

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09676

研究課題名（和文）PET/CTを活用した免疫チェックポイント阻害剤の血液バイオマーカーの同定

研究課題名（英文）Research of biomarker for immunotherapy using PET/CT imaging

研究代表者

中井川 昇（NAKAIGAWA, Noboru）

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：00237207

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）：免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブ投与後1か月目のPET/CT評価によってFDG集積に変化がみられる腎癌病変では4か月目のCT評価においてその腫瘍径が縮小する傾向がみられ、免疫療法のモニタリング方法としてのFDG PET/CTの有用性が期待された。治療開始前、開始1か月後のCRP測定によってニボルマブ投与による無増悪生存期間が予測できること、治療開始前のMMP1、IL-1b、sNTFR-1、IL-6の血中濃度が免疫チェックポイント阻害剤の効果予測に有効であることを示唆する知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FDG PET/CTや我々が同定した血液バイオマーカーによって免疫チェックポイント阻害剤の進行性腎細胞癌に対する効果をリアルタイムに判定できればそれぞれの症例において治療継続すべきか変更すべきか適切な判断が可能になり、進行性腎細胞癌患者さんの生命予後の延長が期待できるだけでなく、無効な治療を継続することで生じる生活の質の低下や医療費の高騰を防ぐことにも繋がると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In progressive renal cancer lesions in which changes in FDG accumulation were observed in PET/CT evaluation one month after administration of the immune checkpoint inhibitor nivolumab, the tumor size tended to decrease in CT evaluation four months later. FDG PET/CT is expected to be useful as a method for monitoring immunotherapy. We obtained findings suggesting that progression-free survival with nivolumab therapy can be predicted by measuring CRP before and one month after the start of treatment, and that blood concentrations of MMP1, IL-1b, sNTFR-1, and IL-6 before the start of treatment are effective in predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors.

研究分野：泌尿器科

キーワード：腎細胞癌 免疫チェックポイント阻害剤 腫瘍マーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々は1993年に腎細胞癌の8割を占める淡明細胞型腎癌の原因遺伝子VHL遺伝子を同定した(Latif F et al. Science. 260:1317-20. 1993)。その後VHL遺伝子の不活性化によってhypoxia inducible factor (HIF)と呼ばれる転写因子の細胞内の蓄積が起こり、その結果として血管内皮細胞成長因子(VEGF)の過剰産生が生じ、腫瘍内の血管新生が誘導され腎癌が進行するというメカニズムが明らかになった。この知見を踏まえVEGFの受容体を標的とした分子標的薬が開発され進行性腎癌細胞患者の生命予後は著明に延長した。しかし、腎細胞癌の一部では分子標的薬に対して抵抗性を示すことも明らかになった。そこで、私達は血管新生を阻害した状態に近い低酸素状態で腎癌細胞を培養し細胞内蛋白発現の変化をプロテオミクス解析を用いて観察したところ、生き残った腎癌細胞ではエネルギー源であるブドウ糖の取り込みを担う膜蛋白や糖代謝に関わる酵素の発現が上昇することが明らかになった。

この結果を臨床応用するために組織内の糖集積の状態を測定できる画像診断法であるFDG PET/CTを用いて進行性腎細胞癌患者をモニタリングしたところ、分子標的薬投与1か月後に糖の集積が低下するものは長期間進行が抑えられることが明らかになった。さらに、FDG PET/CT評価による糖の集積の経時的変化と相関する血中蛋白をプロテオミクス解析を用いて探索しPARK7という蛋白を同定、その後検証を進め、このPARK7が血管新生阻害剤の効果を示すバイオマーカーになることを明らかにしてきた(特願 2017-545194)。

2016年にPD-1/PD-L1シグナルを標的とした抗PD-1抗体製剤ニボルマブが進行性腎細胞癌の治療薬として保険診療での使用が可能となり、腎細胞癌の生存期間のさらなる延長が期待されている。しかし、その後のサブクラス解析、臨床研究によって、実際にニボルマブによって抗腫瘍効果を得ている症例は腎細胞癌患者の3割程度であることも明らかになった。ニボルマブをより有効に使用していくためには、(1)その抗腫瘍効果を迅速に診断し適切な対応をとること、(2)その抗腫瘍効果を正確に予測し適切な症例に投与すること、(3)抵抗性獲得のメカニズムを標的とした治療法を開発しニボルマブがより多くの腎細胞癌患者さんに対して抗腫瘍効果を発揮できる環境を整えることが必要と考えた。

ニボルマブはPD-1/PD-L1シグナルを阻害することにより、それまで抑制されていた免疫反応を活性化することで抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。免疫反応を担うリンパ球は大量のブドウ糖を消費することから、ブドウ糖の集積を画像化するFDG PET/CTでニボルマブ治療中の腎細胞癌組織内で誘導される免疫反応を観察することが可能と考えられた。

そこで、我々はニボルマブ投与を予定している進行性腎細胞癌患者を対象にニボルマブ投与1か月目にFDG PET/CTを施行し、腎細胞癌組織のブドウ糖集積の変化を観察することで抗腫瘍効果を迅速に診断できないか検討するとともに、免疫チェックポイント阻害剤投与予定の腎細胞癌患者を対象に投与前、投与中の血液蛋白を解析、効果を予測する血中成分の探索を行った。

