

# 論文内容の要旨

## **Biomarkers for anti-vascular endothelial growth factor drugs**

### 血管新生阻害薬のバイオマーカー探索

日本医科大学大学院研究科 消化器外科分野

大学院生 栗山 翔

Oncology Letters 24 卷 6 号 掲載

2022 年 11 月 7 日

## 【背景】

現在、VEGF 経路を異なる方法で遮断する 3 種類の抗 VEGF 薬 (bevacizumab、ramucirumab、aflibercept) が使用可能である。これまでこれらの血管新生阻害薬のバイオマーカーとして VEGF-A、VEGF-D、PlGF が有用である可能性が報告されているが、効果予測に関するバイオマーカーは確立されていない。また、血管新生因子の中でも腫瘍の進展、浸潤などに関与する PAI-1 に関する検討はされておらず、これら 4 種類の血管新生因子の薬剤投与による経時的変化も明らかではない。本研究では各血管新生阻害薬投与時に血管新生因子がどのように変化するか明らかにし、血管新生因子が各薬剤の治療効果に与える影響を後方視的に検討した。

## 【方法】

2015 年 5 月から 2021 年 6 月に日本医科大学附属病院で切除不能進行再発大腸癌に対して血管新生阻害薬を併用した化学療法を施行した症例を対象とした。一次化学療法の患者群をコホート 1、二次化学療法の患者群をコホート 2 とし、治療開始時から 1 ヶ月毎に採取された血漿の VEGF-A、VEGF-D、PlGF、PAI-1 の濃度を ELISA 法で測定した。また、各コホートの治療開始時の血管新生因子濃度中央値を cut-off にして 2 群に分け、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) に関して検討した。

## 【結果】

<コホート 1>対象は 31 例で、全例 bevacizumab が投与されていた。VEGF-A と PlGF は bevacizumab 投与 3 ヶ月目までに有意な濃度の上昇を認めたが ( $p<0.005$ ,  $p<0.005$ )、VEGF-D、PAI-1 濃度には影響しなかった。治療開始時の VEGF-A 濃度を 4 群に分け、化学療法の最良効果判定に関して検討したが、低値群、高値群では SD、PD が多かった。治療開始時の血管新生因子と予後の関係の検討では、VEGF-A、PlGF 低値群では有意に OS が不良 ( $p=0.05$ ,  $p=0.036$ ) であった。また PAI-1 低値群では OS は不良な傾向 ( $p=0.057$ ) にあり、PFS は有意に不良 ( $p<0.005$ ) であった。

<コホート 2>対象は 40 例で bevacizumab 投与例が 8 例、ramucirumab 投与例が 18 例、

aflibercept 投与例が 14 例であった。投与中の経時的変化は ramucirumab 投与中に VEGF-D 濃度が上昇し、aflibercept 投与中に PIGF が増加していた。血管新生因子と予後の関連は PAI-1 低値群で OS が有意に不良であった ( $p=0.017$ )。薬剤別では ramucirumab 投与群において VEGF-D 低値群で OS、PFS 共に不良であり、aflibercept 投与群では VEGF-D 低値群で OS、PFS 共に不良であったが、PIGF は予後に影響しなかった。

#### 【考察】

本研究では、以下の 3 つの重要な点を明らかにした。

bevacizumab 投与例では VEGF-A と PIGF 高値となることは報告されていたが投与開始早期に上昇しそれが維持されることが明らかになった。本研究では VEGF-A 濃度が低すぎても高すぎても効果が乏しいことが示されたため、投与中に VEGF-A 濃度が高値となった場合、薬剤への耐性を誘発する可能性がある。

血管新生阻害薬は一次および二次化学療法開始時の PAI-1 高値群に対してより効果的である可能性がある。PAI-1 高値例は血管新生阻害薬に反応する hypervasucular な腫瘍である可能性がある。また、本研究では、PAI-1 を繰り返し測定し、血管新生阻害薬が PAI-1 値に影響しない事を示したが、一次治療、二次治療継続して濃度が上昇しないことを考えると腫瘍の進行や縮小は PAI-1 濃度に影響しないと考えられた。

ramucirumab は VEGF-D 高値例に対する予後改善効果が乏しかった。一方、aflibercept は VEGF-D 高値例に対して治療効果が高かった。よって、VEGF-D は二次化学療法における薬剤選択のための有用なバイオマーカーである可能性がある。

本研究は、少数の患者を対象としたレトロスペクティブな単一施設での研究であり、血管新生阻害薬以外の化学療法のレジメンは標準化されていない。本研究では、患者数が少なかったため、VEGF-A と VEGF-D の cut-off 値を設定することができなかったため、更なる研究が必要である。

#### 【結論】

VEGF-A と PIGF 濃度は bevacizumab によって増加し、VEGF-D 濃度は ramucirumab によって増加する。VEGF-A、PAI-1 は bevacizumab の効果予測に有用である可能性があり、同様に VEGF-D は ramucirumab の効果予測に有用である可能性がある