

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07682

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害薬の効果予測のための新たな画像診断法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a new imaging technique for predicting the effect of Immune checkpoint inhibitors

研究代表者

馬場 眞吾（BABA, SHINGO）

九州大学・大学病院・准教授

研究者番号：80380450

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、PD-1阻害剤の治療効果予測における¹⁸F-PD-L1 PET/CTの有用性について検証し、腫瘍内PD-1発現量の評価を行うことを目的とする。計画している具体的な研究項目は、¹⁸F-PD-L1合成法の確立と生検結果を基準とした¹⁸F-PD-L1 PETの感度・特異度の算出、治療効果との比較の3つである。この方法により腫瘍内のPD-L1発現の分布およびその変化の非侵襲的な画像診断法を確立する。本研究によりPd-L1標識に適した放射性同位体の安定合成と抗体標識に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

汎用性のある¹⁸FでPD-L1抗体を標識し、臨床研究を行った報告は検索しえた限り2件しか存在せず、国内での報告はこれまでに無い。本研究により得られた結果は免疫チェックポイント阻害剤をもちいた診療に大きなインパクトを与えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to validate the usefulness of ¹⁸F-PD-L1 PET/CT in predicting the therapeutic effect of PD-1 inhibitors and to evaluate PD-1 expression in tumors. The three specific research items planned are the establishment of an ¹⁸F-PD-L1 synthesis method, the calculation of sensitivity and specificity of ¹⁸F-PD-L1 PET based on biopsy results, and the comparison with therapeutic effects. This method will establish a non-invasive imaging method of the distribution of PD-L1 expression in tumors and its changes. In this study, we succeeded in the stable synthesis and alternate labeling of radioisotopes suitable for Pd-L1 labeling.

研究分野：放射線科学

キーワード：PET検査 免疫チェックポイント阻害剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Programmed cell death-1 (PD-1) および programmed cell death- ligand-1 (PD-L1) シグナリングパスウェイは、がん細胞が宿主の自己免疫による腫瘍制御を回避するために利用する強力な T 細胞阻害経路である 1)。抗体を用いてこの経路を遮断する免疫チェックポイント阻害薬は一部のがんにおいて強力な抗腫瘍効果をもたらすことが分かっている 2,3)。我が国においてはニボルマブ (オプジーボ) が根治切除不能悪性黒色腫に対して承認されたのち、腎細胞がん、再発非小細胞がん、ホジキンリンパ腫、胃がんに対して順次適応が拡大され、今後他のがん種に対しても急速に適応が拡大される可能性が高い。

しかしながら本薬剤は薬価が極めて高価であるだけでなく、一定の頻度で治療効果が不良な例があること、また重篤な副作用が発生することが知られており、治療効果が期待される症例の適切な選別法の確立が必要である。近年では良好な治療効果を期待するためには事前に腫瘍における PD-L1 発現を確認する必要があるとされており、腫瘍における PD-L1 の発現レベルの正確な評価法の確立が重要である。PD-L1 の発現を評価する方法は従来 biopsy による免疫染色法しかなかったが、全病変に対し生検を行う事は特に多発転移を伴う患者などの場合現実的ではない。さらに PD-L1 の発現は同一個人内の複数の病変で不均一である可能性、また治療に伴い動的に変化する可能性が指摘されており 4)、非侵襲的な評価法の確立が望まれる。近年ポジトロントレーサーを用いて PDL1 の発現を画像化する方法が報告されつつある 5,6)。

ポジトロン核種である 89Zr あるいは 64Cu 標識の PD-L1 抗体を用いた PET 検査がすでに肺がんや黒色腫の症例にて報告されている。64Cu や 89Zr は従来から PET に使用されている核種と比較して半減期が長く抗体標識に適している反面、これらの金属核種を生成できる施設は全国でも限られており、普及が難しい。一方で Ralph らの報告によると PD-L1 の抗体ライブラリーのなかの BMS-986192 を 18F で標識することにより PD-L1 発現を PET にて画像化できる事を報告している。より一般的な核種である 18F を用いた 18F-PD-L1 PET/CT が実現することでより汎用性の高い検査法が実現できると期待できる。

本研究では PD-L1 を 18F で標識した 18F-PD-L1 を作成し、動物実験を経て臨床応用を行うまでを目的とする。新しいトレーサーであるため、臨床研究の報告は少なく、臨床有用性はまだ確認されておらず、早期の臨床研究の成果が待たれる状況である。

