

宮原 孝治

Koji Miyahara



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学

Department of Gastroenterology & Hepatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

プロフィール

昭和54年生まれ

平成16年3月 岡山大学医学部卒業

平成16年4月 広島市立広島市民病院 初期臨床研修医

平成18年4月 広島市立広島市民病院 内科勤務

平成19年4月 香川県立中央病院 内科勤務

平成21年4月 岡山大学病院 消化器・肝臓内科勤務

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成25年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

平成25年4月 岡山大学医学部 消化器・肝臓内科学 客員研究員
現在に至る

受賞対象論文

Miyahara K, Nouse K, Morimoto Y, Takeuchi Y, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Honda M, Kaneko S, Sato T, Sato S, Obi S, Iwadou S, Kobayashi Y, Takaguchi K, Kariyama K, Takuma Y, Takabatake H, Yamamoto K; Okayama Liver Cancer Group: Pro-angiogenic cytokines for prediction of outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* (2013) 109, 2072-2078.

研究の背景と経緯

切除不能進行肝細胞癌への治療として、血管新生阻害作用をもつ分子標的薬であるソラフェニブが広く用いられている¹⁾。一方で、その病勢コントロール率は43~53%に留まり^{2,3)}、ソラフェニブの効果および予後予測因子の発見が急務である。近年、我々は、ソラフェニブの効果予測因子として血管新生関連サイトカインの有用性を報告したが⁴⁾、これは少数例での検討であった。今回、他大学を含む多施設共同研究により、多数例で同サイトカインの有用性を検証し、その結果を報告したので本稿で概説する。

研究成果の内容

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ導入症例(n=120)を対象に、治療開始前の血清を採取し、先の報告⁴⁾で治療効果と関連が認められたサイトカイン8項目 [Angiopoietin-2 (Ang-2), follistatin, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), hepatocyte growth factor (HGF), leptin, platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), vascular endothelial growth

factor (VEGF)] を Multiplex ELISA を用いて測定した。これらのサイトカインのうち高値を示す項目数を集計し、治療効果・予後と比較した。各サイトカインのカットオフ値はそれぞれの中央値とし、それより高値を示すサイトカインが0~3項目の症例を low angiogenic 群、4~8項目の症例を high angiogenic 群とした。

血清サイトカイン発現の中央値は、Ang-2 721.3pg/ml, follistatin 333.9pg/ml, G-CSF 22.6pg/ml, HGF 1,005.8 pg/ml, leptin 2,321.8pg/ml, PDGF-BB 2,334.7pg/ml, PECAM-1 4,384.3pg/ml, VEGF 68.6pg/ml であり、すべての項目で腫瘍抑制効果を認めた症例に比し、認めなかった症例のサイトカイン発現が高値であった。治療効果に対する評価として、Ang-2, G-CSF, HGF, VEGF 高値または high angiogenic 群は無増悪生存期間 (PFS) のリスク因子であった [それぞれの hazard ratio (HR) = 1.84, 1.61, 1.53, 2.08, 1.98]。同様に、Ang-2, HGF, VEGF 高値または high angiogenic 群は単変量解析における全生存期間 (OS) のリスク因子であった [それぞれの HR = 1.95, 1.68, 1.64, 1.94]。これらのサイトカインを、臨床パラメータで OS と関連のあった因子、即ち脈管侵襲陽性、DCP (des-gamma-carboxy prothrombin) 高値とともに多変量解

析を行ったところ、Ang-2 高値および high angiogenic 群が独立した OS のリスク因子であった [それぞれの HR =1.83, 1.76].

High angiogenic 群と OS の関係について、患者背景別にサブグループ解析を行ったところ、脈管侵襲がある症例または肝外転移がある症例において high angiogenic 群は有意な OS のリスク因子であった。

研究成果の意義

血清中の Ang-2 が高値を示す症例や、多項目のサイトカインが高発現する症例ではソラフェニブ治療における PFS や OS が不良であり、これは過去の我々の報告⁴⁾を裏付ける結果であった。Ang-2⁵⁾、follistatin⁶⁾、HGF⁷⁾、leptin⁸⁾、PECAM-1⁹⁾、VEGF¹⁰⁾などは血管内皮細胞、PDGF-B¹¹⁾はペリサイト、G-CSF¹²⁾は骨髄由来細胞に参与することで、それぞれ血管新生を誘導すると考えられている。これらのサイトカインが高発現している症例では、多数の血管新生の経路が活性化していることが示唆され、VEGF が関与する経路の阻害を主体とするソラフェニブに抵抗性を示した可能性がある。

今後の展開や展望

血管新生関連サイトカインが多項目で高値を示す症例では、ソラフェニブの効果・予後が不良であった。本検討は、後ろ向きコホート研究であったが、現在、多施設共同の前向き研究による validation を行っている (UMIN000009771)。また、多数の血管新生経路が活性化している症例では特定の経路の阻害薬の効果が低いとした本仮説は、血中バイオマーカーにより血管新生阻害薬の効果予測ができるとした新たなコンセプトであり、現在、盛んに開発が進められている他の血管新生阻害薬でも検証が必要である。

文 献

- 1) Kaneko S, Furuse J, Kudo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, et al. : Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of Hepatocellular Carcinoma 2010 update. *Hepatol Res* (2012) 42, 523-542.
- 2) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A,

Schwartz M, Porta C, et al. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* (2008) 24, 378-390.

- 3) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, et al. : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* (2009) 10, 25-34.
- 4) Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, et al. : Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* (2011) 26, 1604-1611.
- 5) Laurén J, Gunji Y, Alitalo K : Is angiopoietin-2 necessary for the initiation of tumor angiogenesis? *Am J Pathol* (1998) 153, 1333-1339.
- 6) Kozian DH, Ziche M, Augustin HG : The activin-binding protein follistatin regulates autocrine endothelial cell activity and induces angiogenesis. *Lab Invest* (1997) 76, 267-276.
- 7) Zarnegar R : Regulation of HGF and HGFR gene expression. *EXS* (1995) 74, 33-49.
- 8) Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR : Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* (1998) 281, 1683-1686.
- 9) Cao G, Fehrenbach ML, Williams JT, Finklestein JM, Zhu JX, Delisser HM : Angiogenesis in platelet endothelial cell adhesion molecule-1-null mice. *Am J Pathol* (2009) 175, 903-915.
- 10) Hicklin DJ, Ellis LM : Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* (2005) 23, 1011-1027.
- 11) Abramsson A, Lindblom P, Betsholtz C : Endothelial and nonendothelial sources of PDGF-B regulate pericyte recruitment and influence vascular pattern formation in tumors. *J Clin Invest* (2003) 112, 1142-1151.
- 12) LeCouter J, Lin R, Tejada M, Frantz G, Peale F, Hillan KJ, Ferrara N : The endocrine-gland-derived VEGF homologue Bv8 promotes angiogenesis in the testis : Localization of Bv8 receptors to endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2003) 100, 2685-2690.

平成26年4月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話 : 086-235-7219 FAX : 086-225-5991

E-mail : mkojisup@yahoo.co.jp