

令和 4 年 9 月

# 松居真司 学位論文審査要旨

主 査 山 崎 章  
副主査 梅 北 善 久  
同 中 村 廣 繁

## 主論文

High mRNA expression of POU2F3 in small cell lung cancer cell lines predicts the effect of lurbinectedin

(小細胞肺癌細胞株におけるPOU2F3のmRNA高発現はルルビネクテジンの効果を予測する)

(著者：松居真司、春木朋広、大島祐貴、城所嘉輝、坂部友彦、梅北善久、中村廣繁)

令和4年 Thoracic Cancer 13巻 1184頁～1192頁

## 参考論文

1. Prognostic impact of surgical treatment for high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: a multi-institutional retrospective study

(高悪性度肺神経内分泌癌に対する外科的治療の予後への影響：多施設共同後ろ向き研究)

(著者：春木朋広、松居真司、大島祐貴、前田啓之、吹野俊介、万木洋平、荒木邦夫、梅北善久、中村廣繁)

令和4年 Journal of Thoracic Disease 14巻 1070頁～1078頁

# 学位論文要旨

High mRNA expression of POU2F3 in small cell lung cancer cell lines predicts the effect of lurbinectedin

(小細胞肺癌細胞株におけるPOU2F3のmRNA高発現はルルビネクテジンの効果を予測する)

小細胞肺癌は予後不良の進行性疾患である。非小細胞肺癌は個別化治療が進み劇的に治療成績が改善している一方で、小細胞肺癌は過去30年以上に渡って単一疾患として扱われ同様の薬物療法が行なわれてきた。しかしながら、ここ数年で包括的な遺伝子解析、遺伝子改変マウスモデル、患者腫瘍組織移植モデルの確立により小細胞肺癌の腫瘍内不均一性について多くのことが分かってきた。近年ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1といった転写因子発現に基づく小細胞肺癌の分類が提唱され、それらに応じた個別化治療が期待されている。一方でこれら転写因子発現に応じた治療方針は定まっていない。本研究ではこれら転写因子発現と既存治療薬ならびに新規治療薬ルルビネクテジンの相関関係について解析し、薬剤効果バイオマーカーを探索することで、小細胞肺癌における個別化治療を推進することを目的とする。

## 方法

8つの小細胞肺癌細胞株を用いてASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1についてqRT-PCR法でmRNA発現、ウェスタンブロット法でタンパク質発現を評価した。更にそれぞれの細胞株にシスプラチン、エトポシド、ルルビネクテジンを投与し、WST-8法による薬剤感受性試験を行った。Spearman の順位相関係数を用いて、細胞株のmRNA発現と薬剤感受性の相関を求めた。また、2005年1月から2019年12月までに鳥取大学医学部附属病院と関連4施設で手術を行った59例の小細胞肺癌を含む105例の肺高悪性度神経内分泌癌切除症例を対象に免疫組織化学染色を行い、ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1発現が臨床検体で評価可能か検証した。先行研究に従って、染色強度と陽性細胞割合を乗算したHスコアを各標本で算出した。臨床病理学的因子に関して、カイ二乗検定、Kruskal-Wallis検定、Welchのt検定で群間比較を行った。

## 結果

mRNA発現とタンパク質発現の解析結果に基づき、8つの細胞株をASCL1、NEUROD1、

POU2F3、YAP1サブタイプに分類した。細胞株のサブタイプ分類とシスプラチン、エトポシド、ルルビネクテジンの薬剤感受性に相関は見られなかった。各転写因子のmRNA発現と薬剤感受性を比較すると、POU2F3のmRNA発現とルルビネクテジンのIC50に相関関係が認められた( $\rho=-0.9286$ ,  $p=0.0022$ )。切除組織を用いた免疫組織化学染色の結果からサブタイプ分類を行ったところ、ASCL1:61%、NEUROD1:15%、POU2F3:14%、YAP1:5%、全て陰性:5%と分類された。サブタイプ分類と臨床病理学的因子に関連は認められなかった。

## 考 察

単一群非盲検第II相バスケット試験の良好な結果を受け、再発SCLC患者に対する二次治療として2020年にルルビネクテジンが米国食品医薬品局に承認された。この第II相試験において白金製剤感受性を有する患者でルルビネクテジンの奏効率が高いと報告されたが、その他の薬剤効果バイオマーカーは明らかではなかった。本研究の結果、POU2F3のmRNA発現とルルビネクテジンの効果に相関関係があることが示唆された。

POU2F3は気道上皮の化学感覚細胞であるタフト細胞に発現し、いくつかの小細胞肺癌細胞株にとって必須であることが示されてきた。本研究結果から示唆されるようにルルビネクテジンがPOU2F3高発現腫瘍に有効であれば、小細胞肺癌の個別化治療にとって大きな一歩となる。ルルビネクテジンは免疫チェックポイント阻害剤との相乗効果も報告されており、併用での臨床応用も期待される。

肺高悪性度神経内分泌癌切除標本を用いた検証研究では、臨床的にも小細胞肺癌のサブタイプ分類が可能であることが確認された。また大細胞神経内分泌癌も同様にサブタイプ分類が可能であることも注目すべき点である。今回の知見に基づき、ルルビネクテジンが小細胞肺癌の14%を占めるPOU2F3サブタイプに高い効果が望めるか今後の検討が望まれる。

## 結 論

POU2F3高発現の小細胞肺癌細胞株にはルルビネクテジンが有効であった。小細胞肺癌切除症例の14%はPOU2F3サブタイプであった。