

令和 3 年 4 月 20 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16812

研究課題名(和文) 未治療進行非小細胞肺癌における治療前腫瘍量とPD-1阻害薬治療効果の関連性

研究課題名(英文) The association of tumor burden and anti-PD-1 inhibitor therapy efficacy in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer.

研究代表者

原谷 浩司 (HARATANI, KOJI)

近畿大学・大学病院・助教

研究者番号：90760447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：進行再発非小細胞肺癌初回治療例を対象とした多施設共同研究を行った。PD-1阻害薬単独療法を行った106例を主対象とし、殺細胞薬のみで治療した105例、PD-1阻害薬+殺細胞薬で治療した49例を対照群として集積し、治療効果と腫瘍量の関連性を検討した。殺細胞薬群では、腫瘍量と治療効果の関連性は認められなかったが、PD-1阻害薬単独治療群でその関連性が強く認められた。また、51例の腫瘍組織検体で遺伝子発現解析を行うと、腫瘍量が多い群は少ない群と比較して免疫抑制性シグナルが亢進していた。以上より、腫瘍量が多い場合には、特定の免疫状態によってPD-1阻害薬単独治療への耐性を示すことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療前腫瘍量が多い未治療進行再発非小細胞肺癌においては、PD-1阻害薬単独治療では治療効果が不十分であることがわかった一方、殺細胞薬などを適切に併用することでそれを克服できる可能性が示唆された。また、免疫関連遺伝子発現解析により、腫瘍量が多い場合に特定の免疫プロファイルによってPD-1阻害薬単独治療への耐性を示すことが示唆された。これらの知見によって、腫瘍量の大小による治療戦略の最適化が促進することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this multi-institutional study, patients with treatment-naive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who received anti-PD-1 monotherapy (ICI-cohort, N=106), platinum-doublet therapy (Chemo-cohort, N=105), or anti-PD-1 with platinum-doublet therapy (ICI+Chemo-cohort, N=49) as their first-line treatment regimens were included to evaluate the association of tumor burden (TB) with treatment efficacy. This analysis showed significant association of high tumor burden with poor treatment efficacy only in ICI-cohort. Gene expression analysis of pretreatment tumor tissue from approximately 50 patients revealed that high tumor burden was associated with immunosuppressive phenotypes. Thus, this study suggested that high TB was associated with resistance to anti-PD-1 therapy in treatment-naive advanced NSCLC, possibly due to certain immunosuppressive phenotypes.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：非小細胞肺癌 免疫治療 腫瘍免疫 チェックポイント阻害薬 PD-1 耐性 腫瘍量 遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

進行再発非小細胞肺癌は診断時に既に遠隔転移を有する根治不能の病態であり予後不良である。近年、免疫チェックポイント阻害薬の登場によりその治療成績は目覚ましく改善してきており、同集団に対する治療戦略は免疫チェックポイント阻害薬の PD-1/PD-L1 阻害薬が中心である。2016 年に発表された KEYNOTE-024 試験で、PD-L1 高発現（腫瘍細胞の PD-L1 陽性割合 50%以上）の同集団に対して、長らく従来の標準治療であった殺細胞薬療法と比較して、PD-1 阻害薬の Pembrolizumab 単独療法の方が明らかな長期生存が得られることがわかり、現在、PD-L1 高発現例における初回治療の標準は Pembrolizumab 単独療法となっている (Reck et al. N Engl J Med.2016)。しかし、その結果を見ると、約半数例が 1 年以内に治療抵抗性となっており、PD-L1 高発現例の様にあらかじめ治療効果が良好と目される集団に限定した場合であっても、PD-1 阻害薬単独療法による長期生存の恩恵は一部の患者でしか得られないことがわかる (図 1)。よって、より多くの進行再発非小細胞肺癌患者の予後を改善するためには、これらの治療抵抗性の要因すなわち治療効果予測因子ならびに耐性因子を特定することがまず重要である。しかし、国内外におけるその検討は過去に乏しく、未だ解決していない社会的に重要性の高い問題である。

