

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18084

研究課題名(和文) 胃癌Nivolumab治療におけるARID1A遺伝子変異の意義

研究課題名(英文) Impact of ARID1A mutation in nivolumab treatment for gastric cancer

研究代表者

萩 隆臣 (Hagi, Takaomi)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50804465

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)：Nivolumab投与胃癌患者の腫瘍組織の免疫染色により、Mismatch Repair(MMR)蛋白やPD-L1発現、ARID1Aなどの発現解析を行い、Nivolumabの効果および予後との比較検討を行った。奏効率の割合は17.5%であり、奏効群においてPD-L1発現Combined positive score(CPS) 10、MMR deficiencyの割合が有意に高かった。CPS 10、MMR deficiencyの症例においてprogression-freeおよびoverall survivalsは有意に長かった。ARID1Aは治療効果および予後との間に相関関係を示さなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌のnivolumab治療の効果効果予測に有効なバイオマーカーは見つかっておらず、これらの探索が重要な課題となっている。今回の研究により、胃癌患者の腫瘍組織の免疫染色におけるPD-L1発現(CPS 10)やMMR deficiencyが治療効果予測に有用な可能性が示唆された。nivolumab治療の選択時における新たな指標となる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, tissue specimens of patients with gastric cancer and treated with nivolumab as third-line or higher therapy were collected. PD-L1 expression, mismatch repair (MMR) status, and ARID1A expression were analyzed by immunohistochemistry. Associations with tumor-response rate and survival were assessed.

The response rate was 17.5%. The response rate was significantly higher in patients with performance status (PS) 0-1 ($P = 0.026$), non-peritoneal metastasis ($P = 0.021$), PD-L1 TPS 1 ($P = 0.012$), CPS 5 ($P = 0.007$) or 10 ($P < 0.001$) or MMR deficiency ($P < 0.001$). Multivariate analysis revealed that CPS ($P = 0.001$) and MMR ($P = 0.002$) were independent prognostic factors of progression-free survival, as well as liver metastasis ($P < 0.001$), peritoneal metastasis ($P = 0.004$) and CRP ($P < 0.001$).

研究分野：胃癌治療

キーワード：nivolumab 胃癌 免疫チェックポイント阻害剤 PD-L1 Mismatch repair蛋白 ARID1A

1. 研究開始当初の背景

Nivolumab は悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害剤として 2014 年に国内承認され、胃癌においては 2017 年 10 月に保険承認となっている。一方で、免疫チェックポイント阻害剤への一次抵抗性を有する症例が多く存在することが様々な癌種において報告されており、治療効果を予測し得るバイオマーカーの探索が重要な課題である。

現在、他癌種における有力なバイオマーカーとしては PD-L1 の発現量が最もよく知られており、腫瘍における PD-L1 発現が高値であれば、より腫瘍縮小効果が期待できることが報告されている(Boussiotis VA, et al. *New Engl J Med* 2016)。また Le らは大腸癌において、腫瘍における Mismatch-Repair (MMR)欠陥例(MSI)で Pembrolizumab がより奏効することを報告しており、固形癌においても、MSI が免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子になると報告している(DT Le, et al. *New Engl J Med* 2015, *Science* 2017)。一方で、PD-L1 発現陰性例や MSI を認めない例においても一部では有益性が得られており、PD-L1 の発現量や MSI のみでは効果を予測することはできない。免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーは癌種によって異なる点も多く、胃癌の治療効果予測により有効なバイオマーカーの早期同定が望まれている。

Shen らは ARID1A 遺伝子変異による ARID1A 欠損が腫瘍における様々な遺伝子変異を引き起こし、その結果腫瘍の MSI が高くなることを明らかにした(J Shen, et al. *Nature Med* 2018)。さらに ARID1A 欠損は腫瘍浸潤リンパ球数の増加や PD-L1 蛋白発現の増加と相関を示し、免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果を促進させる可能性があることを報告している。The Cancer Genome Atlas のデータベースによると、胃癌における ARID1A 遺伝子の変異は 30%以上に認められ、他癌種と比較しても多いことが分かっている。

以上より、ARID1A 遺伝子が免疫チェックポイント阻害剤を含めた今後の胃癌治療において重要な遺伝子となる可能性があると考えられ、胃癌診療の発展につながることを期待される。

2. 研究の目的

胃癌における新規治療薬である Nivolumab の治療効果を予測するバイオマーカーとしての PD-L1 の発現量や MSI、ARID1A 蛋白発現について検討する。過去にも免疫チェックポイント阻害剤の様々な癌に対する治療効果予測マーカーの研究は行われているが、胃癌のみを対象とした 200 例という大規模の臨床検体を扱っている報告はほとんどなく、学術的意義は非常に大きいと考えられる。

3. 研究の方法

Nivolumab 投与を行う切除不能進行・再発胃癌患者 200 例の診断時もしくは原発巣切除時のホルマリン固定パラフィン包埋組織検体に対し、PD-L1 や MMR 蛋白(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)、ARID1A 発現を免疫染色により測定した。PD-L1 蛋白の発現は、全腫瘍細胞中の PD-L1 陽性の腫瘍細胞および免疫細胞(リンパ球、単球など)の割合を表す Combined positive score (CPS)および全腫瘍細胞中の PD-L1 陽性の腫瘍細胞の割合を表す Tumor positive score (TPS)を用いて評価を行った。これらの解析結果を元に胃癌患者における Nivolumab の腫瘍縮小効果(奏効率、Hyperprogressive disease の割合)、予後などの臨床情報との対比による検討を行った。ここで Hyperprogressive disease (HPD)は治療開始時点の腫瘍径和を baseline とし、baseline からその直前に行われた評価における腫瘍径和の増加率(/時間)と比して、nivolumab 投与開始後初回の腫瘍径和の増加率が 2 倍以上と定義した。

4. 研究成果

全 200 例中、測定可能病変を有する症例は 143 例であった。胃癌に対する nivolumab 治療の奏効率は 17.5%であり、Hyperprogressive disease (HPD)の割合は 22.1%であった。奏効群において performance status (PS) 0-1 (P=0.026)、腹膜播種を有さない症例(P=0.021)、PD-L1 発現 Tumor positive score (TPS) 1 (P=0.012)、Combined positive score (CPS) 5 (P=0.007)もしくは 10 (P<0.001)、MMR deficiency (P<0.001)の割合が有意に高かった。また HPD の割合

は performance status 2-3 (P=0.026)、肝転移を有する症例 (P<0.001)、CPS < 10 (P=0.048)の症例で有意に高かった。CPS 10、MMR deficiency の症例において progression-free および overall survivals は有意に長かった。ARID1A は治療効果および予後との間に相関関係を示さなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Hagi Takaomi, Kurokawa Yukinori, Kawabata Ryohei, Omori Takeshi, Matsuyama Jin, Fujitani Kazumasa, Hirao Motohiro, Akamaru Yusuke, Takahashi Tsuyoshi, Yamasaki Makoto, Satoh Taroh, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro	4. 巻 123
2. 論文標題 Multicentre biomarker cohort study on the efficacy of nivolumab treatment for gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 965 ~ 972
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41416-020-0975-7	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 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
---------------------------	-----------------------	----

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