

平成 21 年 6 月 26 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007 ～ 2008

課題番号：19790963

研究課題名 (和文) Bevacizumab 併用化学療法の効果予測診断法の確立

研究課題名 (英文) Establishment of Biomarker for determining response to chemotherapy with bevacizumab

研究代表者

松坂 諭 (MATSUSAKA SATOSHI)

財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・研究員

研究者番号：80396572

研究成果の概要：

進行再発大腸癌症例に対する bevacizumab 併用化学療法における効果予測診断法として、末梢循環大腸癌細胞 (Circulating tumor cell : CTC) および末梢循環血管内皮細胞 (Circulating endothelial cell : CEC) を検討した。CTC および CEC は Cell search System (Veridex) を用いて解析した。全体として CTC (特に 2wCTC, 2MCTC) と予後との間に強い相関が認められた。また、最良治療効果の予測モデルの構築も行ったが、PD, SD, PR の三段階の判別ではおおむね 70% 程度の正答率を得た。また CTC, CEC への cut-off の効果を見るため、CTC については 3.0 より大きいかな否か、CEC についてはそれぞれの中央値より大きいかな小さいかによるフラグを立てた。CTC 数 cut-off を 3 として、無増悪生存期間および全生存期間の予測因子となることが考えられた。bevacizumab を併用した化学療法において CEC の増加が抑制される傾向を認めた。特に 2 週目の CEC 数 (cut-off: median value とした場合) が median value 以上の場合、median value 未満より有意に PFS が短くなることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	2,700,000	0	2,700,000
平成 20 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	180,000	3,480,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：大腸癌、bevacizumab、効果予測診断法、CTC、CEC

1. 研究開始当初の背景

本邦において、大腸癌は増加傾向が著しい悪性腫瘍の一つである。欧米における進行結腸・直腸癌に対する標準化学療法は、複数の無作為化比較試験を経て、5-FU をベースとしたオキサリプラチン (FOLFOX レジメン) 及び CPT-11 (FOLFIRI レジメン) とされ、3 剤を組み合わせて治療することにより、20 ヶ月を超える MST が得られている。本邦においても、2005 年 4 月に治癒切除不能の結腸・直腸癌に対して、FOLFOX レジメンが承認され、海外と同じ標準的治療法を行うことが可能となった。さらに血管新生因子である VEGF に対する抗体である bevacizumab (以下 Bv) が認可された。しかし化学療法の治療効果や予後の予測を効率的に行う診断法は確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、Veridex が開発した新しい検査システムである Cell search System を用いて、転移性大腸癌に対する化学療法中の患者における末梢循環大腸癌細胞 (Circulating tumor cell, 以下 CTC)、末梢循環血管内皮細胞 (Circulating endothelial cell, 以下 CEC) を検出し化学療法効果判定予測因子および予後予測を解析する。

3. 研究の方法

大腸癌化学療法施行中で文書による同意が得られた患者を対象とした。

治療前、治療直後、2 コース投与前、効果判定時に採血し以下の測定を行った。

CTC および CEC の測定法として、Veridex が開発した新しい検査システムである Cell search system を用いる。

Cell search system は、鉄を結合させた抗体を末梢血細胞と反応させ、磁気により目的

細胞を収集する。

コンピューター上で上皮癌細胞画像 (cytokeratin 陽性) または血管内皮細胞画像 (抗 CD105 抗体陽性) と、核画像 (DAPI 陽性) を合成することにより、破壊された細胞を識別除外し、形態が保たれた生きた癌細胞および血管内皮細胞のみを選択する。その際、抗 CD45 抗体も反応させ、白血球 (CD45 陽性) を除外する。

CTC および CEC と化学療法による最良治療効果との関係および PFS との関係を検討した。

4. 研究成果

FOLFOX 症例 : 30 例、FOLFIRI 症例 : 13 例、bevacizumab 投与症例 : 36 例を対象とし、末梢循環大腸癌細胞 (Circulating tumor cell : CTC) および末梢循環血管内皮細胞 (Circulating endothelial cell : CEC) を、バイオマーカーとして検討した。

