

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09479

研究課題名(和文) 超音波内視鏡下生検検体を用いた膵癌に対する個別化治療の開発

研究課題名(英文) Development of precision medicine for pancreatic ductal adenocarcinoma by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimen

研究代表者

内藤 格 (Naitoh, Itaru)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：30527750

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：GnP療法あるいはFFX療法が施行された膵癌のEUS-FNA検体を用いてTUBB3染色を施行し、TUBB3の腫瘍内発現とGnP療法やFFX療法の治療効果予測因子を明らかにするため、両化学療法施行症例におけるTUBB3の発現と治療効果、病勢制御率、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)との関連性につき検討を行った。GnP療法施行例では、TUBB3の発現と、PFSやOSの間に有意な関連性を認めた。一方で、FFX療法施行例ではTUBB3の発現とこれらの因子との間に関連性は見られなかった。EUS-FNA検体によるTUBB3の腫瘍内発現は、GnP療法における効果予測因子になり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除不能膵癌に対する一次化学療法としてはGnP療法とFFX療法が第一選択になっているが、両者の選択基準は明らかとなっておらず、化学療法の効果予測因子の確立が急務である。今回、超音波内視鏡下生検(EUS-FNA)検体を用いたTUBB3の腫瘍内発現が、GnP療法における効果予測因子になり得る可能性が示唆された。この結果は、切除不能膵癌に対する化学療法を選択する際の重要な基準になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We retrospectively reviewed patients with PDAC who received GnP or FFX as first-line chemotherapy and examined immunohistochemically the TUBB3 expression in specimens obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. We evaluated the association between TUBB3 and various outcomes (response rate (RR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)) in GnP group and FFX group. High TUBB3 expression was associated with a significantly lower DCR and shorter PFS, and multivariate analysis revealed that TUBB3 expression was an independent variable for PFS in the GnP group. On the contrary, TUBB3 expression was not correlated with PFS or OS in FFX group. TUBB3 might be a predictive factor for the response of GnP, but not a prognostic factor for OS, helping the selection of an optimized first-line chemotherapy regimen for unresectable PDAC.

研究分野：消化器内科

キーワード：膵癌 化学療法 超音波内視鏡下生検 GnP療法 FOLFORINOX療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

切除不能膵癌に対する一次化学療法としては、GnP 療法と FFX 療法が第一選択とされているが、両化学療法の効果予測因子は明らかとなっておらず、両者の選択基準ははまだ存在しない。一方、肺癌において、癌細胞内 class - tubulin (TUBB3) がパクリタキセルを阻害するとの報告がなされおり、TUBB3 は非小細胞肺癌における PTX 療法の治療効果予測因子と考えられている。

GnP 療法にはパクリタキセルが使用されることから、超音波内視鏡下生検法(EUS-FNA)により得られた病理検体に対して TUBB3 免疫染色を行い、TUBB3 が GnP 療法における治療予測因子として使用できないかという着想に至った。GnP 療法の治療効果予測因子が明らかになれば、切除不能膵癌に対する化学療法の選択基準として有用であり、膵癌の個別化治療の開発、治療成績の向上に繋がると考えた。

2. 研究の目的

EUS-FNA により得られた病理検体に対して TUBB3 免疫染色を行い、TUBB3 の腫瘍内発現と GnP 療法の治療効果との関連性につき検討し、GnP 療法における治療効果予測因子としての有用性を明らかにすること。

3. 研究の方法

【研究 1】

当院及び関連施設において、EUS-FNA を施行した切除不能膵癌 75 例を対象とし、EUS-FNA より得られた検体を用いて TUBB3 の免疫染色を行い、TUBB3 の腫瘍内発現を評価した。染色強度を 4 段階 (0: 陰性, 1; 弱陽性, 2; 中等度陽性, 3; 強陽性) に分類し、陽性細胞の割合と組み合わせることで、TUBB3 陰性もしくは陽性に分類した。TUBB3 の発現と GnP 療法の治療効果や無増悪生存期間(PFS)との関連性につき後ろ向きに検討した。

【研究 2】

当院及び関連施設において、EUS-FNA を施行した切除不能膵癌 111 例のうち First Line として GnP 療法を施行した 78 例と FFX 療法を施行した 33 例を対象とした。EUS-FNA で得られた検体を用いて TUBB3 の免疫染色を行い、染色強度と陽性細胞の割合とを組み合わせることで腫瘍内発現を評価した。TUBB3 低発現群及び高発現群の 2 群に分類し、TUBB3 の発現と GnP 療法及び FFX 療法における奏効率(RR)、病勢制御率(DCR)、PFS 及び全生存期間(OS)との関連性につき後ろ向きに検討した。

4. 研究成果

【研究 1】

GnP 療法施行症例にて、化学療法の効果判定や TUBB3 の免疫染色が評価可能であった 67 例中、TUBB3 の発現陰性 14 例(21%)、陽性 53 例(79%)であった。

