

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

Serum Anti-60S Ribosomal Protein L29 Antibody as a Novel Prognostic Marker for Unresectable Pancreatic Cancer

(血清中抗 RPL29 抗体は切除不能膵癌の新しい予後予測マーカーとなりうる)

室 信一郎, 三宅康広, 加藤博也, 堤 康一郎, 山本和秀

Digestion 91:164-173,2015

主論文

Serum Anti-60S Ribosomal Protein L29 Antibody as a Novel Prognostic Marker for Unresectable Pancreatic Cancer
(血清中抗 RPL29 抗体は切除不能膵癌の新しい予後予測マーカーとなりうる)

【緒言】

膵癌の発生率および死亡率は年々増加しており、2011年には世界で年間約30万人の患者が死亡し、2030年には年間死亡数は45万人以上に増加すると予測されている。また、膵癌の予後は依然として厳しく、5年生存率は過去30年間で常に10%未満であり、さらには約50%の患者が転移した状態で見つかっており、彼らの5年生存率は3%未満であったと報告されている。切除不能膵癌に対する化学療法として、1990年代後半から2000年代にかけて塩酸ゲムシタピン(GEM)が第一選択薬として使用されていた。GEM単独、またはGEMベースの併用化学療法で治療された転移性膵癌の患者生存期間中央値(MST)は、6~7ヶ月であると報告されている。近年、5-FUベースの化学療法であるFOLFIRINOX療法が登場し、GEM単剤治療と比べ、全生存期間を優位に延長させたことから、新しい化学療法のレジメンとして期待されている。しかし、FOLOFIRINOX療法はGEM単剤の治療と比較して副作用が強いため、すべての患者に使用することは不可能であり、膵癌の化学療法全体としてみれば、いまだGEMベースのレジメンに頼るところは大きいといえる。切除不能膵癌の予後因子として、血清CA19-9および腫瘍ステージなどの腫瘍因子、Performance Status(PS)、血清CRP、好中球リンパ球比などの宿主因子が患者の生存と関連していると報告されている。しかし、予後を予測することは必ずしも容易ではなく、生体内の癌細胞に対する腫瘍免疫応答の程度を反映するマーカーは未だ解明されていない。近年、我々は、ヒト血清中の抗60Sリボソームタンパク質L29抗体(抗RPL29抗体)が、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達経路の抑制することで、ヒト膵がん細胞であるAsPC-1細胞、およびPanc-1細胞の増殖を抑制することを報告した。RPL29はリボソームを構成するタンパクの一つであり、細胞表面上に発現し、子宮内膜癌、肝細胞癌、卵巣癌および結腸癌を含む様々なタイプの癌において発現が亢進している。RPL29の発現亢進は、腫瘍増殖および局所浸潤に関連しているとされ、RPL29を低下させることは腫瘍血管新生を減少させ、さらには細胞周期G0/G1期や細胞分化を停止させることとなり、その結果アポトーシスを促進するとされる。従って、血清抗RPL29抗体の存在は、膵癌の予後に影響を及ぼし得ると考えられる。今回、血清抗RPL29抗体値を測定し、切除不能膵癌患者における血清抗RPL29抗体値と臨床的特徴との関連性を後方視的に検討した。

【対象と方法】

対象は2003年3月から2012年12月までに岡山大学病院で病理組織学的に診断された切除不能膵癌と107人である。すべての患者は術前に化学療法または放射線療法を受けておらず、107人のうち、フォローアップできなかった2人が除外された。105人の化学療法導入時の臨床的特徴をTable 1に示す。女性は35人(33%)で、年齢中央値は64歳であった。局所進行疾患は41例(39%)、転移性膵癌は64例(61%)であった。

方法としては105人の切除不能膵癌患者の血清から抗RPL29抗体価を測定し、抗体価のcut-off値は62人のコントロール群(正常人)の95%の信頼区間の値とした。主要エンドポイントは、化学療法開始日から、死亡日あるいは2013年12月31日までの全生存期間とした。統計分析は、Mann-Whitney U検定およびKruskal-Wallis検定、 χ^2 検定、Cox比例ハザードモデル、Kaplan-Meier法を用いた。p値<0.05(両側)を有意とした。

【結果】

2013年12月31日までに93%の患者が死亡し、全例のMSTは8.7ヵ月であった。また局所進行群(41例)のMSTは15.1ヵ月で、転移群(64例)のMSTは7.3ヵ月であった(Figure 1)。膵癌の診断時から化学療法の導入までの平均期間は9日で、化学療法導入前に胆管ドレナージを必要

