジオトリフのいずれかで治療を施行され、その治療開始前と、治療が無効となった後の 2 箇所の時期において、血清を採取し保管されている患者さん。 <p>以上 2 つの条件に当てはまる患者さん。年齢、性別は規定しません。</p>
意義・目的	<p>肺腺がんの約 50%で、がん細胞の増殖や進展を促進する上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) と呼ばれる遺伝子の変異が指摘されます。これに対してはイレッサ、タルセバ、ジオトリフなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が有効ですが、多くの場合、完全に治癒することはなく、縮小した後に耐性化して再度増大することが知られています。</p> <p>当研究室は過去の研究で、肺がんの進行や抗がん剤への抵抗性にプラスミノゲン・アクティベーター・インヒビター-1 (Plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) が関与していることを報告しました。現在、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の耐性化にも PAI-1 が関与している可能性を念頭に研究を行っています。その機序の解明により、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の耐性化を克服する治療の開発につながる可能性があると考え、この研究を計画しました。</p>
方法	

本研究は、診療録（カルテ）から得られた臨床データと手術気管支鏡による経気管支肺生検または超音波ガイド下経気管支針生検、またはCTガイド下生検で採取した病理検体を利用して研究を行います。また、疫学研究E疫-M326「呼吸器疾患における血清マーカーの臨床的有用性に関する研究」で同意を頂いて、血清を保存させて頂いている患者さんでは、血清を利用します。

まず病理検体のがん細胞にどの程度PAI-1が発現しているか（含まれているか）を免疫染色という方法で評価します。その後、同一患者さんの診断した時点と再生検した時点での病理検体を比べて、がん細胞のPAI-1にどの程度差があるかどうかを検討します。またそのPAI-1の発現量の差が肺がんの進行度や予後を含む臨床データ（年齢、性別、TMN分類、ステージ、原発巣・転移巣の部位、EGFR変異の種類、病理組織学的診断内容、肺癌に対して施行した全治療内容とその時期と期間、各治療の効果判定）に関係あるかを検討します。

続いて保存されている血清のPAI-1濃度を測定します。その後、同一患者さんの診断した時点と、イレッサ・タルセバ・シオトリフのいずれかの薬剤を使用した後に耐性化した時点の2時点でPAI-1濃度に差があるかどうかを検討します。またそのPAI-1の発現量の差が肺がんの進行度や予後を含む臨床データ（年齢、性別、TMN分類、ステージ、原発巣・転移巣の部位、EGFR変異の種類、病理組織学的診断内容、肺癌に対して施行した全治療内容とその時期と期間、各治療の効果判定）に関係あるかを検討します。

（個人を特定可能な情報は解析に使用しません）

共同研究機関

なし

試料・情報の管理責任者

広島大学大学院医系科学研究科分子内科学 教授 服部 登

個人情報保護について

調査内容につきましては、プライバシー保護に十分留意して扱います。情報が個人を特定する形で公表されたり、第三者に知られたりするなどのご迷惑をお掛けすることはありませんのでご安心ください。

研究に資料を提供したくない場合はお申し出ください。お申し出いただいても不利益が生ずることはありません。

問合せ・苦情等の窓口

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

T e l : 082-257-5196

広島大学大学院医系科学研究科分子内科学 大学院生 徳毛 健太郎

広島大学大学院医系科学研究科分子内科学 助教 益田 武