

令和 3 年 11 月 10 日

肺がんにおけるドライバー遺伝子異常と 免疫治療の関係を解明

<研究成果のポイント>

- ドライバー遺伝子異常を伴う肺がんには免疫療法が効きにくいことが知られています。
- 今回、その一つである MET 遺伝子増幅を伴う肺がんにおいて、免疫治療が選択可能であることを明らかにしました。
- 今後、長期におよぶ肺がん患者の治療選択肢において重要な方針を示しました。

※本研究成果は、国際誌「JTO Clinical and Research Reports」に日本時間 10 月 7 日にオンライン掲載されました。

<概要>

浜松医科大学内科学第二講座の吉村克洋医師、臨床薬理学講座の乾直輝教授らは、腫瘍病理学講座(相村春彦教授)らとの共同研究により、非小細胞肺がんにおける主要なドライバー遺伝子の一つである **MET 遺伝子の増幅**と**免疫チェックポイント阻害剤**の治療効果の関係について前向きコホートを用いて解明しました。

ドライバー遺伝子異常を伴う肺がんは免疫治療が効きにくいことが知られていましたが、本研究では MET 遺伝子増幅の有無で、免疫チェックポイント阻害剤の効果に有意な差がないことを明らかにし、MET 遺伝子増幅を伴う肺がん患者さんでも免疫治療が有効な治療選択であることを示唆する画期的な研究成果として評価されました。

本研究結果は、肺がん医学雑誌として国際的に高い権威が認められている「Journal of Thoracic Oncology」の姉妹紙である「JTO Clinical and Research Reports」に 10 月 7 日オンライン掲載されました。

<研究の背景>

肺がんは肺や気管支が何らかの原因でがん化したもので、部位別がんの**死亡者数第 1 位**の最も治療が困難ながんの一つです。最近、肺がんにおける新たな治療として、**免疫チェックポイント阻害薬**による**免疫治療**が広く使用されています。私たちの体には、がん細胞を排除する免疫機構を備えていますが、がん細胞は様々な機構を用いて、その免疫にブレーキをかけ免疫からの攻撃から逃げていることがわかってきました。**ニボルマブ**などの免疫チェックポイント阻害薬は、そのブレーキ部分を阻害することで、本来ある免疫によるがん細胞への攻撃を回復させる治療法です。現在、肺がんのみならず胃がんや泌尿器がんなど、様々ながんの主たる治療になっています。ただ、免疫チェックポイント阻害剤がどういった患者でよく効くのか、効きにくいのかは未だはっきりしておらず、重要な課題とされています。

一方で、肺がんにはがんの発生や増殖にアクセルをかける「**ドライバー (運転手)**」のような働きをもつ、**ドライバー遺伝子**があります。EGFR、ALK、ROS 1 などいくつかのドライバー遺伝子異常が知られており、これらドライバー遺伝子を直接阻害する薬(分子標的薬)も重要な治療法の一つとして臨床で使用されています。**MET 遺伝子増幅**は新たな分子標的薬が使用され始め、近年、注目されているドライバー遺伝子異常です。

EGFR や ALK など主要なドライバー遺伝子異常を有する肺がんには免疫チェックポイント阻害薬は効きにくいことが報告されていましたが、MET 遺伝子増幅を伴う肺がんにおける免疫チェックポイントの効果についてはよくわかっていませんでした。

私たちは、fluorescence in situ hybridization (FISH)法による解析で、肺がん細胞における MET

遺伝子増幅が、ニボルマブの治療効果にどう影響するのか、前向きコホートをを用いて研究を行いました。

<研究の成果>

MET 遺伝子増幅の有無で免疫チェックポイント阻害薬の効果は変わらない

本研究には、ニボルマブで治療された進行非小細胞肺癌患者 200 例の前向きコホートを利用し、最終的に FISH 法で MET 遺伝子コピー数が解析できた 175 例を対象としました。

