

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09665

研究課題名(和文) 小細胞肺癌患者を抗PD-1抗体奏効型に誘導する抗がん剤の検討

研究課題名(英文) Study on a type of chemotherapy regimen that induces immune status into response pattern for anti-PD-1 antibody in small lung cancer patients

研究代表者

西原 冬実(加藤) (Nishihara, Fuyumi)

埼玉医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60406478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：2017年4月から2018年12月の間に小細胞肺癌限局型(LD)15人、進展型(ED)21人の計36人からPBMCを採取。治療終了から少なくとも3ヶ月以上観察したLD12人、ED6人の計18人で解析。治療前のCD62LlowCD4陽性T細胞はLD群で高値であり、治療後には化学療法単独群では増加しなかったが放射線化学療法群では増加した。治療後のエフェクターT細胞の割合、さらにICOS陽性エフェクターT-cellは無増悪生存期間(PFS)と正相関していた。化学放射線治療はエフェクターT細胞を増加させる可能性があり、T細胞免疫は小細胞肺癌患者の化学療法もしくは化学放射線治療後のPFSと相関があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小細胞肺癌には病期と関連した異なったT細胞免疫状態が存在し、化学療法、化学放射線治療により影響された後のT細胞免疫状態が小細胞肺癌病勢制御に大きく関与していることを示唆している。カルボプラチン+エトポシドという標準的的化学療法に抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブを併用することが承認されたことに伴い、PFS、OSが延長できた長期生存者の免疫状態を明らかにすることで、理想的なバイオマーカー及び長期生存者を増やす探索に繋げることができる。

研究成果の概要(英文)：The study involved SCLC patients who underwent platinum-based chemotherapy plus radiotherapy or chemotherapy alone between April 2017 and December 2018. Fifteen patients had limited-stage (LS), and 21 had extensive-stage (ES). Twelve patients who were observed at least three months after treatment in LS and six patients in ES were analyzed. The percentage of CD62Llow CD4+ T-cells in LS was higher than that in ES before treatment. The percentage of CD62Llow CD4+ T-cells was significantly elevated after chemoradiation therapy, but not after chemotherapy alone. CD62Llow CD4+ T-cell significantly positively correlated with progression free survival (PFS) after chemotherapy. The percentage of ICOS+ in relation to CCR7-CD62LlowCD4+ T-cells correlated with PFS after chemoradiotherapy. Chemotherapy had no apparent effects on T-cell immunity, but radiation therapy may have increased effector T-cells. T-cell immunity correlated with PFS after chemotherapy or chemoradiotherapy in SCLC patients.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：小細胞肺癌 末梢血単核球 PFS 免疫チェックポイント 腫瘍免疫 エフェクターT細胞 抗癌剤 放射線治療

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

埼玉医科大学国際医療センターにおいて Nivolumab 治療を受けた非小細胞肺癌患者の治療前末梢血中リンパ球サブセットと治療 8 週間後 CT 評価について検討を行った。この結果、治療前に CD62L^{low} CD4⁺ T 細胞/ 制御性 T 細胞 (Treg) 比が増加している症例においてのみ Nivolumab による部分奏効 (PR) または病勢安定 (SD) が得られることを見出した。この結果より、抗 PD-1 抗体が効果を発揮する抗腫瘍免疫として CD4⁺ エフェクター T 細胞優位のバランスが必要なこと、肺癌患者末梢血で簡便に CD4⁺ T-cell balance は検討することが可能であることが明らかとなった。一方で再発小細胞肺癌に対しても第 1/2 相臨床試験 (Checkmate032) として Nivolumab 単剤、抗 CTLA-4 抗体 (Ipilimumab) との併用でそれぞれ奏効率 10%、33% を示した。これは、従来二次治療に用いられてきた抗がん剤治療の効果を上回っており、免疫チェックポイント阻害剤の承認が期待されていた。また、小細胞肺癌の標準治療であるプラチナ製剤とエトポシド、放射線治療が免疫に与える影響については報告がほとんどなされていない状況であり、標準治療として用いられている細胞傷害性抗がん剤の抗腫瘍 T 細胞免疫への影響を解析することで、抗 PD-1/PD-L1 抗体治療を行うのに適切な抗がん剤治療のレジメン、治療スケジュールなどを明らかにすることができると思われた。

2. 研究の目的

申請者が非小細胞肺癌患者において新規発見した PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) のバイオマーカー (特願 2017-20685) を用いて、小細胞肺癌患者を観察し細胞傷害性抗がん剤治療による免疫状態の変化を明らかとする。進展型小細胞肺癌においてカルボプラチン + エトポシドという標準的化学療法に抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブを併用することが承認されたことに伴い、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) が延長できた長期生存者の免疫状態を明らかにすることで、理想的なバイオマーカー及び長期生存者を増やす探索に繋げることができると考える。

