

授与番号	甲第 1882 号
------	-----------

論文内容の要旨

Relationship between trace element in tumor and prognosis in lung cancer patients

(肺癌患者における微量元素と生命予後の関係)

(才川博敬, 長島広相, 長克哉, 千葉亮祐, 世良耕一郎, 重枝弥, 友安信, 出口博之, 高橋史朗, 齊藤元, 菅井有, 前門戸任)

(Medicina 57 巻, 3 号 令和 3 年 2 月掲載)

I. 研究目的

分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発により, 原発性肺癌の治療は発展を遂げているが, 依然として他の悪性腫瘍と比較し生命予後が悪い. 原発性肺癌と腫瘍内微量元素濃度の関連が着目されており, 我々の先行研究では, 肺腺癌患者では非腫瘍患者に比べて Fe, Co, Ni, Cu, Zn, および Br の濃度が有意に高いことを示した. (Chiba R, et al. Lung Cancer Res. 2019;8:S224-S234.) 一方で, 原発性肺癌患者の腫瘍内微量元素濃度と生命予後の関係に着目した報告は数少ない.

本研究では原発性肺癌患者における必須微量元素のうち 8 種 (Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Se, Mo) の腫瘍内濃度を測定し, 生命予後との関係について検討した.

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学附属病院呼吸器外科にて 2013 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までに肺に関する手術を受けた 1167 人の患者のうち, ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE: Formalin fixed paraffin embedded) 材料が利用可能な 149 人の患者を抽出した. 129 人は非小細胞肺癌 (NSCLC: non-small cell lung cancer) 患者であり, 対照群 20 人は気胸などの良性肺疾患の手術を受けた患者だった. 組織内微量元素濃度を粒子線励起 X 線分析 (Particle Induced X-ray Emission: PIXE) を用いて解析し, 対照群の平均微量元素濃度をカットオフ値とし, NSCLC 患者でカットオフ値以上の群を微量元素高値群 (high group), カットオフ値未満の群を微量元素低値群 (low group) と定義した. なお, 必須微量元素のうちヨウ素 (I) は全患者で検出されず, 本研究では除外した. 全生存率 (overall survival: OS) は初診日から死亡日または最終生存確認日とし, 無病生存率 (disease-free survival: DFS) は手術日から肺癌再発, 他の悪性腫瘍の発症日および死亡日のいずれかとした. なおこのデータは, がん登録室の情報および岩手医科大学附属病院電子カルテを用いて追跡した. OS と DFS は Cox 回帰分析で生存期間を分析, Kaplan Meier 法で計算し, Simon-Makuch プロットで共変量 (年齢, 性別, 喫煙歴の有無, 病期, 組織型, EGFR 遺伝子変異の有無) を調整した. また, Co と Cr の腫瘍部分と非腫瘍部分の微量元素濃度について, Spearman の順位相関係数を用いて相関を求めた.

Ⅲ. 研究結果

1. 各共変量で調整した必須微量元素濃度に有意差は認めなかった.
2. Co のみ有意差をもって high group で DFS が良好であった. [HR (95% CI) : 0.352 (0.128 -0.97)]
3. Cr, Mn, Fe, Se, Mo では有意差はないが high group で DFS が良好であった.
4. Cu, Zn では有意差はないが low group で DFS が良好であった.
5. Cr のみ有意差をもって high group で OS が良好であった. [HR (95% CI) : 0.477 (0.246 -0.926)]
6. Co, Mn, Fe, Se, Mo, Cu, Zn では有意差はないが high group で OS が良好であった.
7. 同じサンプル中の腫瘍部分と非腫瘍部分において, Co, Cr 濃度の有意な相関は認めなかった.

Ⅳ. 結 語

原発性肺癌の腫瘍内必須微量元素濃度を測定したところ, Co 高値群で有意に DFS が良好で, Cr 高値群で有意に OS が良好であった. また, Cu, Zn の DFS 以外では, 必須微量元素濃度高値群で予後が良好な傾向であった. これらの結果から, 腫瘍内微量元素濃度と原発性肺癌患者の生命予後に関連があることが示唆され, 今後研究を重ねることで予後予測や治療方針決定に役立つことが期待される.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 前沢 千早 (医歯薬総合研究所：腫瘍生物学研究部門)

副査 講師 長島 広相 (内科学講座：呼吸器内科分野)

副査 准教授 加藤 健一 (放射線医学講座)

生命活動にとって微量元素は不可欠なものであり、酵素活性や生体分子の立体構造維持など多彩な機能を担っている。がん研究領域でも、細胞の増殖/分化や薬物動態との関連が指摘されており、その定量解析は臨床応用への期待も高い。学位申請者は、微量生体組織から元素定量が可能な、粒子線励起 X 線分析 (Particle Induced X-ray Emission: PIXE) を用いて、129 例の非小細胞肺癌 (NSCLC: non-small cell lung cancer) について、8 種 (Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Se, Mo) の必須微量元素濃度を測定した。対照群 (20 例の良性肺疾患) の平均濃度をカットオフ値とした 2 群間の NSCLC の比較では、Co 高値群で有意に無病生存率が良好であり、Cr 高値群では全生存率が良好であった。有意差は無いものの、Cu, Zn 以外の 6 種類の必須微量元素濃度高値群では予後良好な傾向であった。

本論文は、腫瘍内微量元素濃度定量と予後に相関があることを明らかにした研究であり、肺がん患者の予後予測や治療方針決定に役立つことが期待される。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

必須微量元素の生体およびがん細胞に於ける役割、肺がんの治療法に係る事項について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Acute cerebellar ataxia due to Epstein-Barr virus under administration of an immune checkpoint inhibitor
(免疫チェックポイント阻害薬投与中に発症した急性小脳失調の一例) (才川博敬, 他 3 名と共著)
BMJ Case Reports, 12 巻, 12 号 (2019): e231520.
- 2) Pleomorphic carcinoma of the trachea after chemoradiotherapy for laryngeal cancer
(喉頭癌化学放射線療法後に気管多形癌を発症した一例) (才川博敬, 他 3 名と共著)
BMJ Case Reports, 13 巻, 10 号 (2020): e236819.
- 3) Analysis of bevacizumab treatments and metastatic sites of lung cancer
(肺癌患者における転移巣とベバシズマブの使用に関する解析研究) (佐藤英臣, 他 7 名と共著)
Cancer Treatment and Research Communications, 26 巻, 10 号 (2021): e100290.