

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26430163

研究課題名(和文) EGFR肺癌におけるIL-6のEGFR-TKI耐性への関与と克服に向けた研究

研究課題名(英文) Potential influence of interleukin-6 on the therapeutic effect of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations

研究代表者

堀田 勝幸 (Hotta, Katsuyuki)

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：70379816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、EGFR変異肺癌の臨床検体を用い、ゲフィチニブ有効性と腫瘍細胞IL-6発現との関連の検討を行った。ゲフィチニブ治療を受けたEGFR遺伝子変異陽性肺癌患者52例において、IL-6高発現群は全体の46%を占め、低発現群と比べて、無増悪生存期間の短縮傾向が認められた。細胞株を用いた非臨床研究においても、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の有効性はIL-6発現と関連を有することを明らかにした。以上、IL-6高発現群においてEGFRチロシンキナーゼ阻害薬単のみによる効果は不十分であり、今後更なる戦略開発が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In our study, in 52 patients with EGFR-mutat lung cancer who received gefitinib, EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), the high IL-6 expression group, accounting for 46%, tended to have poor progression-free survival as compared with the low expression group. In pre-clinical studies using cell lines, the efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitor was related to IL-6 expression level. Thus, EGFR-TKI treatment alone seems insufficient in the high IL-6 expression group, and further treatment strategy should be developed.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：肺癌

1. 研究開始当初の背景

非小細胞肺癌 (NSCLC) の oncogenic driver mutation の最たるは、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異である。EGFR 変異 (+) NSCLC に対し、gefitinib 等の EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) は、従来の platinum-based chemotherapy 治療と比べて有意な生存延長効果を有する。

一方で、EGFR-TKI の有効性は一時的で、耐性化は避けられない。耐性機序の約半数は二次的な耐性変異 EGFR T790M の獲得であるが、その他の機序の一つに、IL-6 の関与が指摘されている。

非臨床試験において、IL-6 発現は EGFR 変異 (+) NSCLC に対する EGFR-TKI の感受性を低下させた。一方、中和抗体による IL-6 阻害で、EGFR-TKI の感受性が回復した。

但、EGFR 変異 (+) NSCLC 患者において、腫瘍 IL-6 発現が EGFR-TKI の有効性にどの影響を及ぼすか、臨床的に十分検討されていない。

2. 研究の目的

EGFR 変異 (+) NSCLC 患者において、腫瘍細胞の IL-6 蛋白発現レベルが EGFR-TKI の効果予測因子となりうるか、臨床データを用いて後ろ向きに明らかにすること。

3. 研究の方法

デザイン：非侵襲、非介入、後方視的観察研究。

対象：2005年～2013年に、岡山大学病院で初回 EGFR-TKI として、gefitinib 治療を受けた進行/再発 EGFR 変異 (+) NSCLC 患者。かつ、IL-6 免疫染色実施に十分な腫瘍検体を有する患者。

有効性評価：Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1 を当てはめて測定。

データ収集：カルテより以下の情報を収集した：年齢、性別、Performance Status (PS)、病期、喫煙歴、腫瘍組織型、EGFR 変異型。

腫瘍細胞の IL-6 免疫染色：FFPE 切片を 4 μ m 厚にスライス、ヘマトキシリンエオジン染色で腫瘍を確認の上、抗 IL-6 モノクローナル抗体 (Leica, NCL-L-IL-6) を用いて染色した。自動染色機 (Leica BOND-MAX) を使用した。

各検体における IL-6 (+) の定義：先行研究*に基づき以下とした。“100 腫瘍細胞中の染色陽性細胞数 \geq 50%”。

免疫染色の判定：二人の内科医 (T.T.、Y.K.) と一人の病理医 (T.T.) が独立して行った。

統計解析：群間検定は t 検定、または、カイ 2 乗法を、生存解析は Kaplan-Meier 法で曲線を作成し、ログランク法で検定、また比例ハザードモデルで多変量解析を各々実施。両側 $p < 0.05$ をもって有意判定とした。