### 2. 研究の目的

進行性腎細胞癌に対し免疫チェックポイント阻害剤をより有効に使用するために、その効果を予測する方法、免疫チェックポイント阻害剤によって誘導される免疫反応をリアルタイムに観察する方法を確立する。

### 3. 研究の方法

(1) 免疫療法に対するイメージングバイオマーカーとしてのFDG PET/CTの有用性の検証  
ニボルマブ投与を予定している進行性腎細胞癌症例を対象に投与前、投与開始1か月後にFDG PET/CTを用いた評価を、4か月後にCT評価を行い、投与開始1か月後のFDGの集積の変化と4か月後の腫瘍縮小率、無増悪生存期間の予想が可能か検討を行った。

(2) ニボルマブの効果を予測・判定に有用な血液バイオマーカーの探索  
ニボルマブ投与を行った進行性腎細胞癌症例の血液データを用いて治療効果予測、治療中の効果判定として有用な血液マーカーの探索を行った。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測する血液バイオマーカーの探索  
ニボルマブ単剤投与症例に加え、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法、ペムブロリズマブ・アキシチニブ併用療法、アベルマブ・アキシチニブ併用療法といった免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫複合療法を行った症例も加え、治療開始前の血中成分で治療効果予測が可能なバイオマーカー候補の探索を行った。

### 4. 研究成果

(1) 免疫療法に対するイメージングバイオマーカーとしての FDG PET/CT の有用性の検証  
 ニボルマブ投与予定の進行性腎細胞癌16例を対象にニボルマブの効果もFDG PET/CTによってモニタリングできるか検討を行ったところ、ニボルマブ投与1か月目にFDGの集積が上昇した病変の多くは投与4か月後のCT評価にて腫瘍径が縮小していることが明らかになった(図1,2)。

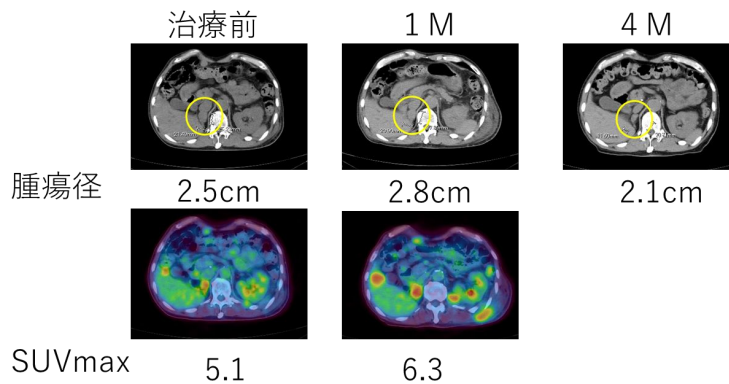


図1 症例1 治療開始1か月後にFDGの集積の指標であるSUVmaxが32%増加した症例

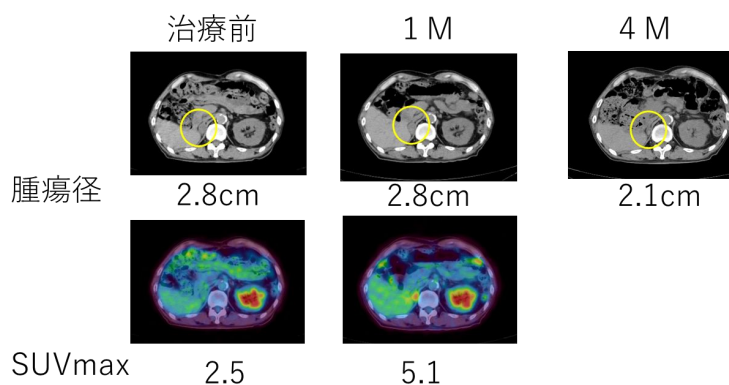


図2 症例2 治療開始1か月後にFDGの集積の指標であるSUVmaxが53%増加した症例

その一方で、ニボルマブ投与1か月目にFDGの集積が低下した病変も投与4か月後のCT評価にて腫瘍径が縮小していることも明らかになった(図3)。

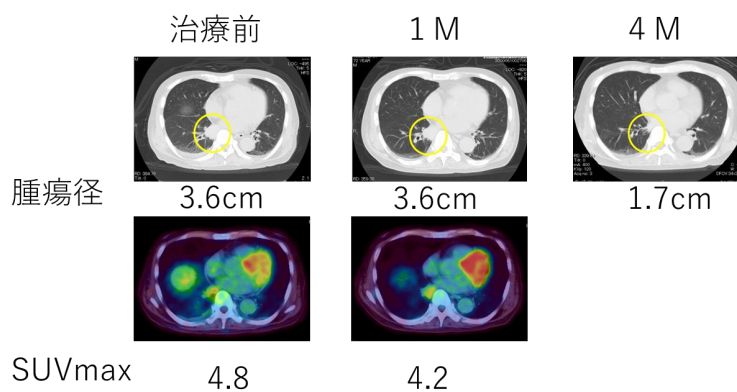


図3 症例3 治療開始1か月後にFDGの集積の指標であるSUVmaxが13%低下した症例

上記の結果から、1か月目のFDG PET/CT評価で 治療開始1か月目にニボルマブによって免疫反応が誘導されている病変、もしくは 投与直後から免疫反応が誘導され1か月目には既に腫瘍の活動性が失われた病変が判定できるのではないかと考えられた。

