

# 論 文 要 旨

New prognostic biomarkers and therapeutic effect of  
bevacizumab for patients with non-small-cell lung cancer

(非小細胞肺癌患者におけるベバシズマブ治療効果に関する新規予後予測因子)

関西医科大学内科学第一講座  
(指導：野村昌作教授)

二木 麻衣子

## 【背景】

血管新生阻害剤であるベバシズマブは、従来の進行非小細胞肺癌患者に対する標準的な殺細胞性抗癌剤の有効性を改善させる事が示されている。しかし依然として進行非小細胞肺癌患者の予後は不良であり、より効果的な治療選択のためにはバイオマーカー等を使用して予後を予測する事が重要であるが、進行非小細胞肺癌患者に対するベバシズマブの効果予測因子としてはいくつかのバイオマーカーが指摘されているものの、いずれも単独では相関が弱く議論の余地がある。そこで本研究では、複数のバイオマーカーを組み合わせた新たな予後予測因子を考案し、その臨牀的有用性について検討を行った。

## 【患者・方法】

関西医科大学倫理審査委員会で研究計画の承認後、2011年9月から2015年10月までの間に関西医科大学附属枚方病院で進行非小細胞肺癌と診断され、ベバシズマブ併用化学療法及びおよびベバシズマブ非併用化学療法を予定している患者161名及び、コントロールとして健常人ボランティア成人42名を対象に、文書で説明し同意を取得した後に、末梢血中の platelet-derived microparticle(PDMP)、high-mobility group box-1(HMGB1)、interleukin(IL)-6、monocyte-chemotactic protein(MCP)-1、regulated on activation normally T-cell expressed and secreted(RANTES)、soluble vascular cell adhesion molecule(sVCAM)-1、soluble E(sE)-selectin、angiopoietin(Ang)-2、VEGF、plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)を測定した。化学療法を施行した患者については化学療法投与前と、投与開始1ヶ月後の2回測定した。

## 【結果】

健常人に比べ非小細胞肺癌患者の RANTES、sVCAM-1、sE-selectin、HMGB1、Ang-2、VEGF、PAI-1、PDMP は有意に高値であったが、特に PDMP においてその差が顕著であった。この PDMP 高値と様々な因子の関係を多変量解析で検討した結果、PDMP の上昇と HMGB-1 及び PAI-1 との間に有意な相関性が認められた。次に、非小細胞肺癌患者に対するベバシズマブ投与の有無でこれらのマーカーの推移を検討したところ、ベバシズマブ投与のない患者群(n=70)では化学療法前後でこれらのマーカーの変化はなかったものの、ベバシズマブ投与のある患者群(n=91)では sE-selectin、sVCAM-1、PDMP、PAI-1、HMGB1、Ang-2 及び VEGF の有意な変化がみられた。そこで PDMP、HMGB1、PAI-1 の3つのバイオマーカーに注目し、このうち1つ高値の患者群を newly designed risk factor(NDRF)1、2つ高値の患者群を NDRF2、全て高値の患者群を NDRF3 と定義し、Disease Free Survival(DFS)と Overall Survival(OS)との関係を検討した。その結果、NDRF3 の群は有意に OS が不良であった。

## 【考察】

過去に HMGB1 が非小細胞肺癌の予後因子のなり得る事が報告されていたが、

生存期間との明らかな関係は示されなかった。同様に PAI-1 の発現も非小細胞肺癌の予後不良因子となり得る事が報告されていたものの、PAI-1 は PAI-2 との相互関係もあり、単独として予後因子となるかは明らかではなかった。今回の研究結果から、PDMP、HMGB1、PAI-1 を組み合わせた方法は、非小細胞肺癌患者の新たな予後因子となることが示唆された。