

# 山口 博之 論文内容の要旨

## 主 論 文

Serum levels of surfactant protein D predict the anti-tumor activity of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer.

血清サーファクタント蛋白D値は、進行非小細胞肺癌患者における  
ゲフィチニブの抗腫瘍効果を予測する

山口 博之、早田 宏、中村 洋一、高巢 峰代、朝永 七枝、中野 浩文、土井 誠志、  
中富 克己、長島 聖二、高谷 洋、福田 実、林 徳眞吉、塚元 和弘、河野 茂

(Cancer Chemotherapy and Pharmacology, online published on April 17, 2010)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：河野 茂 教授)

## 緒 言

ゲフィチニブは非小細胞肺癌の進展に関わる上皮成長因子受容体(Epidermal growth factor receptor: EGFR)に対するチロシンキナーゼ阻害剤であり、進行非小細胞肺癌に対して抗腫瘍効果を示す。癌細胞の *EGFR* 遺伝子に特定の変異が存在した場合、ゲフィチニブの抗腫瘍効果が高いことが確認されており、*EGFR* 遺伝子変異の解析はゲフィチニブの効果を予測する上で重要視されている。しかし、ゲフィチニブの対象となるのは、手術不能な進行例や手術後の再発例であり、必ずしも遺伝子解析に十分な癌細胞を含有する検体入手できるとは限らない。臨床現場においては、ゲフィチニブの効果を予測するための簡便で非侵襲的な方法があれば有用である。今回、我々は、肺サーファクタント蛋白であるサーファクタント蛋白 A(SP-A)とサーファクタント蛋白 D(SP-D)について、ゲフィチニブ効果予測因子としての可能性を評価した。

## 対象と方法

全身状態の保たれた進行非小細胞肺癌患者 40 例を対象とし、ゲフィチニブ 250mg を毎日内服した。治療前、治療後 29 日目に血清 SP-A、SP-D 値を測定した。血清 SP-A、SP-D 値とゲフィチニブの治療効果並びに各種背景因子について解析を行った。*EGFR* 遺伝子変異は手術検体のパラフィン包埋標本、経気管支鏡の生検検体、細胞診検体などを用いて Mutant-enriched PCR 法によって 24 例で解析し、血清 SP-D 値、ゲフィチニブの効果との関連を調べた。

## 結 果

治療前血清 SP-D 高値群において、ゲフィチニブの効果が良好であった。多変量解析において腺癌と治療前血清 SP-D 高値がゲフィチニブ治療後の良好な無増悪生存期間(progression free survival : PFS)と有意に相関することが示された。*EGFR* 遺伝子

変異解析を行った 24 例では 16 例にゲフィチニブの感受性変異である exon19 の欠失変異ないし exon21 の点突然変異が確認された。*EGFR* 遺伝子変異の有無はゲフィチニブの効果と相関があり、治療前血清 SP-D 値は *EGFR* 遺伝子変異を認める群で有意に高値であった。今回の検討では血清 SP-A 値は PFS と相関を認めなかった。

## 考 察

SP-D はⅡ型肺胞上皮細胞、クララ細胞から産生、分泌される肺特異的な糖蛋白で、肺胞マクロファージによって代謝され、Ⅱ型肺胞上皮細胞に再吸収された残りが循環血中に移行し、間質性肺炎の活動性のマーカーとなることが知られている。肺癌と SP-D の関係については、肺腺癌細胞における SP-D の mRNA 発現や、ゲフィチニブ奏効例における血清 SP-D 値の低下が報告されている。本研究においても、治療による血清 SP-D 値の低下が認められていることから、SP-D は正常細胞以外に肺癌細胞からも産生されていると考えられる。

ゲフィチニブの効果が高い *EGFR* 遺伝子変異肺腺癌の多くは Terminal respiratory unit (TRU) と呼ばれるⅡ型肺胞細胞やクララ細胞などの肺の末梢の細胞に類似したタイプで、サーファクタント蛋白の発現が特徴的に認められることが報告されている。SP-D を産生する肺癌は TRU タイプであると考えれば、血清 SP-D 値がゲフィチニブの効果予測因子となること、*EGFR* 遺伝子変異群で血清 SP-D が高値であることを説明できる。

*EGFR* 遺伝子変異はゲフィチニブの効果予測する上で最も重要な因子の 1 つであり、現在の臨床現場では、癌細胞含有量の多い手術・生検検体はもとより、細胞含有量の少ない気管支肺胞洗浄液や胸水などの細胞診検体からでも遺伝子変異が検出可能な高感度法が一般化している。しかし、病巣の存在部位や、全身状態によっては、十分な癌細胞を含有した検体を入手することが困難であり、全ての症例で遺伝子解析を施行できるとは限らない。最近では血清の遊離 DNA や血中の循環腫瘍細胞を用いたさらに高感度な方法も報告されているが、広く臨床応用されているわけではない。血清 SP-D 値測定は *EGFR* 遺伝子変異の検出に比べ容易なため、全ての症例で施行可能であり、ゲフィチニブの効果予測する簡便なサロゲートマーカーになりうると考える。