

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）		氏名	中尾 聡志
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当			
論文題目 Serum high-mobility group box 1 as a predictive marker for cytotoxic chemotherapy-induced lung injury in patients with lung cancer and interstitial lung disease (間質性肺疾患合併肺癌患者における細胞障害性抗癌剤による薬剤性肺障害の予測マーカーとしての HMGB1 の有用性)				
論文審査担当者				
主査	教授	岡田 守人	印	
審査委員	教授	志馬 伸朗		
審査委員	講師	木村 智樹		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>癌患者において、化学療法に伴う薬剤性肺障害は致死的な合併症である。特に間質性肺疾患(interstitial lung disease; ILD)を有する患者では化学療法に伴う薬剤性肺障害が発症しやすいことが知られている。例えば、ILD 合併肺癌において、細胞障害性抗癌剤による薬剤性肺障害の発症率は 13.3~34.9%と高く、予後の悪化に直結する有害事象である。しかし、薬剤性肺障害の病態生理や発症予測に有用な血液バイオマーカーは明らかになっていない。</p> <p>High-mobility group box 1 (HMGB1)は、全ての細胞に存在する核内蛋白であり、遺伝子の転写制御および DNA の修復などの役割を担っている。一方で、細胞障害やストレス環境下で細胞外へ分泌され、Damage associated molecular patterns (DAMPs) の 1 つとしても認識されている。</p> <p>HMGB1 は、肺で生理的に高発現している the receptor for advanced glycation end-product (RAGE) などの膜結合型受容体と反応することで、炎症性シグナルを惹起し、腫瘍形成のみならず、肺の線維化や急性肺傷害の病態形成との関連が報告されている。例えば、肺癌患者においては腫瘍に HMGB1 が高発現し、血中 HMGB1 値は腫瘍のサイズの増大に伴って上昇する。また、ILD の中でも最も予後不良な特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)患者においては、健常人と比較して血清 HMGB1 値が上昇しており、血清 HMGB1 値が上昇している IPF 患者は急性増悪を早期に発症することが示されている。以上より、本研究では、ILD 合併肺癌において肺癌と ILD が互いに HMGB1 を上昇させ、過剰な炎症を惹起することで肺障害を起こすと仮説を立て、HMGB1 が ILD 合併肺癌における細胞障害性抗癌剤による薬剤性肺障害の発症予測マーカーになりえるか検討することとした。</p> <p>本研究では、2003 年 10 月から 2018 年 12 月までの期間に広島大学病院で診断され治療を受けた初回治療前の血清サンプルを有する進行肺癌患者 743 例のうち、ILD を有した 144 例から根治的放射線照射やドライバー遺伝子陽性例などを除き、細胞障害性抗癌剤で治療を受けた 83 例の ILD 合併肺癌を対象とした。また、83 例の ILD 非合併患者と 83 例の健常者も解析に含めた。なお、ILD 非合併患者は ILD 合併肺癌患者と背景因子を揃えるように抽出した。まず、健常群・ILD 非合併肺癌群・ILD 合併肺癌群の血清検体を用いて HMGB1 を測定し、3 群間で比較した。次に、腫瘍量や ILD の存在が HMGB1 に与える影響を検証し、さらに血清 HMGB1 と治療開始 1 年以内の薬剤性肺障害の発症までの期間との関連について解析した。</p> <p>ILD 合併肺癌患者 83 例中、25 例が 1 年以内に細胞障害性抗癌剤に起因する薬剤性肺障害を発症していた。血清 HMGB1 値は、健常群より ILD 非合併肺癌群で有意に高く、さらに ILD 合併肺癌群では健常群・ILD 非合併肺癌群より有意に高かった。また、重回帰分析では血清 HMGB1 の上昇は、高腫瘍量や ILD の存在と独立した正の相関を示した。コックス比例ハザードモデルにおいては、単変量解析では、高腫瘍量、血清 HMGB1 高値が薬剤性肺障害の発症と関連し、多変量解析では、血清 HMGB1 高値のみが独立した薬剤性肺障害の発症予測因子であることが示された。</p>				

これらの結果から、血中 HMGB1 値は ILD 合併肺癌患者における細胞障害性抗癌剤に起因する薬剤性肺障害の発症に重要な役割を担っていると考えられ、腫瘍性の HMGB1 の上昇は肺癌自体の病勢悪化だけでなく、背景肺における炎症を惹起することで、肺傷害の発症にも関与している可能性がある。さらに、肺癌患者に細胞障害性抗癌剤を投与すると治療前と比較して治療後に血清 HMGB1 値が上昇することが報告されていることも加味すると、化学療法によって HMGB1 の発現が上昇した際に、特にベースラインの HMGB1 が高い患者で炎症性シグナルの増強に起因する肺傷害が起きやすい可能性がある。

また、HMGB1 の受容体である RAGE の可溶性アイソフォームとして soluble RAGE (sRAGE) が知られている。sRAGE は HMGB1 に対してデコイ受容体として働き抗炎症作用を持つ。本研究では血清 sRAGE も測定し、HMGB1 とともに解析した。血清 HMGB1 が高値の患者においては血清 sRAGE が豊富に存在すると細胞障害性抗癌剤に起因する薬剤性肺障害の発症率が低下していた。この結果は、HMGB1 の上昇による炎症性シグナルの増強が、高レベルの sRAGE によって抑制されることで肺傷害の発症率が低下した可能性を示唆している。つまり、HMGB1 が ILD 合併肺癌患者の化学療法に伴う薬剤性肺障害の病因に関与しているという仮説を支持する結果であった。

本研究では、ILD 合併肺癌患者において、高腫瘍量と ILD の存在は血清 HMGB1 値を上昇させ、その変化は化学療法に起因する薬剤性肺障害の発症と独立した関連があることを明らかにした。また、血清 HMGB1 は、ILD 合併肺癌患者における化学療法に起因する薬剤性肺障害の発症を予測するための有望なバイオマーカーになりえ、HMGB1 によって増強される炎症性シグナル伝達経路は、治療介入の標的となる可能性があることを示した。これまで癌化学療法による薬剤性肺障害の発症機序は明らかにされておらず、それゆえ、その発症予測を可能とする血液バイオマーカーの報告もなかった。本研究はこの重篤な合併症の発症を予測するバイオマーカーを初めて報告し、その病態の解明にも寄与したという点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が中尾聡志に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。