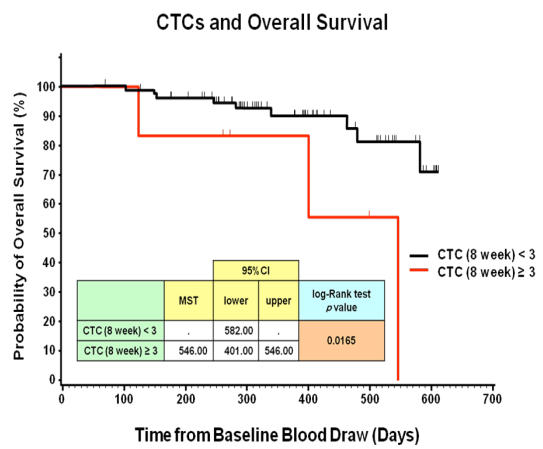
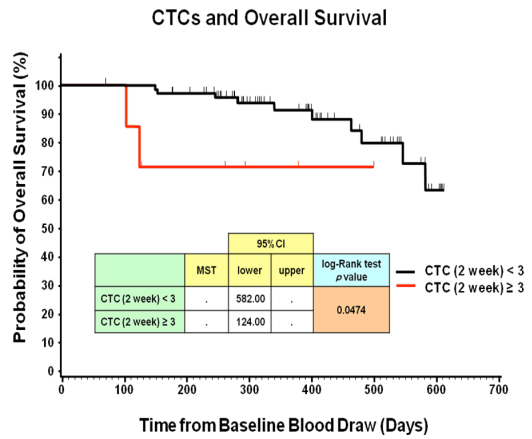
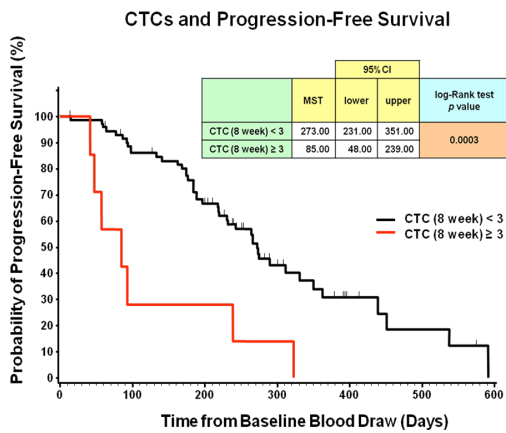
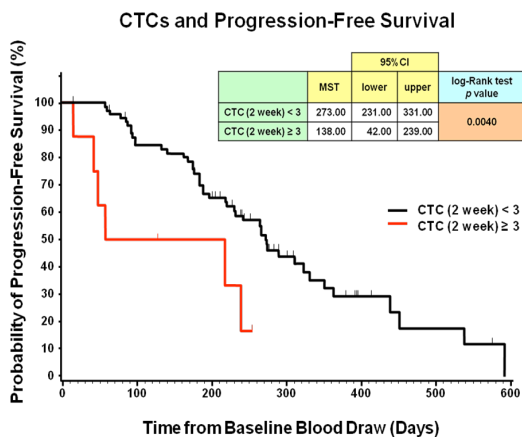
Patients Characteristics

Regimen	FOLFOX4/FOLFIRI (N=43)	FOLFOX4/FOLFIRI +bevacizumab (N=38)
Median Age (Range)	63 (32-74)	58 (16-71)
Gender : Male / female	23 / 20	15 / 23
FOLFOX4 / FOLFIRI	31 / 12	33 / 5
Rectum / Colon	19 / 24	14 / 24
Primary tumor : +/-	4 / 39	3 / 35
Liver metastasis	22	23
Lung metastasis	21	19
Bone metastasis	5	2
LN metastasis	18	14
Local recurrence	8	3
Panperitonitis	11	13
Brain metastasis	4	0
Pre-Chemotherapy : +/-	28 / 15	25 / 13

CTC および CEC は Cell search System (Veridex) を用いて解析した。FOLFOX, FOLFOX を用いた化学療法の予後と CEC: 末梢