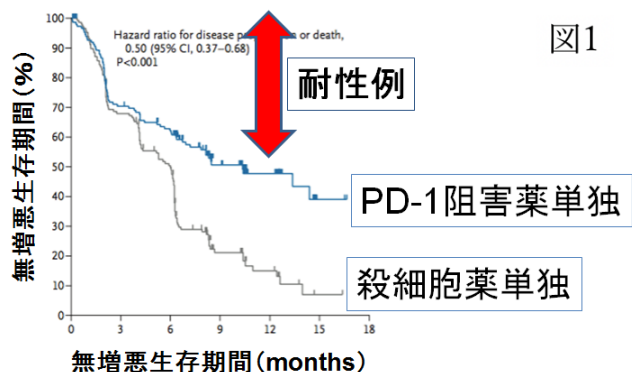


図1

この様に、進行再発非小細胞肺癌初回治療の PD-1 阻害薬単独療法における治療抵抗性の要因は未だ特定されていないが、一方で、臨床現場ではその科学的検討が置き去りになったまま PD-1/PD-L1 阻害薬と他の治療を併用する治療方法の開発が進んでしまっている。すなわち、PD-1/PD-L1 阻害薬と殺細胞薬の併用 (Gandhi et al. N Engl J Med.2018, Paz-Ares et al. N Engl J Med.2018) や、PD-1/PD-L1 阻害薬と他の免疫チェックポイント阻害薬 (抗 CTLA-4 抗体) の併用 (Hellman et al. N Engl J Med.2018) である。いずれの治療方法も、KEYNOTE-024 試験と同様にプラチナ併用療法に対する優越性が示されたことで、進行再発非小細胞肺癌の初回治療においては、①PD-1/PD-L1 阻害薬単独療法、②PD-1/PD-L1 阻害薬+殺細胞薬併用療法、③PD-1/PD-L1 阻害薬+CTLA-4 抗体併用療法の 3 つの治療方法が横並びとなっている。その中で、①と②あるいは①と③の直接比較試験は過去現在においても一切行われておらず、PD-1 阻害薬単独療法 (①) でも十分に治療可能な患者と、PD-1 阻害薬に他の治療薬を併用したより強力な治療法 (②あるいは③) が望ましい患者の効果的な選別は今後も困難であることが予想される。

一見して、2 種類以上の治療薬を併用した②や③が望ましい様に思われるが、複数の治療薬を併用することは治療効果のみならず有害事象も増強してしまう。よって、本来なら PD-1 阻害薬単独療法のみで十分な長期生存が得られたはずの患者が、闇雲に他の治療薬を併用することで重篤な有害事象を発症し致命的な状況に陥ることや、有害事象により治療中断を余儀なくされることで全体の治療強度が低下してしまい結果的に疾患の再増悪を助長することになる可能性が考えられる (実際に、②や③の併用治療は①よりも有害事象が多いことがそれぞれの臨床試験結果から伺われる)。

よって、PD-1 阻害薬単独療法の効果不良因子ならびに耐性因子を同定し、それにより単独療法でも十分な治療成績が得られるであろう患者集団と、併用療法の様なより強力な治療法が必要であろう患者集団を選別することで、より多くの患者を救済することが出来ると考えられる。しかし、現在の科学的知見のみでは両者の選別を行う上での糸口は乏しく、それを提唱するうえでの科学的根拠の構築がまずは必要である。

2. 研究の目的

進行再発非小細胞肺癌患者初回治療を対象として、治療開始前腫瘍量と PD-1 阻害薬単独療法治療効果の関連性について検討し、さらにその臨床検体 (腫瘍組織検体) を用いて腫瘍量の過多と腫瘍組織中の免疫活性の関連性を直接的に解析した。実際に PD-1 阻害薬治療を行った患者の臨床データとその腫瘍組織検体を用いて腫瘍量と免疫活性の観点で行われた解析・報告は過去になく、本研究で得られる知見をもって、進行再発非小細胞肺癌患者初回治療戦略の最適化を図ることを目的とした。

3. 研究の方法

進行再発非小細胞肺癌初回治療例を対象とした多施設共同研究を行った。PD-1 阻害薬単独療法を行った約 106 例を主対象とし、殺細胞薬のみで治療した 104 例、PD-1 阻害薬+殺細胞薬で治療した約 49 例を対照群として集積し、全ての群において治療効果と腫瘍量の関連性を検討した。主たるエンドポイントとしては無増悪生存期間 (PFS) を用い、全生存期間 (OS) についても検討した。統計解析では、臨床的に重要と考えられる背景因子を共変量とした多変量解析、傾向スコアによる重み付け解析を用いて、交絡因子の影響の排除に最新の注意を払いながら、上記関連性を検討した。また、腫瘍量のカットオフについては、中央値や四分値だけでなく、時間依存性解析を用いた ROC 曲線を作成したうえで 1 年後無増悪生存を予測するための最善のカットオフ値を探索し、このカットオフ値を用いての解析も行った。