病勢制御率(DCR)は、TUBB3 陰性群において有意に高値であった(100% vs. 64.2%; p=0.008)。

PFS は TUBB3 陰性群において有意に延長した(7.1 ヶ月 vs. 3.7 ヶ月; log rank test, p=0.036) (図 1)。

PFS における多変量解析では、全身状態の指標である performance status と TUBB3 発現 (hazard ratio, 2.41; p=0.026)が独立した関連因子であった(表 1)。

図1 PFS

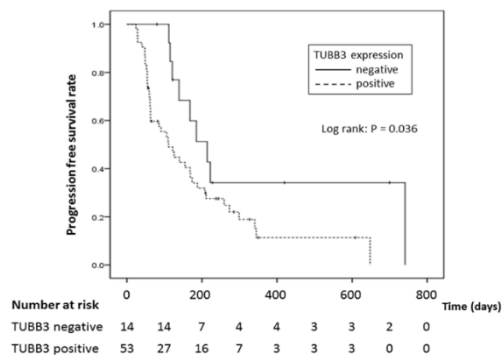


表1 PFSにおける単変量・多変量解析

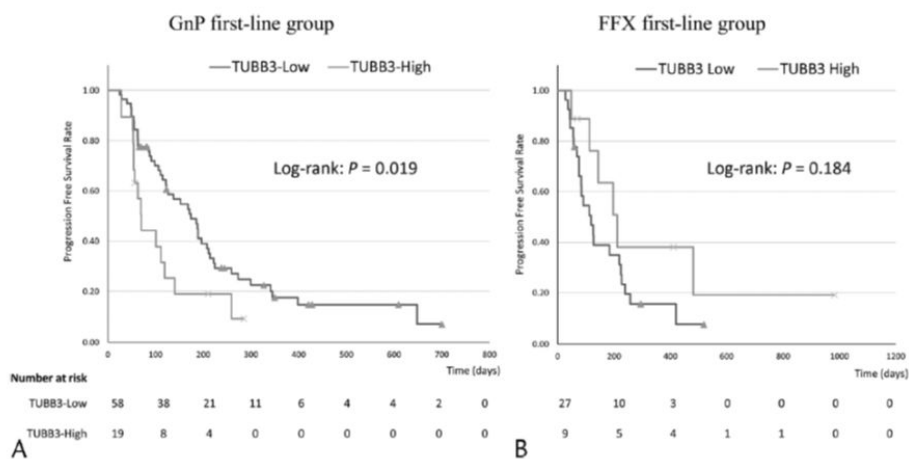
Predictor	Category	Number	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age	<70	35	1			
	≥70	32	1.037 (0.594-1.810)	0.898		
Sex	Male	41	1			
	Female	26	0.942 (0.532-1.671)	0.839		
ECOG PS	0	39	1		1	
	≥1	28	2.041 (1.153-3.613)	0.014*	2.203 (1.230-3.944)	0.008**
Tumor size	<30	26	1			
	≥30	41	0.924 (0.524-1.629)	0.924		
Tumor location	Head	33	1			
	Body/tail	34	1.145 (0.651-2.013)	0.639		
M stage	M0	14	1			
	M1	53	1.048 (0.508-2.161)	0.899		
TUBB3 expression	Negative	14	1		1	
	Positive	53	2.210 (1.029-4.747)	0.042*	2.412 (1.111-5.235)	0.026*

*, p<0.05; **, p<0.01

【研究2】

GnP 療法施行 78 症例にて、TUBB3 低発現 58 例(74.4%)、高発現 20 例(25.6%)であった。
 GnP 療法症例では、RR に差は認めないものの、DCR は TUBB3 低発現群において有意に高率であった(79% vs. 47%; $p=0.017$)。
 GnP 療法症例では、PFS や OS も TUBB3 低発現群において有意に延長した(log rank test, $p=0.019$, $p<0.001$) (図 2A)。
 GnP 療法施行 33 例にて、TUBB3 低発現 27 例(75.0%)、高発現 9 例(25.0%)であった。
 FFX 療法施行では、RR,DCR,PFS,OS いずれの項目においても TUBB3 低発現群、高発現群の間で、差を認めなかった(図 2B)。

