

氏名・(本籍)	須藤和久(秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第974号
学位授与の日付	平成30年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Association Between Endothelial Progenitor Cells and Treatment Response in Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated with Bevacizumab (非扁平非小細胞肺癌に対する bevacizumab 併用化学療法における、血管内皮前駆細胞と治療効果の関連)
論文審査委員	(主査) 教授 柴田 浩行 (副査) 教授 南谷 佳弘      教授 後藤 明輝

## 学位論文内容要旨

## 研 究 方 法

Association Between Endothelial Progenitor Cells and Treatment Response in Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated with Bevacizumab  
(非扁平非小細胞肺癌に対する bevacizumab 併用化学療法における、血管内皮前駆細胞と治療効果の関連)

申請者氏名 須藤 和久

## 研 究 目 的

非扁平非小細胞肺癌は肺癌全体の約 80%を占め、腫瘍血管新生阻害薬 bevacizumab の使用は標準的治療のひとつと位置づけられている。bevacizumab は vascular endothelial growth factor (VEGF) を標的とした抗ヒト化モノクローナル抗体であり、非扁平非小細胞肺癌において従来の化学療法に bevacizumab を組み合わせることによって奏効率や無増悪生存期間が改善した。そのメカニズムとして bevacizumab が未熟な腫瘍血管新生を阻害し、腫瘍への抗癌剤の到達率を改善させることで抗腫瘍効果が得られることが知られている。しかし bevacizumab はときに消化管出血などの重大な副作用を起こす場合があり、また bevacizumab の使用による医療費の増大も懸念される。そして、どのような症例で bevacizumab により化学療法の治療効果があるのかは明らかになっていない。

血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell, EPC)は骨髄より産生され、血管新生の際に血管内皮へと分化する細胞である。悪性腫瘍においても腫瘍細胞自身から産生された VEGF や platelet-derived growth factor (PDGF)、interleukin (IL) -8、IL-10 などのサイトカインによって EPC は血液中に動員され腫瘍血管新生が起こるため、EPC は腫瘍血管新生のバイオマーカーであると考えられている。我々は先行研究で、非小細胞肺癌患者で末梢血液中の EPC が増加すること、末梢血液中の EPC が多いことで化学療法の治療効果が低下することを明らかにした。その一方で、bevacizumab 併用化学療法では EPC の多少にかかわらず治療効果に差はなかったとの報告もある。これらから、より末梢血液中の EPC が多い患者で、bevacizumab により化学療法の治療効果がより上乘せされると仮説を立てた。

我々は非扁平非小細胞肺癌における bevacizumab 併用化学療法において、末梢血液中の EPC が多いことでより治療効果が上乘せされるのか、また EPC 数が bevacizumab の使用の有効性を予測するバイオマーカーとなり得るかを検討した。

2012年から2015年の間に当院で非扁平非小細胞肺癌と診断された、手術不能な stageⅢA、ⅢB または stageⅣの未治療患者を対象とした。carboplatin と paclitaxel と bevacizumab の3剤併用化学療法もしくは、carboplatin と paclitaxel の2剤併用化学療法を施行した。脳転移がある患者、気管内に病変がある患者、大血管浸潤がある患者等は bevacizumab の併用は行わなかった。EPC を CD34 陽性かつ VEGFR-2 陽性と定義し、フローサイトメトリーを用いて、治療開始前に末梢血中の EPC 数を測定した。1000/ml をカットオフ値とし EPC 数の高値群と低値群の2群に分け、各群で bevacizumab 併用患者と非併用患者とを比較し、腫瘍縮小率、無増悪生存期間、奏効率、病勢コントロール率を評価した。また、VEGF-A、IL-8、IL-10、PDGF-BB の血中濃度と、EPC 数および治療効果との相関も評価した。

## 研 究 成 績

計 25 人の患者が研究に組み込まれた。EPC 数高値群 12 人、EPC 数低値群 13 人で患者背景に有意な差はなかった。EPC 数低値群では、bevacizumab 併用患者と非併用患者の比較で腫瘍縮小率、無増悪生存期間、奏効率、病勢コントロール率に有意な差は認めなかった。しかし、EPC 数高値群では bevacizumab 併用患者の方が非併用患者に比べて、腫瘍縮小率は有意に高く ( $p<0.001$ )、無増悪生存期間は有意に長く ( $p<0.001$ )、奏効率は有意に高かった ( $p=0.010$ )。両群で VEGF-A、IL-8、IL-10、PDGF-BB の血中濃度と EPC 数および治療効果との相関は認めなかった。