さらに、51 例の治療開始前腫瘍組織検体を用いて nCounter I0360 による免疫関連遺伝子発現解析を行い、腫瘍量と腫瘍内免疫環境の関連性を検討した。

4. 研究成果

(1) 臨床背景

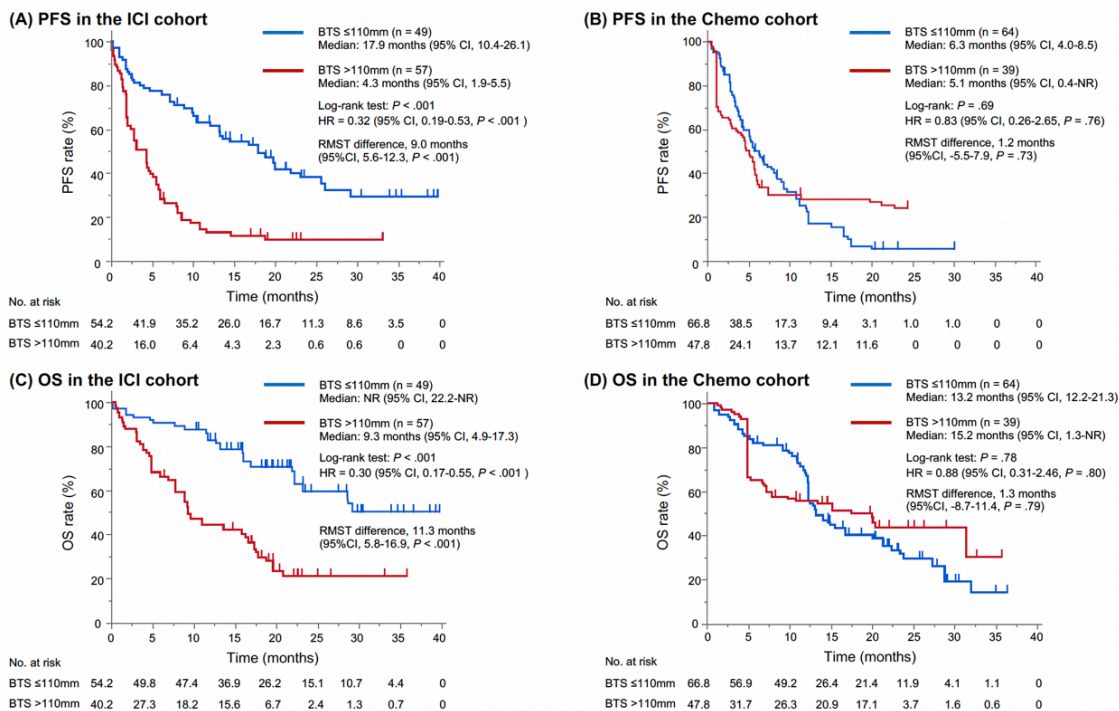
PD-1 阻害薬単独療法を行った 106 例、殺細胞薬のみで治療した 105 例、PD-1 阻害薬+殺細胞薬で治療した 49 例のそれぞれの臨床背景因子に明らかな差はなく、臨床的には同等の集団であり比較対象としてお互い適切な集団であると考えられた。

(2) 腫瘍量と治療効果との関連性

殺細胞薬のみで治療した 105 例 (Chemo cohort)、PD-1 阻害薬+殺細胞薬で治療した 49 例 (ICI+Chemo cohort) では、腫瘍量と治療効果の関連性は無増悪生存期間 (PFS) においても全生存期間 (OS) においても認められなかった (いずれも Cox 比例ハザード解析において有意差なし)。一方で、PD-1 阻害薬単独治療群 106 例 (ICI cohort) では、無増悪生存期間 (PFS) においても全生存期間 (OS) においても腫瘍量と治療効果の強い関連性が認められ、高腫瘍量が治療効果不良と関連していた (いずれも Cox 比例ハザード解析において有意差あり、ハザード比中央値は 0.3 前後)。この関連性は複数の中央値や四分値などの複数のカットオフ値によっても一貫しており、さらに時間依存性 ROC 曲線によって定められたカットオフ値 (総腫瘍径=BTS, 110mm) を用いた傾向スコア重み付け解析においても、一貫した結果が得られた (図 2)。

さらに、Restricted median survival time を考慮した解析により、腫瘍量は PD-1 阻害薬単独治療の治療効果予測因子であることが確認された。