とした 40 例においては、ドレナージが不要だった患者と比べ有意に導入までの期間が長かった(12 日 vs 8 日)、 $p = 0.034$)。化学療法の導入時に、16 例は血清 CA19-9 が 37U / ml 未満(正常上限)であり、血清 CA19-9 高値を示した 89 例のうち、化学療法開始後 2 ヶ月で血清 CA19-9 が 50%以上低下したのは 25 例あった(2 例 partial response; PR、22 例 stable disease; SD、および 1 例 progressive disease; PD)。Complete response; CR となった 1 例は、化学療法の導入時の血清 CA19-9 は 37U / ml 未満であった(Table 2)。

血清抗 RPL29 抗体価については、コントロール群と比較し、局所進行群と転移群それぞれで有意に抗体価が高かったものの、局所進行群と転移群の間では有意差は認めなかった(Figure 2)。

抗体価が cut-off 値より高値を示した 49 例とそれ以下の 56 例で臨床上的特徴を検討した(Table 3)。抗体価が低い症例では、血小板数 30 万以上、血小板リンパ球比 150 以上、CA19-9 > 500U/ml の割合が有意に高かった。年齢や PS、腫瘍ステージ、好中球リンパ球比、血清 CRP などは抗 RPL29 抗体値と関連は認めなかった。cut-off 値よりも高値を示した 49 例の MST は 11.1 ヶ月、それ以下の 56 例の MST は 5.6 ヶ月で有意差を認めた($P < 0.0001$)。局所進行群で cut-off 値より高値の 22 例は、MST が 17.9 ヶ月、それ以下の 19 人の MST は 10 ヶ月であった($P = 0.0063$)。また転移群では cut-off 値より高値の 27 例の MST は 8.7 ヶ月、それ以下の 37 例の MST は 5.9 ヶ月($P = 0.012$)であり、抗体価の高い方が、予後が良いという結果であった(Figure 3)。

続いて GEM 単剤で治療された 75 例における血清抗 RPL29 抗体価と生存期間との関係を解析した。cut-off 値より高値の 29 例の MST は 11.1 ヶ月、それ以下の 46 例の MST は 6.2 ヶ月であった($p = 0.0009$)。GEM の効果は、両群で同等であった(CR / PR / SD / PD : 0/1/21/7 vs 1/1/26/18; $p = 0.48$)。また局所進行群で cut-off 値より高値の 13 例は MST が 20.7 ヶ月、それ以下の 17 例の MST は 10.0 ヶ月であった($P = 0.0056$)。また転移群では cut-off 値より高値の 16 例は MST 9.6 ヶ月、それ以下の 29 例の MST は 5.2 ヶ月($P = 0.075$)であり、ここでも抗体価の高い方が、予後が良い、あるいはその傾向にあることが分かった(Figure 4)。

さらに予後不良となるリスク因子の解析を行った。多変量解析では抗 RPL29 抗体価が cut-off 値より高値(HR0.46)、腹痛・背部痛(HR1.74)、PS 0(HR0.48)、転移有り(HR2.34)が独立した予後規定因子であった(Table 4)。

[考察]

本研究では、主に GEM 単剤または GEM ベースの併用療法で治療された切除不能な膵癌患者の予後は以前の報告されたものとほぼ同等であった。また、PS や、腫瘍ステージ、腹部または背部痛が切除不能膵癌の予後因子として同定されたが、これらの結果も、過去の報告と同様であった。一方、切除不能膵癌患者の一部で上昇していた血清抗 RPL29 抗体価は、多変量解析の結果、独立した予後因子となった。したがって、RPL29 は自己腫瘍関連抗原であり、血清抗 RPL29 抗体価が発癌に対する腫瘍免疫応答のレベルを反映していると考えられる。一方で、好中球リンパ球比は全身の炎症反応を反映していると言われているが、今回の検討で、多変量解析を行っても生命予後との関連は示されなかった。

また、GEM 単剤を first line として治療した患者すべてにおいて、血清抗 RPL29 抗体価と治療効果とは関連しなかったが、抗体価が高値であれば、より良好な予後が得られることが分かった。したがって、RPL29 に対する腫瘍免疫応答の誘導は、膵癌の進行を抑制するのに有効であると考えられた。今後、RPL29 を用いた免疫療法を開発するために、RPL29 に対する T 細胞の免疫応答と切除不能膵癌患者における予後との関連を調べていく必要がある。

本研究の limitation として、後方視的な単一施設の研究であること、多くの患者が GEM 単独療法を first line として行っていることが挙げられる。今後は FOLFIRINOX が、切除不能膵癌の標準レジメンになると考えられるため現在、UMIN 臨床試験登録簿(番号:UMIN000011478)に登録された多施設前向き試験が実施されている。

[結論]

抗 RPL29 抗体は切除不能膵癌の予後と関連しており、すでに報告されている予後因子(PS や腫瘍ステージ、CA19-9)と並ぶ新たなマーカーとなり得る。