

論文内容の要旨

The respiratory microbiome associated with chronic obstructive pulmonary disease comorbidity in non-small cell lung cancer

COPD 合併非小細胞肺癌に關与する肺マイクロバイオーーム

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

大学院生 清水理光

Thoracic Cancer 2022; 13(13):1940-1947 掲載

【背景】マイクロバイームは癌や COPD, 気管支喘息などの呼吸器疾患に関連していることが報告されている。近年, 16s リボゾーム RNA 遺伝子解析やメタゲノム解析などの遺伝子解析の進歩により, 下気道のマイクロバイームの検出が可能となった。欧米では, 肺癌組織を用いた, 網羅的解析により, 肺癌に関連している候補となる肺マイクロバイーム細菌叢(Acidovorax 等)が同定されている。

【目的】本邦における肺癌に関連するマイクロバイームを明らかにし, 臨床病理学的因子やその他の遺伝子変異との関連性を検討する。

【方法】肺組織における細菌叢の検出には限界があるため, 解析には droplet digital PCR (ddPCR)を用いた。当院で外科的切除された非小細胞肺癌患者 50 例(腺癌 35 例, 扁平上皮癌 11 例, その他 4 例)の肺癌組織および非癌肺組織から DNA を抽出し, Acidovorax の存在量を測定した。細菌叢のコントロール DNA は RPP30 を使用し, 腫瘍組織の ROC 解析により診断閾値を設定した。臨床病理学因子および EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子, TP53 遺伝子変異との関連性を調べた。

【結果】Acidovorax に対する primer, probe を設計し, Acidovorax 培養から得られた DNA で陽性を, また肺癌細胞株・正常細胞株で陰性を確認した。腫瘍組織および非腫瘍組織における Acidovorax 陽性率は, それぞれ 44% および 26% であった。腫瘍組織における Acidovorax 陽性率は, 特に慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を合併した非扁平上皮癌患者および術後再発患者で有意に高かった ($p < 0.05$)。単変量および多変量解析では, COPD 例のみが Acidovorax の陽性率に直接関与していることが明らかとなった ($p < 0.05$)。さらに, Acidovorax 陽性例は, COPD 合併 (65%) および TP53 遺伝子変異を有する肺癌患者で多い傾向があった。COPD 合併肺がん肺癌患者では, Acidovorax が腫瘍領域と非腫瘍領域の両方に存在する傾向があった。

【考察】肺組織における細菌属のほとんどは, これまで従来の PCR を使用して検出することはできない。これは細菌叢のレベルが臨床検体で低いことを示唆している。そのため, 従来の PCR よりも感度が高い ddPCR を使用して, マイクロバイームを測定した。Acidovorax の存在は術後再発と関連しており, 肺癌術後再発のリスク因子と考えられた。また COPD 合併肺癌においても Acidovorax の存在は有意に高く, COPD 合併肺癌における癌化・進行に関連している可能性が示唆された。

【結論】本研究において, COPD 合併肺癌に関連する新規のマイクロバイームが同定された。Acidovorax は肺癌のスクリーニングの有用なバイオマーカーになり得る。