

令和 2 年 9 月 23 日

非小細胞肺癌における免疫チェックポイント 阻害薬の効果予測因子を同定

<概要>

浜松医科大学臨床薬理学講座の乾直輝准教授、内科学第二講座の須田隆文教授らは、腫瘍病理学講座の椛村春彦教授らとともに前向きコホート研究を行い、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの投与を受けた進行非小細胞肺癌において、PD-L1 遺伝子の遺伝子増幅が腫瘍細胞に存在するとニボルマブの高い治療効果が得られることを世界で初めて明らかにしました。

この研究は、本学呼吸器内科が中心となって、静岡県内 14 病院の呼吸器内科医、病理診断医が協力して行った研究で、研究成果の臨床へ及ぼす潜在的価値が高く評価されました。

本研究結果は、国際的に高い権威が認められている米国医師会雑誌「The Journal of the American Medical Association」の姉妹紙である「JAMA Network Open」に日本時間 9 月 22 日(火)午前 0 時に公表されました。

<研究の背景>

腫瘍免疫を再活性化して抗腫瘍効果を発揮する免疫チェックポイント阻害薬は、多くのがん治療に用いられています

がん細胞は様々なメカニズムを用いて、ヒトが持っているがん細胞に対する排除機構（腫瘍免疫）から逃れています。特に PD-1 を代表とする免疫チェックポイントと呼ばれる一群のタンパク質が、免疫応答に重要な T 細胞の機能抑制に深く関わっており、がん細胞の腫瘍免疫からの逃避機構において重要な役割を果たしています。腫瘍免疫を再活性化して抗腫瘍効果を発揮する薬として、ニボルマブをはじめとする各種の PD-1 およびそのリガンドの PD-L1 を標的とする免疫チェックポイント阻害薬が、多くのがん治療で中心的役割を果たしています。

免疫組織染色法を用いた PD-L1 タンパク質発現による効果予測能は限定的で、新たなバイオマーカーが求められています

免疫チェックポイント阻害薬は、肺癌治療で大きな効果を発揮しますが、残念ながらその効果は普遍的ではありません。現在、免疫組織染色法を用いたがん細胞における PD-L1 タンパク質発現が効果予測因子として使われていますが、その効果予測能は限定的です。免疫チェックポイント阻害薬の新たな効果予測因子の確率が強く求められています。

私たちは、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用いた肺癌細胞における PD-L1 遺伝子コピー数異常が、ニボルマブの治療効果と関連する可能性を考えて前向きコホート研究を行いました。

<研究の成果>

PD-L1 遺伝子増幅はニボルマブの効果予測のための優れたバイオマーカーです

本研究には、ニボルマブを投与された 200 例の進行非小細胞肺癌患者さんが登録され、最終的に PD-L1 の FISH 解析が可能であった 194 例で解析が行われました。

ニボルマブの効果を示す奏効率は PD-L1 遺伝子増幅群で 80.0%であり、これはポリソミー(18.5%)や正常群(17.9%)と比較して高く、かつ遺伝子増幅群においては長期間に及ぶ奏効が

観察されました。また無増悪生存期間や全生存期間も統計学的に有意に延長しており、PD-L1 遺伝子増幅がニボルマブの永続的な奏効と関連する指標であることがわかりました。この関連は、現在利用されている PD-L1 タンパク質発現よりも強く、治療前に PD-L1 遺伝子増幅を評価することが、ニボルマブの治療効果を予測する優れたバイオマーカーとなることが明らかになりました。この研究の基盤となった、PD-L1 の FISH 診断試薬は JST A-STEP の支援を受けて株式会社常光(東京)と開発した“ガン診断薬”のひとつで、また、21 世紀 COE “メディカルホトニクス-こころとからだのリスクを探る”(浜松医科大学)の成果でもあります。

<今後の展開>

がん患者さんに最適な治療法を提供する「個別化治療」を推進するため、症例数をふやすことはもちろん、別の免疫チェックポイント阻害薬や他のがんでも検討する必要があります。
前述のように、この研究の背景や基盤形成に要した長い時間を考えると、今後も全県をあげて継続的な努力を根気よく続けていくことが重要かと思われま

薬が効くヒトを同定し効く人に投与する個別化治療は、患者さんの視点に立った優しいがん治療を可能にします。免疫チェックポイント阻害薬の投与前に、FISH 法を用いて PD-L1 遺伝子コピー数を評価することで、この治療により大きな利益を得る患者さんが同定されることが期待されます。免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測する指標として提案されているものは他にもいくつかありますが、今回用いている FISH 法はコスト面から言っても医療現場で導入しやすいという特徴があります。がん患者さんの個別化治療を推進するため、多くの共同研究機関と協調して、本研究の結果をより大規模にがん種横断的に追試することが求められます。

<発表雑誌>

JAMA Network Open

<論文タイトル>

Evaluation of Programmed Death Ligand 1 (*PD-L1*) Gene Amplification and Response to Nivolumab Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer

<著者>

Yusuke Inoue, Katsuhiko Yoshimura, Koji Nishimoto, Naoki Inui, Masato Karayama, Hideki Yasui, Hironao Hozumi, Yuzo Suzuki, Kazuki Furuhashi, Tomoyuki Fujisawa, Noriyuki Enomoto, Yutaro Nakamura, Kazuhiro Asada, Tomohiro Uto, Masato Fujii, Takashi Matsui, Shun Matsuura, Dai Hashimoto, Mikio Toyoshima, Hideki Kusagaya, Hiroyuki Matsuda, Nao Inami, Yusuke Kaida, Mitsuru Niwa, Yasuhiro Ito, Haruhiko Sugimura, Takafumi Suda

<研究グループ>

浜松医科大学内科学第二講座、同臨床薬理学講座、同腫瘍病理学講座

共同研究施設：静岡県立総合病院、磐田市立総合病院、静岡市立静岡病院、総合病院聖隷三方原病院、藤枝市立総合病院、総合病院聖隷浜松病院、浜松労災病院、静岡済生会総合病院、静岡赤十字病院、静岡市立清水病院、JA 静岡厚生連遠州病院、浜松医療センター、天竜病院

本研究は、小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズスクイブの資金支援のもとで実施した成果です。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 臨床薬理学講座
(〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)
連絡担当：准教授 乾直輝
Tel: 053-435-2385
E-mail: inui@hama-med.ac.jp