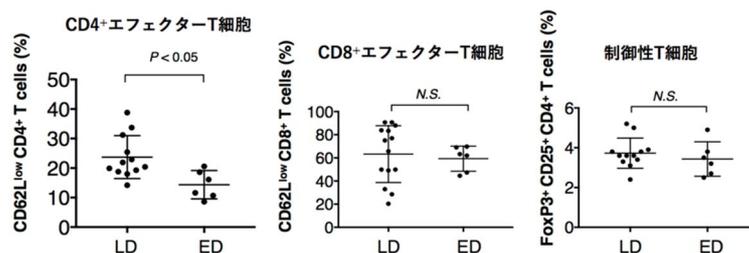
3. 研究の方法

2017 年 4 月から 2018 年 12 月の間に埼玉医科大学国際医療センターにおいて小細胞肺癌と診断され、抗癌剤治療を予定した患者より末梢血単核球細胞 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) 解析を目的として BD バキューティナ CPT™ 採血管を用い 14mL の末梢血採血をおこなった。採血スケジュールは一次治療 (細胞傷害性抗がん剤) 初回投与直前 (PBMC) 初回投与 2 週間目 (PBMC) 2 コース目開始直前 ((PBMC) 初回化学療法投与終了後 3-4 週目 (PBMC) の計 4 回とした。PBMC をフローサイトメトリー (BD LSRFortessa™ X-20) を用いて測定し解析をおこなった。

4. 研究成果

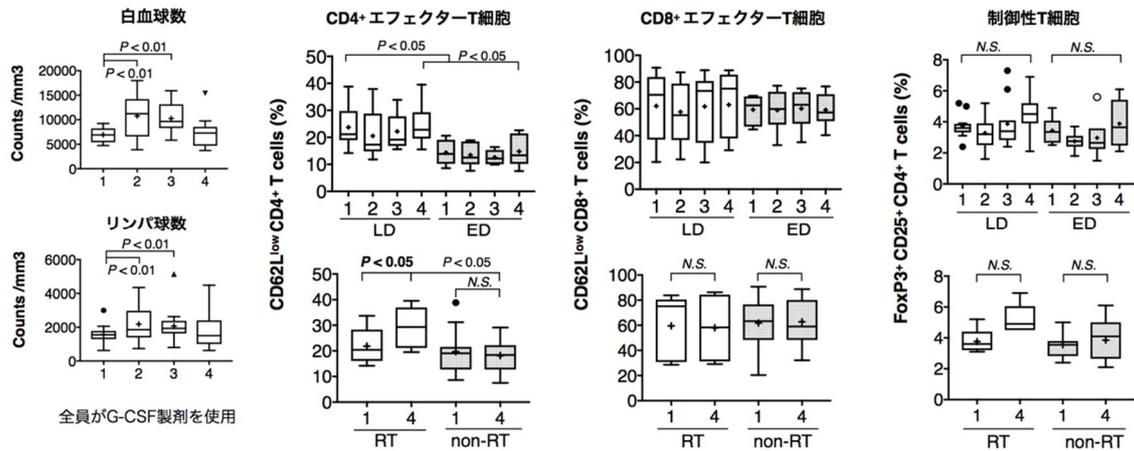
限局型 (LD) 15 人、進展型 (ED) 21 人の計 36 人から PBMC を採取した。抗癌剤投与終了から少なくとも 3 ヶ月以上観察し得た限局型 (LD) 12 人、進展型 (ED) 6 人の計 18 人の解析をおこなった。限局型のうち胸部放射線治療を併用したのは 6 人であった。抗がん剤治療開始直前の免疫担当細胞の割合は LD 群の方が ED 群より優位に CD4⁺ エフェクター T 細胞が多かったが、CD8⁺ エフェクター T 細胞、制御性 T 細胞の割合には差がなかった (図 1)。

図 1 治療前における免疫担当細胞の割合



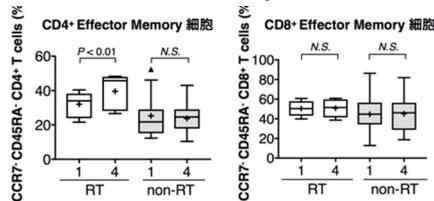
治療前後における白血球数、リンパ球数は全例で抗がん剤投与 2 週間の時点で上昇していたが、全例で G-CSF 製剤を使用したためと考えられた。CD4⁺ エフェクター T 細胞は LD 群、ED 群ともに治療の前後での変化は明らかではなかったが、胸部放射線治療併用群 (RT) と非併用群 (non-RT) で比較すると優位に RT 群で増加していた。CD8⁺ エフェクター T 細胞、制御性 T 細胞では治療による変化は明らかではなかった (図 2)。

図 2 治療前後における免疫担当細胞の割合の変化



CCR7⁻ CD45RA⁻ CD4⁺ T細胞で表現される CD4⁺ Effector Memory 細胞も RT 併用群で治療後に優位に上昇していたが、non-RT 群や CD8⁺ Effector Memory 細胞では有意差はなかった (図 3)。

