

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

( 櫻井 麗子 ) 印

(学位論文のタイトル)

Clinical significance of topoisomerase-II expression in patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer treated with amrubicin

(Amrubicin投与非小細胞肺癌症例におけるTopoisomerase-II発現の臨床病理学的意義)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

**【背景】** Amrubicinはtopoisomerase-II阻害薬であり、Topo-II-DNA複合体(cleavable complex)を安定化させ、topoisomerase-IIによって引き起こされた2本鎖DNA切断の再結合を阻害し、細胞増殖抑制作用を示す。日本では非小細胞肺癌患者に対し、3次治療以降の治療レジメンとして使用されている。DNA topoisomeraseはDNAを切断するヌクレアーゼ活性と、再結合させるリガーゼ活性の両方を併せ持った酵素であり、DNAの1本鎖を切断するI型 (Topo-I, Topo-III) と2本鎖を切断するII型 (Topo-II, Topo-IV) に分類され、細胞の増殖に重要な役割を果たす。Topoisomerase-IIは様々な癌種において、抗癌剤治療感受性に対する、また臨床的な治療効果に対する効果予測因子や予後予測因子であると報告されているが、日本人の非小細胞肺癌患者に対する影響は分かっていない。そのため今回の研究において、amrubicinを投与された非小細胞肺癌症例におけるtopoisomerase-II発現の臨床病理学的検討を行った。

**【方法】** 2004年4月から2014年5月までの間、amrubicinを投与された進行非小細胞肺癌症例44例を対象とした。生検または手術検体を用いてtopoisomerase-IIの発現を免疫染色で評価し、その発現レベルを測定した。発現の程度は半定量的スコアを用いて評価し、score1~4を低発現、score5を高発現とした。それぞれの発現と、臨床背景・治療効果・生存との関係を後方視的に検討した。

**【結果】** 登録症例は男性が68%、年齢中央値は67歳 (43-78歳) であり、腺癌が最も多かった (70%)。Topoisomerase-II高発現は44症例中13症例 (30%) に認められた。奏効割合は9.1%であり、topoisomerase-II高発現群では15.4%、topoisomerase-II低発現群では6.5%であり、治療効果とtopoisomerase-II発現との間に相関は認められなかった ( $p = 0.57$ )。無増悪生存期間中央値は1.8ヶ月であり、topoisomerase-II高発現群では1.8ヶ月、低発現群では1.7ヶ月であり有意差はなかった ( $p = 0.63$ )。全生存期間中央値は8.8ヶ月であり、topoisomerase-II高発現群では6.6ヶ月、低発現群では12.7ヶ月であり、有意差が認められた ( $p = 0.02$ )。無増悪生存期間における多変量解析では、amrubicin投与前の治療レジメン数、amrubicinの治療効果が寄与していた。全生存期間における多変量解析では、良好なPSとtopoisomerase-II低発現が生存に寄与していた。

**【考察】** Topoisomerase-II高発現は腫瘍増殖性に関与し、その結果非小細胞肺癌においても予後不良を示すものと考えられた。当研究室では以前、amrubicinを投与された小細胞肺

癌症例において、topoisomerase-II高発現群は低発現群よりも無増悪生存期間、全生存期間の延長を示したと報告しており、今回の結果と異なっていた。肺癌のセルラインにおいて、topoisomerase-II高発現はdoxorubicinやetoposideといったTopo-II阻害薬に対する感受性に関連すると報告されており、また乳癌においてはアンスラサイクリン系抗癌剤をベースにした化学療法の感受性とtopoisomerase-II高発現との間に相関があると報告されている。しかしながら今回の結果からは、非小細胞肺癌においてamrubicinへの治療感受性とtopoisomerase-IIとの間に明らかな相関は認められなかった。非小細胞肺癌では小細胞肺癌と比べてtopoisomerase-IIの発現が低いと報告されており、実際以前の報告と比べ本研究では低発現群が多かった。小細胞肺癌と比べ非小細胞肺癌においてはamrubicinに対する感受性はtopoisomerase-IIにより影響を受けないのかもしれない、それゆえ本研究と以前の報告との相違を来したと考えられた。また他の因子（EGFR遺伝子変異の有無、後治療の差異、Ki-67値）による影響につき検討したが、これらによる影響は認められなかった。

【結論】 amrubicinを投与された非小細胞肺癌症例において、topoisomerase-II低発現群は高発現群よりも有意に全生存期間が延長しており、独立した予後良好因子であると考えられた。amrubicin治療効果とtopoisomerase-II発現との相関は認められず、効果予測因子ではなかったと考えられた。