

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Biomarkers for anti-vascular endothelial growth factor drugs

血管新生阻害薬のバイオマーカー探索

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野
大学院生 栗山翔

Oncology Letters, volume 24, number 6, November 7, 2022 掲載
DOI 10.3892/ol.2022.13583

現在、切除不能進行再発大腸癌に対し Vascular Endothelial Growth Factor (以下 VEGF) 経路を遮断する 3 種類の血管新生阻害薬 (bevacizumab、ramucirumab、aflibercept) が使用可能である。血管新生阻害薬のバイオマーカーとして VEGF-A、VEGF-D、Placental Growth Factor (以下 PlGF) が有用である可能性が報告されているが、確立したエビデンスは認めない。また、別の経路で血管新生に関与し癌の進展、浸潤などに関与する Plasminogen Activator Inhibitor-1 (以下 PAI-1) に関する報告はなく、薬物療法中のこれら 4 種類の血管新生因子の経時的変化も明らかではない。本研究では各血管新生阻害薬投与時に血管新生因子がどのように変化するかを明らかにし、血管新生因子が各薬剤の治療効果に与える影響を後方視的に検討した。

2015 年 5 月から 2021 年 6 月に日本医科大学付属病院で切除不能進行再発大腸癌に対して血管新生阻害薬を併用した化学療法を施行した症例を対象とした。一次化学療法の患者群をコホート 1、二次化学療法の患者群をコホート 2 とし、治療開始時から 1 ヶ月毎の血漿の VEGF-A、VEGF-D、PlGF、PAI-1 の濃度を Enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) 法で測定した。また、各コホートの治療開始時の血管新生因子濃度中央値で 2 群に分け、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) に関して検討した。

コホート 1 の対象は 31 例で、全例 bevacizumab が投与されていた。VEGF-A と PlGF は bevacizumab 投与 3 ヶ月目までに有意な濃度の上昇を認めたが ($p < 0.005$, $p < 0.005$)、VEGF-D、PAI-1 濃度には影響しなかった。治療開始時の VEGF-A 濃度を 4 群に分け、化学療法の最良効果判定に関して検討したが、低値群、高値群では SD、PD が多かった。治療開始時の血管新生因子と予後の関係の検討では、VEGF-A、PlGF 低値群では有意に OS が不良 ($p = 0.05$, $p = 0.036$) であった。また PAI-1 低値群では OS は不良な傾向 ($p = 0.057$) にあり、PFS は有意に不良 ($p < 0.005$) であった。

コホート2の対象は40例で bevacizumab 投与例が8例、ramucirumab 投与例が18例、aflibercept 投与例が14例であった。一次化学療法で bevacizumab を投与されていた場合、二次化学療法開始時の VEGF-A、PIGF 濃度は bevacizumab 非投与群に比べ有意に高値を示した。投与中の経時的変化は ramucirumab 投与中に VEGF-D 濃度が上昇し、aflibercept 投与中に PIGF が増加していた。コホート2全体では PAI-1 低値群で OS が有意に不良であった ($p=0.017$)。薬剤別では ramucirumab 投与群において VEGF-D 低値群で OS、PFS 共に不良であり、aflibercept 投与群では VEGF-D 低値群で OS、PFS 共に不良であったが、PIGF は予後に影響しなかった。

本研究では、三つの重要な点を明らかにした。第一に、bevacizumab 投与例では VEGF-A と PIGF 濃度が投与開始早期に上昇し維持され、高すぎる濃度は耐性の原因となる可能性がある。第二に、血管新生阻害薬は一次および二次化学療法開始時の PAI-1 高値群に対してより効果的である可能性がある。第三に、ramucirumab は VEGF-D 高値例に対する予後改善効果が乏しく、aflibercept は VEGF-D 高値例に対して治療効果が高かったため、VEGF-D は二次化学療法における薬剤選択のための有用なバイオマーカーである可能性がある。

二次審査において、切除不能進行再発大腸癌に対する実臨床での治療方針や血管新生阻害薬のバイオマーカーの臨床的意義について等の質問があったが、何れの質問に対しても簡潔明瞭的確に回答された。血管新生阻害薬は大腸癌に対する化学療法における key drug の一つであるが、効果予測や耐性化に関する確固たるエビデンスは存在しない。今後も症例を蓄積し、各血管新生因子の測定が臨床応用されるように研究を続けていくとの事であった。

本研究は、各血管新生因子が効果予測だけでなく、耐性化の予測、薬剤の使い分けのバイオマーカーとなりうる事を証明した重要な研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。