図2 PFS



【結論】

切除不能膵癌における EUS-FNA 検体を用いた TUBB3 の腫瘍内発現は、FFX 療法の治療効果との関連は認めず、GnP 療法における治療効果予測因子として有用であり、今後の切除不能膵癌に対する化学療法の選択基準における一助となり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Itaru Naitoh, Takahiro Nakazawa	4. 巻 16
2. 論文標題 Classification and Diagnostic Criteria for IgG4-Related Sclerosing Cholangitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut Liver	6. 最初と最後の頁 28-36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5009/gnl210116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Itaru Naitoh, Takahiro Nakazawa	4. 巻 48
2. 論文標題 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and intraductal ultrasonography in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Med Ultrason	6. 最初と最後の頁 573-580
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-021-01114-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu S, Naitoh I, Okumura F, Hirano A, Miyabe K, Nishi Y, Takada H, Haneda K, Anbe K, Yoshida M, Kondo H, Sano H, Hayashi K, Kataoka H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 One-step versus two-step distal self-expandable metal stent placement: A multicenter prospective randomized trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jgh.15393.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mori T, Kondo H, Naitoh I, Koyama T, Takenaka Y, Komai H, Araki S, Kitagawa M, Nishigaki N, Tanaka Y, Itoh K, Hasegawa C, Kawai T, Hayashi K.	4. 巻 58
2. 論文標題 Endoscopic Ultrasonography-guided Fine-needle Aspiration Revealed Metastasis-induced Acute Pancreatitis in a Patient with Adrenocortical Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2645-2649.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2450-18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida M, Naitoh I, Hayashi K, Jinno N, Natsume M, Hori Y, Kato A, Kachi K, Asano G, Matsuo Y, Takahashi S, Kataoka H.	4. 巻 59
2. 論文標題 Metachronous Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Adjacent Serous Cystadenoma that Was Preoperatively Diagnosed by EUS-FNA: A Case Report and Review of the Literature.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 649-656.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3912-19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato A, Naiki-Ito A, Naitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, Shimizu S, Nishi Y, Okumura F, Tadahisa I, Takada H, Kondo H, Yoshida M, Takahashi S, Joh T.	4. 巻 74
2. 論文標題 The absence of class III α -tubulin is predictive of a favorable response to nab-paclitaxel and gemcitabine in patients with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Pathol	6. 最初と最後の頁 92-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.01.009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato A, Naitoh I, Naiki-Ito A, Hayashi K, Okumura F, Fujita Y, Sano H, Nishi Y, Miyabe K, Inoue T, Hirano A, Takada H, Yoshida M, Hori Y, Natsume M, Kato H, Takahashi S, Kataoka H.	4. 巻 51
2. 論文標題 Class III α -Tubulin Expression Is of Value in Selecting nab -Paclitaxel and Gemcitabine as First-Line Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 372-379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000002032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato A, Kato H, Naitoh I, Hayashi K, Yoshida M, Hori Y, Kachi K, Asano G, Sahashi H, Toyohara T, Kuno K, Kito Y, Takahashi S, Kataoka H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Use of Endoscopic Scraper and Cell Block Technique as a Replacement for Conventional Brush for Diagnosing Malignant Biliary Strictures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 4147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14174147.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida M, Yukawa H, Hayashi K, Naitoh I, Miyabe K, Hori Y, Natsume M, Jinno N, Kato A, Kachi K, Asano G, Sahashi H, Toyohara T, Kuno K, Kito Y, Kondo H, Hirano A, Okumura F, Anbe K, Baba Y, Kataoka H, Tanaka Y.	4. 巻 114
2. 論文標題 Clinical impact of bile-derived exosomal microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for biliary tract cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 295-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15597.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 加藤晃久, 内藤格, 林香月, 吉田道弘, 堀寧, 夏目まこと, 熱田直己, 片岡洋望
2. 発表標題 切除不能膵癌のEUS-FNA検体を用いたTUBB3染色がGnP療法効果を予測する
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Itaru Naitoh
2. 発表標題 Optimal endoscopic drainage strategy
3. 学会等名 KDDW 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naitoh I
2. 発表標題 Classification and diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis
3. 学会等名 International Conference of the Korean Pancreatobiliary Association 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naitoh I.
2. 発表標題 The role of IDUS for biliary diseases
3. 学会等名 Asian EUS Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naitoh I.
2. 発表標題 Comparison of stent-in-stent and side-by-side
3. 学会等名 T-CAP 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤晃久, 内藤格, 林香月, 宮部勝之, 吉田道弘, 堀寧, 夏目まこと, 神野成臣, 城卓志
2. 発表標題 切除不能膵癌に対するGem+nabPTX療法の効果予測因子としてのTUBB3染色の有用性
3. 学会等名 第49回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato Akihisa, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Miyabe Katsuyuki, Yoshida Michihiro, Hori
2. 発表標題 Class III α -tubulin expression is predictive of response to nab-paclitaxel and gemcitabine in patients with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihisa Kato, Itaru Naitoh, Kazuki Hayashi, Michihiro Yoshida, Yasuki Hori, Makoto Natsume, Kenta Kachi, Go Asano, Hidenori Sahashi, Tadashi Toyohara, Yusuke Kito, Hiromi Kataoka
2. 発表標題 Class III -tubulin predicts the response of nab-paclitaxel and gemcitabine in unresectable pancreatic cancer
3. 学会等名 IAP&JPS 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉田 道弘 (Yoshida Michihiro) (20636328)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	加藤 晃久 (Kato Akihisa) (10803489)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------