



Psf3 as a possible biomarker of postoperative chemotherapy for patients with early pulmonary adenocarcinoma

Kimura, Kenji

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7909号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007909>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Psf3 as a possible biomarker of postoperative chemotherapy
for patients with early pulmonary adenocarcinoma

早期肺腺癌患者に対する術後補助化学療法の
バイオマーカーとしての Psf3

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
呼吸器外科学
(指導教員: 真庭 謙昌教授)

木村 賢司

【背景】

肺癌の早期発見の機会は CT 画像診断の進歩により増加している。また最近の研究では、原発性肺癌に対する低線量 CT スクリーニングの有効性が示された。そのため今後早期肺癌の検出率がさらに増加することが予測される。

早期の非小細胞肺癌に対する最も効果的な治療法は手術である。早期肺癌の手術成績は良好だが、一定の割合で術後に再発を認める。日本では、テガフル・ウラシル(UFT)が腫瘍径 2cm 以上の stage I 期に対する術後補助化学療法として使用されている。UFT は病期 I 期の非小細胞患者の術後生存率を改善するが、ほとんどの病期 I 期患者は UFT を使用しなくても再発しない。したがって、手術時に予後不良で UFT の恩恵を受ける可能性のある患者を選別し治療することで、早期肺癌の予後が改善されると我々は考えた。しかし、現時点では早期肺癌の予後を予測する有用なバイオマーカーはない。

Partner of Sld five 3(Psf3)は、DNA 複製に関する高分子タンパク質複合体 Go-Ichi-Ni-San(GINS)の構成タンパクの 1 つである。我々の以前の研究は、Psf3 の発現が肺腺癌における予後指標として働くことを示したが、術後補助療法の有効性との関係は明らかになっていない。本研究では、早期肺腺癌患者の術後の予後指標として Psf3 を遡及的に分析し、さらに Psf3 発現と UFT の有効性との関連性を調べた。

【方法】

2002 年 1 月から 2009 年 12 月までの期間に、兵庫県立がんセンターで外科的完全切除を行った病理病期 I 期の肺腺癌患者 583 人を登録した。術前化学療法および放射線療法を受けた患者は除外した。全患者から組織マイクロアレイを作成し、Psf3 の発現を免疫染色により評価した。組織マイクロアレイサンプル中の癌細胞の 50% 以上が核染色を示した症例を Psf3 高発現、50% 未満である症例を Psf3 低発現と分類した。両群間で臨床病理学的特徴、全生存率(OS)、無再発生存率(RFS)を比較した。さらに、単変

量解析および多変量解析を行い、Psf3 が病期 I 期の予後不良因子となるか、また Psf3 が術後 UFT 使用のバイオマーカーとなりうるか検討した。病期分類は、TNM 分類の第 7 版を使用した。

【結果】

当該期間で病理病期 I 期の原発性肺腺癌患者 583 例の Psf3 発現と臨床病理学的特徴との関係を調べた。免疫染色の結果、Psf3 高発現は 211 例 (36.2%)、Psf3 低発現は 372 例 (63.8%) であった。Psf3 低発現群より Psf3 高発現群のほうが、血管浸潤、リンパ管侵襲、胸膜浸潤および大量喫煙患者の割合が高かった。病期 I 期患者の 5 年 OS は Psf3 高発現群で 76.7%、Psf3 低発現群で 90.9% であった ($P < 0.0001$)。病期 IA 期患者では、Psf3 低発現群よりも Psf3 高発現群で有意に 5 年 OS が低かった (Psf3 高発現群 : 82.8%、Psf3 低発現群 94.5%、 $P < 0.0001$)。病期 IB 期患者では、OS と Psf3 発現との間に関連性はあったが、低発現群と高発現群の間に有意差は認めなかった (Psf3 高発現群 : 68.2%、Psf3 低発現群 : 80.4%、 $P = 0.0876$)。病期 I 期の患者では、5 年 RFS は Psf3 低発現群より Psf3 高発現群で有意に低かった (Psf3 高発現群 : 72.5%、Psf3 低発現群 : 88.7%、 $P < 0.0001$)。同様に、病期 IA 期患者 (Psf3 高発現群 : 79%、Psf3 低発現群 : 93%、 $P < 0.0001$) および病期 IB 期患者 (Psf3 高発現群 : 63.4%、Psf3 低発現群 : 76.3%、 $P < 0.05$) の 5 年 RFS は、Psf3 低発現群よりも Psf3 高発現群で有意に低かった。単変量解析では、性別、高齢、血管浸潤、リンパ管侵襲、胸膜浸潤、Psf3 発現、病理学的 T 因子が予後不良因子であった。多変量解析では、高齢、男性、Psf3 高発現が有意に予後不良の予測因子であった。