図 3 Effector Memory 細胞の変化



化学療法治療 (Cx) を受けた小細胞肺癌患者の PFS は、effector CD4⁺ T細胞割合と正相関すること、(図 4) 化学放射線治療 (CRT) 後に増加する ICOS 陽性エフェクターCD4 T細胞比率が治療後の PFS と正相関していた (図 5)。

図 4

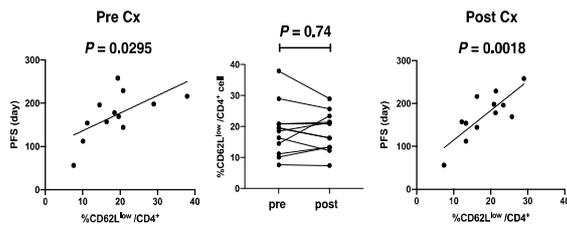
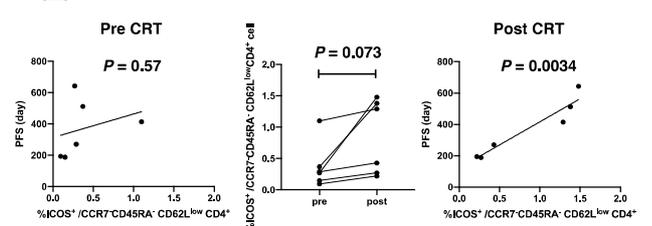


図 5



以上のことより、小細胞肺癌症例には病期と関連した異なった T細胞免疫状態が存在し、化学療法、化学放射線治療により影響された後の T細胞免疫状態が小細胞肺癌病勢制御に大きく関与していることを示唆している。今後は進展型小細胞肺癌に対して抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブの併用が承認されたことをうけ、長期生存者の免疫状態を明らかにすることで、理想的なバイオマーカー及び長期生存者を増やす探索を進めていく予定である。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kagamu Hiroshi, Kitano Shigehisa, Yamaguchi Ou, Yoshimura Kenichi, Horimoto Katsuhisa, Kitazawa Masashi, Fukui Kazuhiko, Shiono Ayako, Mouri Atsuhito, Nishihara Fuyumi, Miura Yu, Hashimoto Kosuke, Murayama Yoshitake, Kaira Kyoichi, Kobayashi Kunihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 CD4+ T-cell Immunity in the Peripheral Blood Correlates with Response to Anti-PD-1 Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 334 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-19-0574	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miura Yu, Mouri Atsuto, Kaira Kyoichi, Yamaguchi Ou, Shiono Ayako, Hashimoto Kosuke, Nishihara Fuyumi, Shinomiya Shun, Akagami Tomoe, Murayama Yoshitake, Abe Takanori, Noda Shin ei, Kato Shingo, Kobayashi Kunihiro, Kagamu Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Chemoradiotherapy followed by durvalumab in patients with unresectable advanced non small cell lung cancer: Management of adverse events	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1280 ~ 1287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Ou, Kaira Kyoichi, Hashimoto Kosuke, Mouri Atsuto, Miura Yu, Shiono Ayako, Nishihara Fuyumi, Murayama Yoshitake, Noda Shin ei, Kato Shingo, Kobayashi Kunihiro, Kagamu Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Radiotherapy is an independent prognostic marker of favorable prognosis in non small cell lung cancer patients after treatment with the immune checkpoint inhibitor, nivolumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 992 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mouri Atsuto, Kaira Kyoichi, Yamaguchi Ou, Shiono Ayako, Miura Yu, Hashimoto Kosuke, Nishihara Fuyumi, Murayama Yoshitake, Kobayashi Kunihiro, Kagamu Hiroshi	4. 巻 84
2. 論文標題 Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 873 ~ 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-019-03926-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mouri Atsuto, Yamaguchi Ou, Miyauchi Sachiko, Shiono Ayako, Utsugi Harue, Nishihara Fuyumi, Murayama Yoshitake, Kagamu Hiroshi, Kobayashi Kunihiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Combination therapy with carboplatin and paclitaxel for small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 34 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiono Ayako, Kaira Kyoichi, Mouri Atsuto, Yamaguchi Ou, Hashimoto Kosuke, Uchida Takahiro, Miura Yu, Nishihara Fuyumi, Murayama Yoshitake, Kobayashi Kunihiro, Kagamu Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Improved efficacy of ramucirumab plus docetaxel after nivolumab failure in previously treated non small cell lung cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 775 ~ 781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.12998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西原冬実、四宮俊、橋本康佑、三浦雄、塩野文子、山口央、毛利篤人、村山芳武、解良恭一、小林国彦、各務博
2. 発表標題 小細胞肺癌治療が抗腫瘍免疫に及ぼす影響
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西原冬実、内田貴裕、橋本康佑、三浦雄、塩野文子、山口央、毛利篤人、村山芳武、小林国彦、各務博
2. 発表標題 小細胞肺癌治療が及ぼす免疫学的影響
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	小林 国彦 (Kobayashi Kunihiko) (30205455)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究 分担者	各務 博 (Kagamu Hiroshi) (30418686)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	