ニボルマブの治療効果を示す奏効率は MET 遺伝子増幅群で 23.1%、非増幅群で 19.1%と同じような奏効率を示していました。さらに、治療中にがんが進行せず安定した状態でいられる無増悪生存率や、全生存期間についても、MET 遺伝子増幅群と非増幅群で統計学的な有意差は認められませんでした。対して、別のドライバー遺伝子である EGFR 遺伝子異常がある肺癌は、MET 遺伝子増幅に関わらず、EGFR 遺伝子異常がない肺癌に対して、ニボルマブに対する奏効率、生存期間ともに有意に劣っていました。

<今後の展開>

本研究では EGFR や ALK などの他の主要なドライバー遺伝子異常とは異なり、MET 遺伝子増幅を伴う肺癌では、免疫チェックポイント阻害剤への効果が、MET 非増幅症例と同等の効果があることが示されました。近年、医療の進歩により、進行肺癌患者の生命予後も延長し、あらゆる治療選択肢にどれくらいの効果が見込めるのか判断することが重要な臨床課題であり、今回の結果は長期におよぶ肺癌患者の治療シーケンスにおいて、重要な方針を示すものでした。

腫瘍免疫環境への影響は、ドライバー遺伝子異常ごとに異なっており、MET 以外のドライバー遺伝子異常においても、同様の検討を進めていく必要があります。また、MET 遺伝子異常がどのように免疫システムに関わっているのか、メカニズムに迫る研究も望まれます。

<発表雑誌>

JTO Clinical and Research Reports
(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtocr.2021.100239>)

<論文タイトル>

MET Amplification and Efficacy of Nivolumab in Patients With NSCLC

<著者>

Katsuhiko Yoshimura, Yusuke Inoue, Naoki Inui, Masato Karayama, Hideki Yasui, Hironao Hozumi, Yuzo Suzuki, Kazuki Furuhashi, Tomoyuki Fujisawa, Noriyuki Enomoto, Yutaro Nakamura, 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

<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 内科学第二講座(〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)

医師 吉村克洋

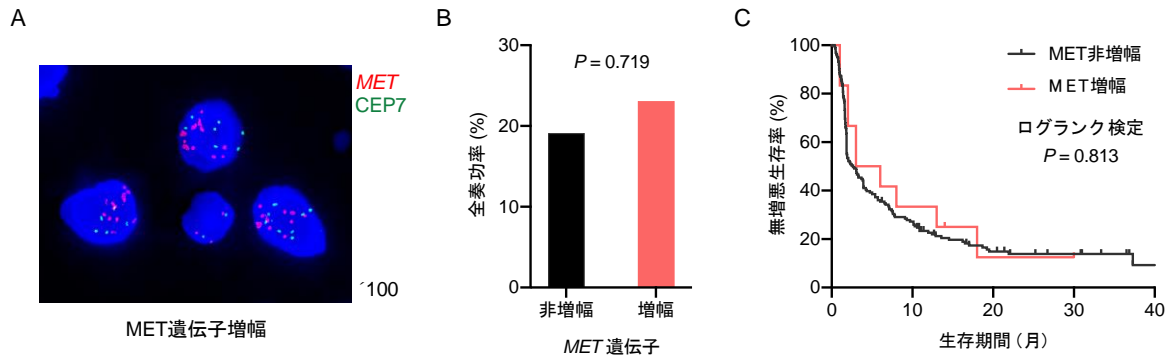
(現・テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター 博士研究員)

E-mail: KYoshimura@mdanderson.org

同大 臨床薬理学講座
教授 乾直輝

Tel: 053-435-2385 /E-mail: inui@hama-med.ac.jp

<参考図>



図：MET 遺伝子増幅と免疫チェックポイント阻害薬の効果

- FISH 法で解析した肺がん細胞内の MET 遺伝子（赤色のシグナルが核内の MET 遺伝子で増幅を示している）
- MET 遺伝子増幅の有無での免疫チェックポイント阻害剤の全奏効率（治療が効果を示した割合）
- 免疫チェックポイント阻害剤が投与された患者の MET 遺伝子増幅別の無増悪生存率（治療中にがんが進行せず安定した状態の患者の割合）