

令和 2 年 6 月 13 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：17K10433

研究課題名（和文）肺癌における抗PD-1抗体の治療効果予測マーカーとしてのFDG-PETの役割

研究課題名（英文）Role of FDG-PET as therapeutic predictive marker of anti-PD-1 antibody in lung cancer

研究代表者

解良 恭一（Kaira, Kyoichi）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：40400783

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）：PD-L1高発現と低発現の細胞株に対して、GLUT1とHIF-1発現を検討し、PD-L1高発現でHIF-1発現がやや高い傾向にあった。非小細胞肺癌の外科的切除された腫瘍組織にてPD-L1、GLUT1、HIF-1 および腫瘍内FDG集積におけるSUVmaxの関係を検討し、450例の肺癌腫瘍組織で、FDG集積とPD-L1発現は有意な相関を認め、PD-L1発現はGLUT1とHIF-1 有意な相関関係を認めた。腫瘍内リンパ球浸潤とは関連は認めなかった。実際に、非小細胞肺癌患者58例に対してFDG-PETの抗PD-1・PD-L1抗体の治療モニタリングの意義を臨床試験として計画し現在進行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗PD-1・PD-L1抗体の確立したバイオマーカーはなく、現状では腫瘍内PD-L1発現を治療効果予測マーカーの目安にしている。しかし、腫瘍組織内のPD-L1発現を正確に評価することである。そこで、PD-L1発現と関連性のある糖代謝マーカーであるFDG-PETでダイナミックにPD-L1発現の変化をとらえることができれば、免疫療法の効果を予測するのに有望である。本研究はその先駆けになる研究であり、今後の展開が期待されるものと思われる。

研究成果の概要（英文）：In experimental study, cell lines with high and low PD-L1 expression were correlated with the expression of GLUT1 and HIF-1. The trend of high HIF-1 expression was observed in cell line with high PD-L1, compared with that of low PD-L1. The immunohistochemical analysis using 450 tumor specimens with resected lung cancer revealed that the uptake of FDG was closely associated with PD-L1 expression, and there was significantly relationship between PD-L1 expression and GLUT1 and HIF-1. But, there was not association between tumor infiltrative lymphocytes and FDG uptake. Actually, we conducted the exploratory clinical trial to investigate the therapeutic significance of FDG-PET after anti PD-1/PD-L1 antibodies administration in patients with advanced non-small cell lung cancer. This study is ongoing now.

研究分野：呼吸器核医学

キーワード：PD-L1 免疫療法 肺癌 GLUT1 HIF-1 FDG-PET

1. 研究開始当初の背景

現在、進行非小細胞肺癌の2次治療としてドセタキセルが標準治療として使用されているが、抗PD-1抗体であるニボルマブ単剤との比較第三相試験で、ニボルマブがドセタキセルに比べて有意に奏効率と生存で有意に改善する結果を示し、初回治療抵抗性進行非小細胞肺癌でニボルマブが標準治療の位置づけとなった(1,2)。しかし、治療奏効率は chekmate017 と checkmeta057 の第三相試験の結果では、奏効率[partial response (PR)と complete response(CR)]は20%であったが、progression disease (PD)率は約40%と奏効する症例と全く治療効果を認めない症例が明確に分かれる結果となった(1,2)。現在、ニボルマブの治療効果を予測するバイオマーカーの探索が急務な課題であり世界中で様々な予測マーカーを探索する研究が行われている。今のところ明らかになっているのが、PD-1の腫瘍側のリガンドであるPD-L1蛋白発現を免疫染色で評価してその発現が高いほど抗PD-1抗体の治療効果が高くなること示されている(3,4)。初回治療抵抗性進行非小細胞肺癌に対してもう一つの抗PD-1抗体であるペンブロリズマブではPD-L1蛋白発現が50%以上の強陽性になると奏効率は約30%まで改善し、生存期間も延長することが示されている(3)。さらに、進行非小細胞肺癌におけるニボルマブ単剤の初回治療成績では、PD-L1発現陰性例は奏効率14%に対して、PD-L1発現が25%以上陽性で44%、50%以上陽性であれば50%とPD-L1発現が治療効果を予測するマーカーとして重要であることが分かってきた(4)。しかし、進行非小細胞肺癌の診断では大半が生検検体で診断がなされることが多く切除による診断は少数例である。PD-L1発現は腫瘍組織において不均一に発現しているため、生検組織でのPD-L1発現を免疫染色で正確に評価することは難しいのが現状である。そこで、画像にて治療効果を迅速に評価でき、さらには治療前の画像所見で抗PD-1抗体治療の効果を予測できれば非侵襲的であり有用なバイオマーカーになりうることは明白である。最近、肺多形癌の切除標本を用いた臨床病理学的研究で、PD-L1発現は低酸素マーカーであるHIF-1発現と有意な相関を認め、PD-L1高発現は予後不良にも有意に相関することが示された(5)。さらに、腎細胞癌の研究でもHIF-1の下流にある糖代謝マーカーであるglucose transporter 1 (Glut1)発現とPD-L1発現が腫瘍組織において有意な相関を認め、低酸素マーカーであるCA-IX発現との有意な関連が報告されている(6)。我々の以前の研究からもHIF-1やGlut1発現は、腫瘍内におけるFDG集積と有意な相関があり細胞レベルでもその関連性を証明してきた(7,8,9)。腫瘍における糖代謝量は治療後の予後因子だけでなく、治療に伴う糖代謝の変化率が治療効果を予測する優れたツールであることも知られている。そこで我々は腫瘍、特に肺癌におけるPD-L1発現と低酸素・糖代謝の関連性のメカニズムを明らかにし、臨床病理学的にも検討を加えて、実際の臨床でニボルマブ投与におけるFDG-PETの治療モニタリングと治療効果予測マーカーとしての役割を検証することは抗PD-1抗体の治療効果予測因子を探索する研究として今まで報告のない意義の高いものと考えた。さらにニボルマブは2週間ごとの投与であるが、薬価として1回投与で約130万費用がかかり効果のある集団、無効な集団を早期に識別することは医療経済的にも大きな課題と言える。FDG-PETは肺癌においても治療効果を早期に予測できることは最近の報告でも明らかになってきている。