2. 研究の目的

本研究は、肺がんに対する免疫 check point 阻害剤の治療対象となった患者において、18F-PD-L1 PET/CT 検査法の確立とその臨床的意義と有用性を検証する研究である。当施設は 18F を用いた研究用 PET トレーサーが合成可能で、かつ肺がん診療における十分な経験を持つ。

本研究により、18F-PD-L1 集積の有無が生検による PDL1 発現と強い相関が得られれば、非侵襲的な治療効果予測の指標として利用できる。さらに同一個人でも病変によって集積程度に差があれば生検の結果を補完する検査法となりうる。すなわち生検偽陰性の可能性、生検陽性でも PET で大部分の病変が陰性であれば効果が悪い可能性、病変によって薬剤への反応性が異なる可能性などより治療の個別化に貢献できる。またあらかじめ治療効果が不良と予想される患者を識別する方法が確立されれば大幅な医療費の削減など医療経済効果も期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、まず PDL-1 抗体の 18F 標識法を確立し抗体の安定性に関する試験を行う。

次に動物実験による抗原発現腫瘍への集積確認、抗原特異性と腫瘍分布を確認する。

次の段階として再発非小細胞肺癌患者を対象とし、治療開始前に 18F-PD-L1 PET/CT を施行する。免疫染色によって得られた PDL-1 の発現程度と PET 画像所見を元に 18F-PD-L1 PET/CT 検査の感度・特異度、18F-PD-L1 集積の患者間、患者内病変間のばらつきの評価、18F-PD-L1 PET/CT での集積程度と治療効果の関連を調べる。

1. トレーサー合成法の確立 (担当: 馬場、磯田、山田)

BMS-986192 (PLD-1 抗体) の 18F 標識法を確立する。具体的には BCN アミンを用いたバイオコンジュゲートリンカーをもちいた Cu 触媒フリーのクリック反応を利用する。ここでは 18F-PD-L1 の化合物安定性、合成の再現性、収率、比放射能を評価し、安定かつ再現性よく合成する標識法を確立する。

2. 前臨床評価 (担当: 馬場、磯田、北村)

PLD-1 を発現させた腫瘍および発現のない腫瘍株の両方を移植したマウスに 18F-PD-L1 を尾静脈より投与し、投与後に biodistribution 法にて各臓器、2 種類の腫瘍へのトレーサー集積程度を比較する。ここでは急性毒性の有無と全身臓器の分布、腫瘍への特異的集積の有無を評価する。

3. 臨床評価（担当：馬場、北村、染原、田原、本田）

本院倫理委員会での承認ののち、再発性非小細胞肺癌と診断され、抗 PD-L1 抗体治療を施行する予定の患者のうち、本研究の趣旨を説明し同意を得た患者に対して、通常検査として施行されている造影 CT および 18F-FDG PET/CT に加え 18F-PD-L1PET/CT を施行する。18F-PD-L1PET/CT の施行時期は、同意患者の状況も考慮した上で、治療開始前 3 か月以内（同日は除く）とする。18F-PD-L1 PET/CT を施行する症例数は 3 年間で 40 例を目標とする。

4. 研究成果

ヒト PD-L1 特異的 PET トレーサー 18F-BMS-986192 は、既報のプロトコールを若干修正して、放射化学的純度 90%、モル活性 6,100GBq/mmol 以上の 18F-BMS-986192 を製造した。18F-BMT-187144 は、前駆体である BMT-180478-01 (Bristol-Myers Squibb) を 18F-fluoride でフッ素化することで生成した。次に、18F-BMS-986192 は、シクロオクチン部分の [2,3]-cycloaddition 反応によって生成した。18F-BMS-986192 は、抗 PD-L1 アドネクチン前駆体である BMT-192920(Bristol-Myers Squibb) のシクロオクチン部位と 18F-BMT-187144 のアジド基との付加反応を利用した。液体クロマトグラフィーを用いて、化学的純度、放射線化学的純度、放射線化学的同一性を測定し、安定した化合物の合成が確認された。今回最終年度であるが今後引き続き、動物実験に移行する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究分担者	磯田 拓郎 (Isoda Takuro) (90452747)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	北村 宜之 (Kitamura Yoshiyuki) (70644722)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	染原 涼 (Somehara Ryo) (00778821)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	田原 圭一郎 (Tahara Keiichro) (80769802)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	
研究分担者	本田 浩 (Honda Hiroshi) (90145433)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	
研究分担者	山田 明史 (Yamada Akihumi) (00565129)	九州大学・大学病院・学術研究員 (17102)	

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
---------	---------