次に Psf3 の発現と UFT の有効性との関連性を調べた。病期 I 期の Psf3 高発現群患者のうち、5 年 OS は手術と UFT 治療の両方を受けた群の方が手術単独群よりも有意に高かった (手術+UFT : 91.5%、手術単独 : 70.9%、 $P < 0.0001$)。病期 IA 期 (手術+UFT : 92.7%、手術単独 : 79.8%、 $P < 0.0503$) および病期 IB 期 (手術+UFT : 90.3%、

手術単独 : 56.1%, P < 0.05) の患者でも同様の結果を認めた. 対照的に, 病期 I 期の Psf3 低発現群では, 手術と UFT 治療を受けた患者と手術のみを受けた患者との間で 5 年 OS に差は認めなかった (手術+UFT : 91.2%, 手術単独 : 90.8%, P = 0.873). 病期 IA 期の患者でも Psf3 低発現群では同様に 5 年 OS に差を認めなかった (手術+UFT : 92.9%, 手術単独 : 94.7%, P = 0.924). しかし, 病期 IB 期の Psf3 低発現群では, 術後 UFT を受けた患者の方が 5 年 OS は手術単独群より有意に高かった (手術+UFT:90.0%, 手術単独 : 73.7%, P = 0.0137) .

【考察】

本研究では, Psf3 高発現が病期 I 期肺腺癌患者の予後不良因子であることを示した. さらに術後補助化学療法としての UFT の有効性は, 病期 IA 期の Psf3 高発現群, 病期 IB 期の Psf3 高発現群・低発現群の両方で示したが, 病期 IA 期の Psf3 低発現群では示されなかった.

以前の報告によると, 術後補助療法としての UFT は腫瘍径 2cm 以上の病期 I 期患者に使用できるが, その有効性は 2cm 未満の病期 IA 期患者には報告されていない. 腫瘍径 2 cm 未満の病期 IA 期患者は一定数術後早期に再発する. UFT の術後投与はこれらの患者の予後を改善することができると我々は考えた. T ステージは, 初期肺腺癌の重要な予後因子であるが, 今回多変量解析において Psf3 の表現はより信頼性が高かった. さらに, 病期 IA 期の患者に対する術後 UFT は Psf3 高発現の患者の予後を改善したが, Psf3 低発現の患者にとっての利点はなかった. これら結果は, Psf3 の発現がバイオマーカーとなりうることを示した.

Psf3 は過去の報告により肺癌細胞の DNA 複製において役割を果たし, 肺癌増殖において必須の因子であることが示されている. また UFT においても腫瘍における DNA 合成が活発な患者の予後を改善することが証明されている. Psf3 と DNA 複製および癌増殖の活性との密接な関連性に基づき術後の UFT 投与は Psf3 高発現の患者にとつ

て有効であり，Psf3 は病期 IA 期の術後補助療法としての UFT のバイオマーカーとなりうると考えた。

我々の研究は、単一施設で行われた後方的研究であり、術後 UFT 治療を受けた病期 IA 期患者の数が少なく解釈には注意を要する。また、研究期間が 2002 年 1 月から 2009 年 12 月であったため、腫瘍の浸潤径を正確に測定できなかつたため、本研究では TNM 分類の第 7 版を使用した。今後は Psf3 の発現を含む患者の情報を引き続き集積し、TNM 分類の第 8 版を使用して結果を評価することが必要である。

【結論】

Psf3 の高発現は病期 I 期肺腺癌患者で予後不良因子であった。術後補助療法としての UFT の有効性は、Psf3 発現にかかわらず病期 IB 期の患者、および Psf3 高発現の病期 IA 期の患者に対して示された。本結果は、Psf3 発現が肺腺癌病期 IA 期患者に対する UFT 使用のバイオマーカーになりうることが示唆された。