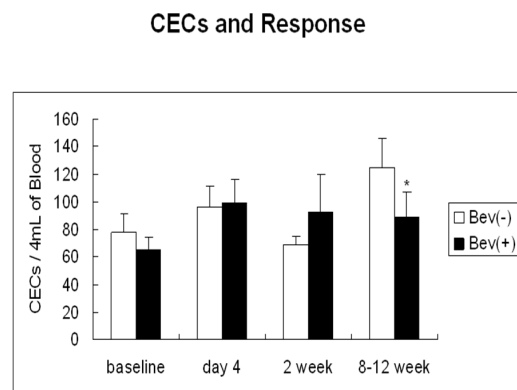
循環血管内皮細胞および CTC: 末梢循環癌細胞との相関解析を行う。化学療法の予後には無増悪生存期間、全生存時間および最良治療効果を用いる。追加の解析として、CEC および CTC の経時的変化も解析対象に含めた。全体として CTC (2wCTC, 2MCTC) と予後との間に強い相関が認められた。

CTC の cut-off の効果を見るため、CTC については 3.0 より大きいかな否かによるフラグを立てた。CTC 数 cut-off を 3 とし、無増悪生存期間および全生存期間の予測因子となることが考えられた。

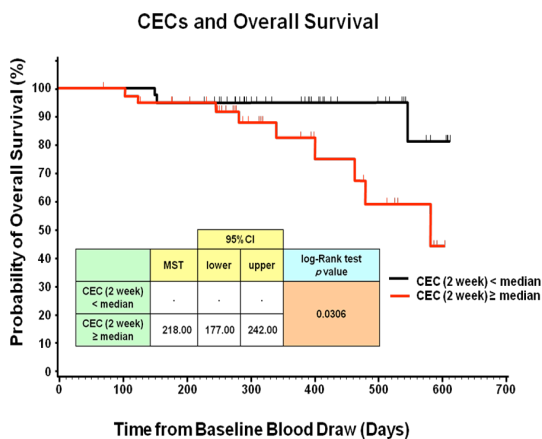
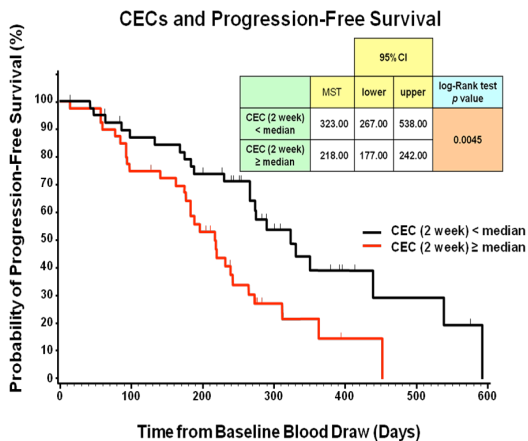


また、最良治療効果の予測モデルの構築も行ったが、PD, SD, PR の三段階の判別ではおおむね 70% 程度の正答率を得た。

bevacizumab を併用した化学療法において CEC の増加が抑制される傾向を認めた。



CEC への cut-off の効果を見るため、それぞれの中央値より大きい小さいかによるフラグを立てた。特に2週目のCEC数(cut-off: median value とした場合)が median value 以上の場合、median value 未満より有意にPFSが短くなることを明らかにした。



CEC への cut-off の効果を見るため、それぞれの中央値より大きい小さいかによるフラグを立てた。bevacizumab を併用した化学療法においてCECの増加が抑制される傾向を認めた。特に2週目のCEC数(cut-off: median value とした場合)が median value 以上の場合、median value 未満より有意にPFSが短くなることを明らかにした。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

1. 松阪 諭、水沼信之、畠 清彦. 大腸癌化学療法—特にbevacizumabに対するバイオマーカー. 日本臨床腫瘍学会 シンポジウム 2008
2. 松阪 諭、水沼信之、照井康仁、畠 清彦. 血管新生阻害剤(bevacizumab)に対するバイオマーカー. 日本癌学会 ワークショップ 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松阪 諭 (SATOSHI MATSUSAKA)

財団法人癌研究会癌化学療法センター臨床部・研究員

研究者番号: 80396572

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()