【参考文献】

- 1) Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015;373:123-35.
- 2) Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;373:1627-39.
- 3) Herbst RS, et al. Lancet 2016;387:1540-50.
- 4) Gettinger S, et al. J Clin Oncol 2016;34:2980-7.
- 5) Chang YL, et al. Eur J Cancer 2016;57:91-103.
- 6) Ruf M, et al. Int J Cancer 2016;139:396-403.
- 7) Kaira K, et al. Lung Cancer 2014;83:197-204.
- 8) Kaira K, et al. Eur J Cancer 2012;48:1244-54.
- 9) Kaira K, et al. J Clin Oncol 2010;5:460-5.
- 10) Sunaga N, et al. Lung Cancer 2008;59:203-10.
- 11) Zander T, et al. J Clin Oncol 2011;29:1701-8.

2. 研究の目的

抗PD-1抗体であるニボルマブは現在既治療進行非小細胞肺癌の標準治療薬であるが、その治療効果を予測する確立したバイオマーカーはまだ明らかではない。今のところPD-L1発現が治療効果を予測する有用なマーカーであるが、画像イメージングでの効果予測・治療モニタリング

の意義は明らかではない。本研究では PD-L1 発現と腫瘍内の糖代謝・低酸素の関連性を基礎的に検討し FDG 集積と PD-L1 発現の相関関係を明らかにする。抗 PD-1 抗体療法と FDG-PET による治療効果の関連性を評価し、ヒト肺癌腫瘍組織を用いて FDG 集積と PD-L1 含めた免疫微小環境との関りを臨床病理学的な解析で明らかにする。さらに実際に抗 PD-1・PD-L1 抗体と FDG-PET によるモニタリングの意義を臨床試験で検証することが目的である。

3．研究の方法

肺癌細胞株にて PD-L1 発現に従った FDG 集積の程度や糖代謝・低酸素に関連する因子を測定し、FDG 集積含めた糖代謝および低酸素マーカー発現の役割を基礎的に検討する。In vivo にても PD-L1 発現の異なった細胞株を使用しマウスに Xenograft を作成し、マウス用抗 PD-1 抗体投与に伴う FDG 集積を microPET で詳細なモニタリングをする。治療前後における腫瘍組織の免疫環境と血液のサイトカインの変化を調べ、PD-L1 高発現と低発現の組織について網羅的な解析を加えて FDG 集積に関わる因子を同定する。また、FDG PET が施行された肺癌外科的切除検体 500 例における PD-L1 発現含めたリンパ球浸潤と免疫関連因子の臨床病理学的検討を行う。最後に、抗 PD-1・PD-L1 抗体治療における FDG PET の治療モニタリングの意義を臨床試験として計画し遂行する。治療前、4 週間後および 9 週間後に測定して、早期の治療効果判定に FDG-PET が有用であるかどうかを探索的に検討する。