## 結 論

非扁平非小細胞肺癌において、治療前の末梢血液中の EPC 数は bevacizumab 併用の上乘せ効果と関連し、同剤の有効性を予測するバイオマーカーとなる可能性がある。

# 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 柴田浩行

申請者： 須藤和久

論文題名： 英文 Association between endothelial progenitor cells and treatment response in non-squamous non-small cell lung cancer treated with bevacizumab  
(和訳) (非扁平非小細胞肺癌に対する併用化学療法における、血管内皮前駆細胞と治療効果の関連)

## 要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、非扁平非小細胞肺癌（NSqNSCLC）に対する血管新生阻害剤 bevacizumab の治療効果と血液中の血管内皮前駆細胞（EPC）との関連を調べたものである。bevacizumab は進行切除不能非扁平非小細胞肺癌に対する標準的な治療薬として殺細胞性抗がん剤と併用、さらに併用終了後も単独で使用される。bevacizumab についてはバイオマーカーとして確立されたものがなく、様々なバイオマーカー探索がなされている。本研究では25症例のNSqNSCLCをレトロスペクティブに調査し、EPCの多い群と少ない群に分けて抗がん剤の治療効果を調べた。EPCの多い群では腫瘍縮小率、奏効率、そして無増悪生存期間が、それぞれ bevacizumab 併用化学療法群で、bevacizumab 非併用化学療法群よりも有意に良好であった（ $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ）。しかし、EPCの少ない群では、これらは bevacizumab 併用化学療法群と bevacizumab 非併用化学療法群との間で有意な差はなかった。以上から、EPCはNSqNSCLCに対し、bevacizumab 併用の治療効果のバイオマーカーとなることが示唆された。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

### 1) 斬新さ

がんの薬物療法において数多くの分子標的薬が導入され、治療効果を上げている。これら

の多くは、がん細胞自身やその存在する微小環境において標的分子の発現の有無などを調べ、これらを、治療効果を予測するバイオマーカーとして用いることで分子標的療法の効果を向上させることに用いる。しかし、腫瘍血管新生阻害療法においては有効なバイオマーカーが見出されていなかった。本研究はNSqNSCLCにおける薬物療法において bevacizumab を用いることの適否を予測し得るバイオマーカーとして EPC を測定する臨床的重要性を示した点で斬新性があると判断される。

### 2) 重要性

前記の EPC の測定方法は患者の末梢血を採取し、フローサイトメーターを用いることで実施可能である。簡便な方法で、再現性も高い。また、特殊な装置や抗体を必要としないことから臨床的応用も高いと思われる。この方法はNSqNSCLCだけでなく、bevacizumab を使用する他の癌腫、例えば大腸癌、腎癌、卵巣癌などの bevacizumab を併用するケースにおいても有用な方法になるとと思われる。また、bevacizumab 以外の腫瘍血管新生阻害剤である Ramucirumab や Afibercept などのケースにおいても応用可能であると思われる。このように幅広い応用性を有する点にも本研究の重要性が存在する。

### 3) 研究方法の正確性

本研究では25症例の臨床サンプルを解析している。研究の開始に際して秋田大学の研究倫理委員会に研究計画を提出し、審査承認を得ている。また、すべての研究参加者の同意を取得している。EPCの測定はフローサイトメーターを用いてCD34陽性、かつVEGFR2陽性のダブルポジティブな細胞をカウントし、高レベルのEPC数の判定は先行研究に準じて行われた。また、EPCの他にもVEGF-AやIL-8などの他のバイオマーカーも検討している。さらに実験データは統計学的に正しく処理されるなど、本研究は正確に行われたと評価される。

### 4) 表現の明瞭さ

本論文は論旨に矛盾や錯誤、また結果解釈の誇張はなく、データに沿って明瞭に記載されている。本論文はAnticancer Research誌に2017年8月に受理されるなど外部査読においても十分な評価を得ている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。