新型コロナ感染拡大、新規免疫複合療法の相次ぐ保険承認によってニボルマブ単剤投与症例を対象として開始した本研究は予定症例数を下回ったため統計学的有意差を示すことはできなかったが、FDG PET/CTの有用性を示す多くの知見が得られたと考えており論文文化準備中である。

(2) ニボルマブの効果を予測・判定に有用な血液バイオマーカーの探索  
 ニボルマブ投与を行った進行性腎細胞癌 64 症例の血液データを用いて治療効果予測、治療中の効果判定として有用な血液マーカーの探索を行ったところ、治療開始時の Performance Status と治療後1カ月のCRP値が、ニボルマブの無増悪生存期間予測因子であった。また、

治療開始前の CRP が高値の症例でも、治療開始後 1 か月で CRP が低下した場合、良好な無増悪生存期間が得られることが明らかになった。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測する血液バイオマーカーの探索  
ニボルマブ単剤、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法、ペムブロリズマブ・アキシチニブ併用療法、アベルマブ・アキシチニブ併用療法といった免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫複合療法を行った進行性腎細胞癌 43 症例の治療開始前血液サンプルを対象に 73 種の可溶性免疫関連蛋白の血漿濃度を測定したところ、単変量解析の結果 MMP1、IL-2 $\beta$ 、sTNFR-1、IL-6 が全生存期間、無増悪生存期間と相関すること、多変量解析の結果 MMP1 は無増悪生存期間を、IL-6 は全生存期間を予想する可能性が示された。

引き続き症例を増やすと共に観察期間を延ばし、本研究で得たバイオマーカー候補の臨床的有用性を検証していく予定である。

## 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 Tabei T, Nakaigawa N, Kaneta T, Ikeda I, Kondo K, Makiyama K, Hasumi H, Hayashi N, Kawahara T, Izumi K, Osaka K, Muraoka K, Teranishi JI, Miyoshi Y, Yumura Y, Uemura H, Kobayashi K, Inoue T, Yao M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Early Assessment With 18 F-2-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Predict Short-Term Outcome in Clear Cell Renal Carcinoma Treated With Nivolumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer.	6. 最初と最後の頁 298
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-019-5510-y.	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 Kawahara T, Takeshima T, Miyoshi Y, Nakaigawa N, Yao M, Tanabe M, Uemura H	4. 巻 12
2. 論文標題 Long-Term Control of Metastatic Renal Cell Carcinoma Using Pazopanib	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Rep Oncol .	6. 最初と最後の頁 543-547
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000501716	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 Noguchi G, Kawahara T, Kobayashi K, Tsutsumi S, Ohtake S, Osaka K, Umemoto S, Nakaigawa N, Uemura H, Kishida T, Yao M.	4. 巻 15
2. 論文標題 A lower psoas muscle volume was associated with a higher rate of recurrence in male clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0226581
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0226581	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 Noguchi G, Nakaigawa N, Umemoto S, Kobayashi K, Shibata Y, Tsutsumi S, Yasui M, Ohtake S, Suzuki T, Osaka K, Muraoka K, Hasumi H, Kondo K, Igarashi Y, Sasada T, Kishida T, Yao M.	4. 巻 86
2. 論文標題 C-reactive protein at 1 month after treatment of nivolumab as a predictive marker of efficacy in advanced renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 75-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-020-04088-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 Iribe Y, Furuya M, Shibata Y, Yasui M, Funahashi M, Ota J, Iwashita H, Nagashima Y, Hasumi H, Hayashi N, Makiyama K, Kondo K, Tanaka R, Yao M, Nakaigawa N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to nivolumab and ipilimumab combination immunotherapy by: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fam Cancer .	6. 最初と最後の頁 75-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10689-020-00195-0	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 Nagasaka H, Kishida T, Kouro T, Igarashi Y, Takebe S, Yamamoto S, Kondo T, Koizumi M, Terao H, Suzuki T, Nakaigawa N, Himuro H, Wei F, Sasada T.	4. 巻 29
2. 論文標題 MMP1, IL-1 , sTNFR-1, and IL-6 are prognostic factors for patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol .	6. 最初と最後の頁 832-839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-024-02477-4	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1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中井川昇
2. 発表標題 進行性腎細胞癌における 治療の現状と今後の展望
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Noboru Nakaigawa	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 17
3. 書名 Applications of FDG PET in Oncology	

〔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	矢尾 正祐  (Yao Masahiro)  (00260787)	横浜市立大学・医学研究科・客員教授    (22701)	
研究分担者	近藤 慶一  (Kondo Keiichi)  (80363836)	横浜市立大学・医学研究科・客員准教授    (22701)	

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