倫理的配慮：岡山大学倫理委員会承認済 [1506-002]。

4. 研究成果

対象と IL-6 染色結果：gefitinib 治療を受けた EGFR 変異 (+) NSCLC 患者 138 人のうち、86 人が除外され、52 人を解析対象とした。ほとんどの患者が PS 良好で、腺癌であった。

52 例の IL-6 の染色陽性細胞数は個々の患者でばらつきがあり、0～97.5%であった。事前の定義に沿って、28 人 (54%) を IL-6 陰性、24 人 (46%) を陽性と判定した。IL-6 陽性群では男性、喫煙者、扁平上皮癌が多い傾向があったが有意差はみとめなかった。

治療状況：解析時点で 29 人において増悪を認めていた。25 人が gefitinib の前あるいは後でプラチナ併用化学療法を受けていた。

IL-6 と生存との関係：gefitinib 治療の無増悪生存期間 (PFS; $n = 52$) は、以下であった。

< 中央値 >

IL-6 (-) 群：未到達

IL-6 (+) 群：13.5 ヶ月

$p = 0.045$ (ログランク)

< 調整ハザード比 >

2.39 (1.00-5.68) ; $p = 0.049$

一方、プラチナ療法も実施された 25 例において、同療法の無増悪生存期間は以下であった。

< 中央値 >

IL-6 (-) 群：7.0 ヶ月

IL-6 (+) 群：9.8 ヶ月

$p = 0.475$ (ログランク)

考察：gefitinib/platinum-based chemotherapy の各 PFS 結果から、IL-6 発現状態は EGFR-TKI の治療効果予測因子である可能性が考えられた。以上、IL-6 発現は

EGFR-TKI の耐性機序に関与している可能性が示唆された。

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)

〔雑誌論文〕(計 1 件; 査読あり)

Tomoki Tamura, Yuka Kato, Kadoaki Ohashi, Kiichiro Ninomiya, Go Makimoto, Hiroko Gotoda, Toshio Kubo, Eiki Ichihara, Takehiro Tanaka, Koichi Ichimura, Yoshinobu Maeda, Katsuyuki Hotta (Corresponding author), Katsuyuki Kiura. Potential influence of interleukin-6 on the therapeutic effect of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Jan 1;495(1):360-367. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101033>

〔学会発表〕(計 2 件)

Tomoki Tamura, Katsuyuki Hotta, Yuka Kato, Takehiro Tanaka, Kouichi Ichimura, Kadoaki Ohashi, Takashi Ninomiya, Toshio Kubo, Eiki Ichihara, Mitsune Tanimoto, and Katsuyuki Kiura. Interleukin-6 as potential predictive marker for therapeutic effect of Gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations Proceedings (Abstract # 250): AACR 107th Annual Meeting 2016; April 16-20, 2016; New Orleans, LA. http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/14_Supplement/250

Yuka Kato, Katsuyuki Hotta, Tomoki Tamura, Takehiro Tanaka, Koichi Ichimura, Kadoaki Ohashi, Eiki Ichihara, Toshio Kubo, Mitsune Tanimoto, and Katsuyuki Kiura. Interleukin-6 as Potential Predictive Marker for Therapeutic Effect of Gefitinib in Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer Harboring EGFR mutations. 16th World Conference on Lung Cancer 2015 (Abstract # 1187); September 6 - 9 2015; Denver, CO. http://wclc2015.iaslc.org/wp-content/uploads/2015/11/WCLC-2015-Abstract-Book_vF_FOR-JTO-Website_low-res_REV-NOV-2015.pdf

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀田勝幸 (Hotta, Katsuyuki) 岡山大学・大学病院、教授
研究者番号: 70379816

(2) 研究分担者

木浦勝行 (Kiura, Katsuyuki) 岡山大学・大学病院、教授
研究者番号: 10243502

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

加藤有加 (Kato, Yuka) 岡山大学大学院病態制御科学 血液・腫瘍・呼吸器内科学

田村朋季 (Tamura, Tomoki) 岡山大学大学院 病態制御科学 血液・腫瘍・呼吸器内科学

二宮貴一郎 (Ninomiya, Kiichiro) 岡山大学大学院 病態制御科学 血液・腫瘍・呼吸器内科学

大橋圭明 (Ohashi, Kadoaki) 岡山大学病

