

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11405

研究課題名(和文) liquid biopsyによる頭頸部がんに対するcetuximabの効果予測

研究課題名(英文) Predicting the effect of cetuximab on head and neck cancer by liquid biopsy

研究代表者

小柏 靖直 (Kogashiwa, Yasunao)

埼玉医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60633956

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)： EREG, AREGのRNAをがん組織より抽出し、定量PCRを用いて発現量を決定した。Cetuximab治療後の予後との比較において、PFS, OSともに EREG, AREGの発現量と有意な相関を認めた。多変量解析においてはAREGにおいてPFS, OSともに有意な因子として残った。血中での EREG, AREG発現については、組織中の mRNAの発現と良好な相関が得られることがわかったが効果予測に有用か否かについては不明であった。がん組織における EREG, AREGの発現は頭頸部扁平上皮癌における cetuximabの効果と相関があることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は癌組織や血中の EREG, AREGの発現、FCGR遺伝子多型の cetuximabの効果予測因子としての有用性を検討するために計画した。cetuximabは再発・転移頭頸部癌に対する治療薬として、また放射線との併用で頭頸部癌治療に大きな役割を果たしてきたが、治療効果を予測する biomarkerがないことが大変大きな問題と考えられる。本研究の結果から、 EREG, AREGの発現レベルを治療前に測定することにより cetuximabの治療効果を予測できる可能性があり、効果が得られる可能性が高い患者に薬剤の使用を限定することで経済的メリット、及び患者へのメリットが得られるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)： RNAs of EREG and AREG were extracted from cancer tissues, and their expression levels were determined using quantitative PCR. In comparison with the prognosis after Cetuximab treatment, both PFS and OS showed a significant correlation with the expression levels of EREG and AREG. In multivariate analysis, both PFS and OS remained as significant factors in AREG. Regarding the expression of EREG and AREG in blood, it was found that EREG and AREG in blood had a good correlation with the expression of mRNA in tissues, but it was unclear whether it was useful for predicting the effect. It was revealed that the expression of EREG and AREG in cancer tissues correlates with the effect of cetuximab in head and neck squamous epithelial cancer.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：cetuximab 効果予測

### 1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌に対する治療薬として、EGFR の阻害剤である cetuximab が放射線との併用 (Bonner et al, New England Journal of Medicine, 2006)、あるいは cisplatin + 5FU 療法との併用 (Vermorken et al, New England Journal of Medicine, 2008) で生命予後を延長することが報告され、現在世界中で使用されている。cetuximab を併用したレジメは臓器温存に優れ、患者の Quality of Survival を改善する可能性がある。非常に有望な薬剤ではあるが、解決しておくべき非常に重要な問題がある。それは、多くの分子標的薬と違い、現状では頭頸部癌に対して cetuximab を使用した場合に効果を期待できる患者候補を予測するための biomarker がいないことである。cetuximab は単剤での奏効率が 13% ~ 16 % と非常に低いことから、responder を治療開始前に知ることができればこれまでより有効な薬剤として使用できるようになる。さらに、近年次々に開発されている分子標的治療薬は非常に高価であるため、医療費の高騰を招き医療財政を逼迫していることが大きな社会問題となっている。cetuximab の効果予測が可能になれば、効果がない 8 割強の患者に対する投与は避けることが可能となり、無意味な治療を回避することで医療費の抑制にもつながる。

### 2. 研究の目的

頭頸部癌において、現在 cetuximab が照射/化学療法との併用で広く使用されているが、高価な薬剤である割に十分な効果が得られているとは言い難い。本研究は cetuximab を患者に投与する際、効果が得られるかどうかを事前に予測することを目的としている。効果が期待できない患者に対する投与を回避することができれば、患者への無駄な治療を減らすことができ、また医療財政への貢献も期待できる。

研究の方法として、大腸癌でとりあげられている Fc $\gamma$  receptor の遺伝子多型、EGFR, AREG の発現、免疫関連因子の発現と cetuximab の効果の相関について過去の臨床検体を用いて検討する。さらに前向き試験を行い biomarker としての可能性を検証する。最終的な目標として、本研究では血液検体のみを用いた予測を目標としており、うまくいけば遠隔転移等で生検が困難な症例でも効果予測が可能となる。