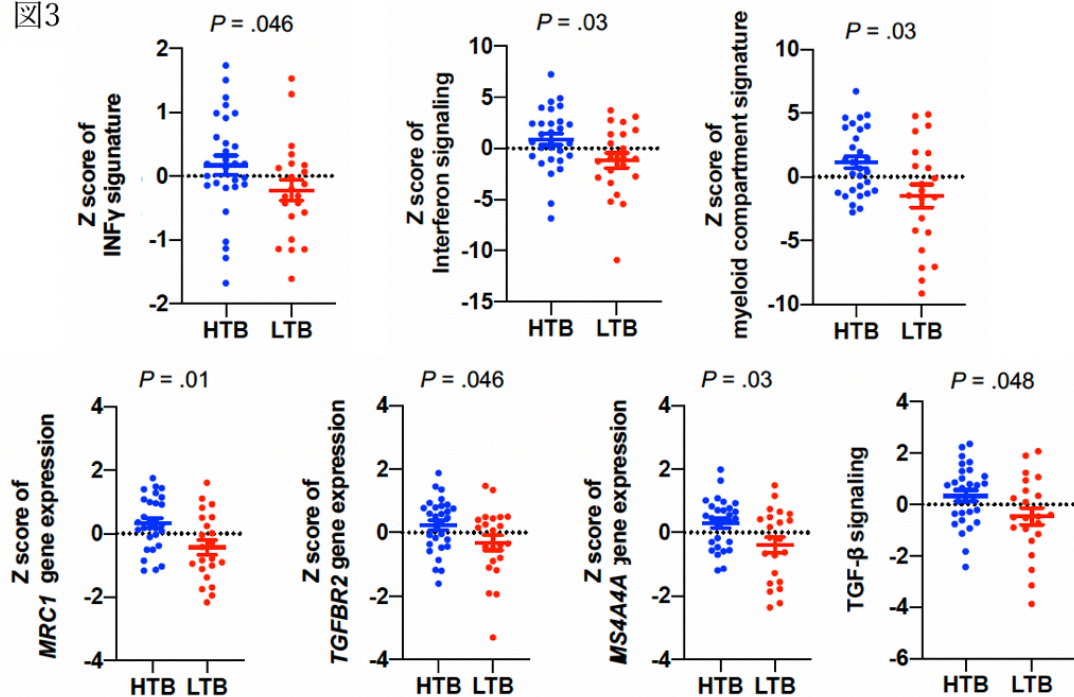
図2



(3) 腫瘍量と腫瘍内免疫プロファイルの関連性

さらに、50例程度の治療開始前腫瘍組織検体を用いた nCounter I0360 による免疫関連遺伝子発現解析では、腫瘍量の多い群 (HTB) が腫瘍量の少ない群 (LTB) と比較して、腫瘍内免疫活性 (IFN- γ signature, Interferon signaling) は変わらなかった一方で、腫瘍関連マクロファージ浸潤を示す遺伝子群発現 (myeloid compartment signaling, MRC1, TGFBR2, MSA4A4) や TGF- β などの腫瘍免疫抑制性シグナルが亢進していることが示された (図 3)。

図3



(4) 結語

以上より、腫瘍量が多い場合には、上記のような特定の免疫プロファイルにより PD-1 阻害薬単独治療への耐性を示すことが示唆された。また、高腫瘍量による PD-1 阻害薬単独治療耐性を克服するためには、腫瘍量によって治療効果が変わらないような殺細胞薬治療をはじめとした併用治療が有益であることが示唆された。また、免疫関連遺伝子発現解析の結果から、腫瘍関連マクロファージや TGF- β などの特定の免疫プロファイルを抑制するような新規薬剤との併用治療が有望であることが示された。本結果は英文雑誌に投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 S.Suzuki, Koji Haratani, Hidetoshi Hayashi, Yasutaka Chiba, Ryoji Kato, Yusuke Kawanaka, Junko Tanizaki, Takashi Kurosaki, Yoshikazu Hasegawa, Kazuyo Ota, Takahumi Okabe, Yusaku Akashi, Tomohiro Ozaki, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Akihito Ito, and Kazuhiko Nakagawa
2. 発表標題 The association of tumor burden with the efficacy of anti-PD-1 drugs for treatment-naive advanced non-small-cell lung cancer.
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会（JSM02021）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

査読付き国際医学雑誌へ現在投稿中である。

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------