

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：16201  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2018～2022  
課題番号：18K09348  
研究課題名（和文）PET画像と循環腫瘍細胞モニタリングを組み合わせた遠隔転移と治療効果予測法の確立  
  
研究課題名（英文）Combination of PET imaging and circulating tumor cell monitoring to predict treatment response  
  
研究代表者  
星川 広史（Hoshikawa, Hiroshi）  
  
香川大学・医学部・教授  
  
研究者番号：70294767  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：進行頭頸部癌22症例のうち、治療前の血中の循環腫瘍細胞数（CTC）を再発なし症例（11例）と再発あり症例（11例）で比較した結果、治療前のCTCtype1は再発なし群で有意に低い結果であった。上皮間葉転換の変化を有するCTCtype2は治療前には2群間で差は認めなかったが、治療後では有意差はないものの再発群で増加する傾向を認めた。血中の細胞由来のDNA（cfDNA）は2群間で有意な差を認めなかった。FDG PETのパラメータは治療前、後のいずれにおいても再発なし、あり群で有意な差を認めなかった。さらに、予後との相関が指摘される末梢血から得られるデータからは2群間に有意な差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
がん治療において治療効果を予測できる、あるいは治療に対する反応を正確に予測できるマーカーを知ること、がんの適正な治療、個別化治療を推進する上でも極めて重要な要素となる。これまで画像検査、末梢血から得られる炎症や栄養を指標にしたパラメータなど、様々な指標が検討されてきたが、近年リキッドバイオプシーと呼ばれる循環細胞内のがん細胞、DNA、細胞外小胞などが有用なマーカーとなり得ることが示唆されている。今回、頭頸部癌領域においても循環腫瘍細胞CTCが治療効果を予測できる可能性を示したことは今後の治療法の選択や開発に大きな影響を与え得ると考える。

研究成果の概要（英文）：Among 22 patients treated for advanced head and neck cancer, the number of circulating tumor cells (CTC) in the blood before treatment was compared between those no recurrence (11 patients) and those with recurrence (11 patients). CTC type1 before treatment was significantly lower in the group of no recurrence. CTC type2 with changes in epithelial-mesenchymal transition did not differ between the two groups before treatment, but after treatment, there was a trend toward an increase in the relapse group, although the difference was not significant. Cell free DNA in blood showed no significant difference between the two groups, and FDG PET parameters showed no significant difference between the no-relapse and relapse groups. Furthermore, data obtained from peripheral blood, which has been shown to correlate with prognosis, showed no significant differences between the two groups. These results suggest that the CTC in the peripheral blood may be able to predict the response to treatment.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：CTC PET 治療効果 頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

進行頭頸部癌において、約50%は根治が可能となっているが、残りの半数では局所再発や遠隔転移をきたす。再発・転移を来す頭頸部癌症例の予測と、転移を来した症例に対する治療効果の判定を正確に行うことができれば、転移リスクの少ない症例に対する不要な治療の回避、リスクの高い症例に対するより強度の高い治療法の導入を考慮できる。末梢血を用いた循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell: CTC) 検査は非侵襲的に癌の病態予測を行うことが出来る有効なツールとして認識されつつある。進行頭頸部癌症例におけるCTCと病態の関連を詳細に検討し、さらにPositron emission tomography (PET)から得られる画像パラメーターとの関連を検討し、PETデータとCTCを組み合わせた転移予測、治療効果予測指標としての確立を目指す。

#### 2. 研究の目的

頭頸部癌は原発部位により転移の頻度に差があることが臨床的には知られている。対象を口腔癌、喉頭癌、中・下咽頭癌とし、比較的転移の少ないとされる喉頭癌と、転移頻度の高い口腔、中・下咽頭癌ではCTCの検出率に差が出るものと予想される。また、治療前のPETから得られるパラメーターとCTCの間にはある程度の相関があることが予想される。しかしながら治療中、治療後の動態に関してはその関連性は全く報告がなく不明である。当科でのこれまでの知見からPETを用いた治療効果の判定は、局所に関しては予測可能であるが、遠隔転移との関連は不明である。CTCのデータがその欠点を補うことができれば、治療方法の階層化が進み、個別化治療への道が開けてくると考える。