4．研究成果

細胞実験について、肺癌細胞株を選定して PD-L1 発現を行った。PD-L1 発現は非小細胞肺癌で高い傾向があり、小細胞肺癌では低い結果であった。非小細胞肺癌の組織型での PD-L1 発現のバラツキの傾向は認められなかった。さらに、FDG 取り込みとの関連を調べたが、非小細胞肺癌では、PD-L1 高発現で FDG 高集積の細胞株が見られたが、小細胞肺癌では相関を示す細胞株は認められなかった。そして、PD-L1 高発現と低発現の細胞株に対して、GLUT1 と HIF-1 発現を検討したところ、PD-L1 高発現で HIF-1 発現がやや高い傾向にあったが、統計学的に有意差は認めなかった。

非小細胞肺癌の腫瘍検体における PD-L1 発現と FDG 集積の関係を検討し、FDG 集積と PD-L1 発現の有意な相関性の結果が得られた。小細胞肺癌の細胞株で PD-L1 発現が低いことから、臨床検体を用いて、小細胞肺癌の腫瘍検体における PD-L1 発現と FDG 集積の関係を検討することにした。98 例の FDG-PET が施行された小細胞肺癌の腫瘍検体を薄切して PD-L1, CD4, CD8, Foxp3 で免疫染色を行った。PD-L1 発現は臨床検体ではその発現は低かった (36.8%)。PD-L1 発現と FDG 集積は弱い相関を認めるのみであった。治療後の予後については、PD-L1 発現では有意差はなく、FDG 高集積群で予後不良であった。しかし、限局型の小細胞肺癌では、PD-L1 高発現は予後不良因子となった。次に腫瘍内リンパ球における検討では、CD4 および CD8 の腫瘍内リンパ球が少ない患者群で多い群に比べて有意に FDG が高集積の傾向が見られた。

一方、非小細胞肺癌の外科的切除された腫瘍組織にて PD-L1, GLUT1, HIF-1 および腫瘍内 FDG 集積における SUVmax の関係を検討した。130 例の肺扁平上皮癌、320 例の肺腺癌の検討では、FDG 集積と PD-L1 発現は有意な相関を認め、PD-L1 発現は GLUT1 と HIF-1 有意な相関関係を認めた。しかし、CD4, CD8, Foxp3 など腫瘍内リンパ球浸潤とは関連は認めなかった。

これらの基礎的病理学的検討を踏まえた上で、抗 PD-1・PD-L1 抗体で治療をうける進行非小細胞肺癌患者に対して治療前後における FDG-PET の効果判定の有用性を評価する臨床試験を計画し現在施行中である。当初の予定より症例数を 58 例に増やして多施設共同研究として開始した。まだ、40 例と予定症例数を満たしておらず最終解析はできていないが、1 か月後の FDG 集積は低下する症例は奏効しており、明らかな FDG 集積を伴う増悪を認めている症例は 3 か月後に増悪し、抗 PD-1 抗体を中止せざるを得ない症例がみられた。現在、進行中であるが、PD-L1 発現と関連性のある糖代謝マーカーである FDG-PET でダイナミックに PD-L1 発現の変化をとらえることができれば、免疫療法の効果を予測するのに有望である。本研究はその先駆けになる研究であり、今後の展開が期待されるものと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ohtaki Y, Kaira K, Atsumi J, Nagashima T, Kawashima O, Ibe T, Kamiyoshihara M, Onozato R, Fujita A, Yazawa T, Sugano M, Iijima M, Nakazawa S, Obayashi K, Kosaka T, Yajima T, Kuwano H, Shirabe K, Mogi A, Shimizu K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in large cell neuroendocrine carcinoma of lung.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Transl Res.	6. 最初と最後の頁 3243-3253
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Kaira K, Kawashima O, Endoh H, Imaizumi K, Goto Y, Kamiyoshihara M, Sugano M, Yamamoto R, Osaki T, Tanaka S, Fujita A, Imai H, Kogure Y, Seki Y, Shimizu K, Mogi A, Shitara Y, Oyama T, Kanai Y, Asao T.	4. 巻 84
2. 論文標題 Expression of amino acid transporter (LAT1 and 4F2hc) in pulmonary pleomorphic carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Pathol.	6. 最初と最後の頁 142-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.humpath.2018.09.020.	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 Kasahara N, Kaira K, Bao P, Higuchi T, Arisaka Y, Erkhem-Ochir B, Sunaga N, Ohtaki Y, Yajima T, Kosaka T, Oyama T, Yokobori T, Asao T, Nishiyama M, Tsushima Y, Kuwano H, Shimizu K, Mogi A.	4. 巻 119
2. 論文標題 Correlation of tumor-related immunity with 18F-FDG-PET in pulmonary squamous-cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 71-77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lungcan.2018.03.001	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----