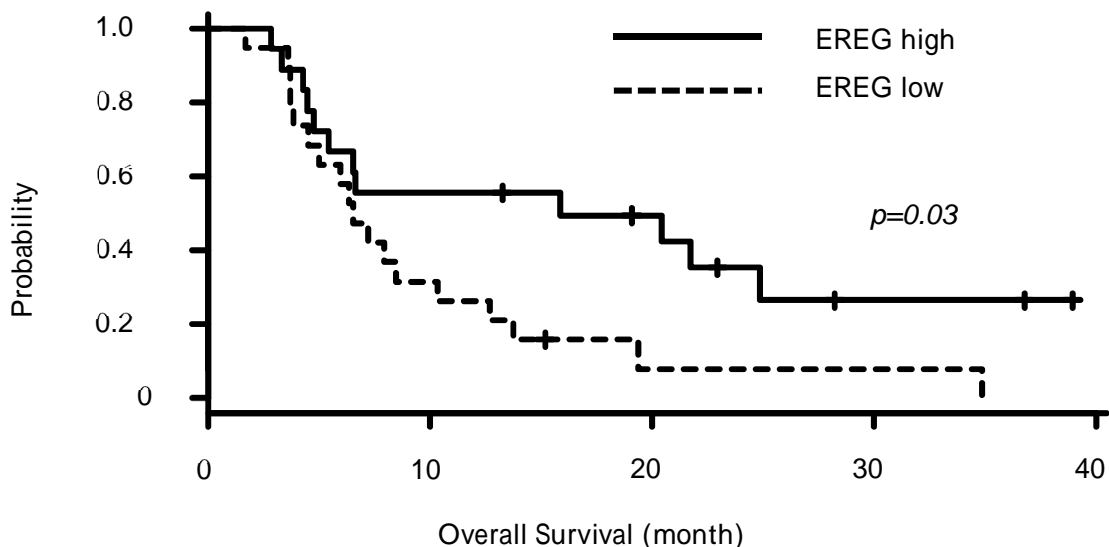
### 3. 研究の方法

FCGR 及び EREG, AREG、免疫関連因子が cetuximab の効果と相関するかどうかについて患者検体を用いて調べる。

- 1) 過去の FFPE 検体を用いて、FCGR の変異、EGFR, AREG の発現、免疫関連細胞・分子と cetuximab の効果の相関について調べる。
- 2) 平成 29 年度から 31 年度までの 3 年間で前向きに約 100 例を集積して検証を行う。
- 3) 血液検体のみを用いた cetuximab の効果予測が可能かどうか調べる。

### 4. 研究成果

- 1) EREG, AREG の RNA をがん組織より抽出し、定量 PCR を用いて発現量を決定した。Cetuximab 治療後の予後との比較において、PFS, OS とともに EREG, AREG の発現量と有意な相関を認められた (OS,  $P = .03$  and  $P = .01$ , PFS  $P = .04$  and  $P = .04$ )。多変量解析においては AREG において PFS, OS とともに有意な因子であることが明らかになった。



- 2) 血中での EREG, AREG 発現を検討するため ELISA をおこなった。基礎検討において、血中の EREG, AREG は組織中の mRNA の発現と良好な相関が得られることがわかったが、実際に検討できた症例が 3 例と少なく統計学的に意味のある検討を行うことができなかった。
- 3) FCGR 遺伝子多型については、FCGR2A と FCGR3A の解析を複数の実験系を用いて行ったが、とくに FCGR3A についてはこれまで報告されている日本人の遺伝子多型頻度と比較して相当異なる頻度で検出された。また、検討方法によっても異なる結果となってしまう、患者検体を用いた検討へ進めることは適当でないと判断した。

以上より、がん組織における EREG, AREG の発現は頭頸部扁平上皮癌における cetuximab の効果と相関があることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kogashiwa Y, Inoue H, Kuba K, Araki R, Yasuda M, Nakahira M, Sugasawa M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Prognostic role of epiregulin/amphiregulin expression in recurrent/metastatic head and neck cancer treated with cetuximab.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Head and Neck	6. 最初と最後の頁 2424, 2431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.25353	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yasunao Kogashiwa, Hitoshi Inoue, Kiyomi Kuba, Masanori Yasuda, Mitsuhiro Nakahira, Masashi Sugasawa
2. 発表標題 Expression of epiregulin/amphiregulin associates with prognosis in recurrent/metastatic head and neck cancer treated with cetuximab
3. 学会等名 American Association for Cancer Research（国際学会）
4. 発表年 2018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	安田 政実  (Yasuda Masanori)  (50242508)	埼玉医科大学・医学部・教授    (32409)	

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
---------	---------