#### 3. 研究の方法

CTCの測定には様々な方法があるが、上皮間葉系転換 (Epithelial-mesenchymal transition: EMT) を生じるとEpCAMの発現の低下によりEqCAMエンリッチ法では捕獲ができない可能性があり、検出感度が高いとされている微小流路デバイス法 (Microfluidic Chip)を採用した。CTC type1はCD45(-), Cytokeratin(+), Vimentin(-)をマーカーとし、CTC type2は上皮の性質が消失しCD45(-), Cytokeratin(+), Vimentin(-)をマーカーとし、Metastable cellはtype1, type2の両方の性質を有するためCD45(-), Cytokeratin(+), Vimentin(+))をマーカーとして検出した。各症例について治療前、治療後3か月の時点でCTCを測定し、画像データとしてはFDG PETから得られる各種パラメータを測定した。また、同時期に採取した末梢血からCRP, WBC, Neutrophil, Lymphocyte, Albuminを測定し、それらから得られるmodified Glasgow Score (mGPS), Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR), Prognostic nutritional index (PNI)を測定した。

#### 4. 研究成果

22症例のうち、再発を認めなかった症例(A群)は11例、再発・転移を認めた症例(B群)も11例だった。両群とも年齢の中央値は68歳、男女比10:1と差はなかったが、原発部位では再発なし群は中咽頭6例、再発群では下咽頭が6例と、主たる原発部位にやや偏りを認めた。治療前のCTCデータでは、CTC type1の数がB群で有意に多かった(A: 1.27 vs. B:3.91,  $p < 0.05$ )。CTC type1, CTC type2, Metastable cellの合計で

は有意差は認めないもののB群で多い傾向を認めた (A: 3.91 vs. B:7.18,  $p=0.077$ )。治療後のCTCデータはA群 (n=8)、B群 (n=9)と欠損値を有するが、CTC type1, CTC type2, Metastable cellの合計でB群が有意に多く (A: 1.87 vs. B:7.44,  $p<0.05$ )。CTC type1の数のみでは有意な差を認めなかった (A: 0.75 vs. B:0.89,  $p=0.117$ )。FDG PET から得られる各種パラメータの解析では、治療前後とも原発巣と転移リンパ節部位のSUVmax, SUVmean, metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG)を測定し比較した。その結果、いずれのパラメータにおいても両群間で有意な差を認めなかった。末梢血から得られた各種パラメータの検討でも、治療後のWBCのみB群で有意に高い値 (A: 3859, B: 5960,  $P<0.05$ )であったが、それ以外はいずれも有意な差を認めなかった。

がん治療において治療効果を予見できる、あるいは治療に対する反応を正確に予見できるマーカーを知ることは、がんの適正な治療、個別化治療を推進する上でも極めて重要な要素となる。これまで画像検査、末梢血から得られる炎症や栄養を指標にしたパラメータなど、様々な指標が検討されてきたが、近年リキッドバイオプシーと呼ばれる循環細胞内のがん細胞、DNA、細胞外小胞などが有用なマーカーとなり得ることが示唆されている。CTCの存在は転移性乳がん、前立腺がん、結腸直腸がんの予後や治療感受性に重要な指標になると示されており、今回、頭頸部癌領域においても循環腫瘍細胞CTCが治療効果を予見できる可能性を示したが、治療による上皮間葉系転換が特に予後との関連がある可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	大内 陽平  (Ouchi Yohei)  (50795573)	香川大学・医学部附属病院・病院助教    (16201)	
研究分担者	森 照茂  (Mori Terushige)  (80568840)	香川大学・医学部・助教    (16201)	

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