

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21031

研究課題名（和文）頭頸部癌におけるリキッドバイオプシーを用いた経時的ゲノム解析の臨床的有用性の検討

研究課題名（英文）Prospective Monitoring for Immunotherapy by Liquid Biopsy in Head and Neck Cancer

研究代表者

野地 理夏（Noji, Rika）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・医員

研究者番号：30963970

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は免疫チェックポイント阻害薬（ICI）治療中の頭頸部癌において、経時的なリキッドバイオプシーによるゲノム解析を行い、cfDNA 動態と治療転帰について評価することでICI 療法の予後予測マーカーおよび治療効果との関係について検討をおこなった。再発・転移頭頸部扁平上皮癌例を対象とし、目標症例数10症例がエントリーした。各遺伝子変異のVAF（パリアントアリル頻度）の変動が治療過程で変化することを確認した。治療効果によって遺伝子変化のパターンに違いが生じることを確認した。血漿検体採取とほぼ同時期に撮影したCT画像上で体内腫瘍量の算出し、体内腫瘍量と検出されたVAF変化は有意な相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では免疫チェックポイント阻害薬治療の早期において、遺伝子変異のアリル頻度が変動を認めており、これは治療効果を早期に反映した結果であった。これにより治療恩恵を受けられない症例を早期に判別することで、有害な副作用や不要な治療コストを避けることが可能となると示唆される。本研究結果により、経時的な血液検体による網羅的遺伝子解析の有用性が示唆され、臨床における治療戦略検討の一助となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study was designed to investigate the relationship between prognostic and predictive markers of ICI therapy and treatment response in head and neck cancer patients on immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy by assessing cfDNA dynamics and treatment outcome using genomic analysis with liquid biopsy over time. A target number of 10 patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck were entered in the study. We confirmed that the variation in VAF (variant allele frequency) of each gene mutation changed over the course of treatment. We confirmed that the pattern of genetic variation varied with treatment effect. The amount of tumor in the body was calculated on CT images taken at about the same time as the plasma sample collection, and a significant correlation was observed between the amount of tumor in the body and the detected VAF changes.

研究分野：口腔外科

キーワード：ctDNA リキッドバイオプシー 頭頸部癌 免疫チェックポイント阻害薬

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の標準薬物療法として免疫チェックポイント阻害剤 (**ICI**) が広く臨床で使用されているが、長期奏効例が散見される一方で奏効率は約 2 割程度にとどまっている。現在固形がんにおける **ICI** のバイオマーカーとして **TMB (Tumor mutation burden)** や **PDL1-CPS (Combined Positive Score)** が有力視されているが、これらの効果・予後予測における有用性に関しては一貫した結果が示されておらず議論が続いている。頭頸部癌においても **ICI** 応答の予測バイオマーカーは未だ明らかになっておらず、本邦での報告例は認めない。不必要な副作用や医療費を回避するために恩恵を得られる患者を早期に決定することは、依然として臨床上の課題である。現在次世代シーケンサーを用いた包括的ゲノムプロファイリング (**CGP**) 検査の臨床利用が進んでおり、有効な治療効果予測因子の解明が期待されている。

申請者は先行研究として、**ICI** 単剤治療歴ある頭頸部扁平上皮癌患者 (**HNSCC**) において組織検体を用いた **CGP** 検査を実施し、**ICI** の治療応答と遺伝子変異の関係について検討を行ってきた。現在までに当科症例 33 例において解析を行い、実臨床におけるバイオマーカーの候補因子を明らかにし報告した (Noji, R, et al. *Cancers* 2022, 14, 3476)。検出された **TMB** 値および頻出の遺伝子変異について解析を行い、**TMB 10** の高値群は著明な腫瘍縮小と有意な **PFS** 延長を示した。また **CCND1** 遺伝子の増幅症例は、非増幅群に比べ優位に **PFS** の低下を認め、負のバイオマーカーである可能性が示唆された。一方で症例数が限られており、実臨床に基づいた最適なバイオマーカーの探索には、さらなる症例の蓄積と検討が必要であった。また治療抵抗性や奏効に関するメカニズムの解明には、一時点のみの検体解析では不十分であり、治療中のリアルタイムでの遺伝子解析を併用することが有力であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、**ICI** 治療中の **HNSCC** 患者に対し、血漿検体を用いた経時的な **ctDNA (circulating tumor DNA)** 解析を前向きに行うことで、分子遺伝学的モニタリングとしての有用性を検討することを目的とした。これにより治療初期から転帰への病態をリアルタイムで評価し、遺伝子変異との相関を検討した。本邦では **CGP** 検査は現在個人につき 1 回まで保険承認されているが、本検討により経時的な血漿 **ctDNA** 解析による治療評価の有用性が明らかとなれば、実臨床でも将来的に応用可能な有益な成果となる。またあらゆるがん種において **ICI** のバイオマーカーは検討されているが、いずれも一貫した結果は得られておらず、頭頸部癌患者においても個人に適した治療選択を行ううえで予測マーカーの解明は必要不可欠である。本研究は **ctDNA** 解析を活用した **ICI** 応答予測バイオマーカーの解明を最終目標とし、この解明は頭頸部癌薬物療法の治療戦略において、今後の治療指針の発展に大いに寄与する可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 対象：

当科にて **ICI** 単剤治療を受ける予定の再発・転移 **HNSCC** 患者を対象とした。

(2) 方法：

対象患者の **ICI** 治療開始時、開始 4 週、開始 6 か月または **PD** 時で血漿検体を採取し、**Gurdant360** にて解析を行った。2-3 か月ごと **CT** での画像評価を行った。治療効果は

RECIST (ver1.1) に基づき評価した。

(3) 血漿検体採取とほぼ同時期に撮影した **CT** 画像上で体内腫瘍量の算出を行った。

以上は東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会の承認のもと行われた。

4 . 研究成果

(1) 各遺伝子変異の **VAF** (バリアントアリル頻度) の変動が **ICI** 治療過程で変化することを確認した。さらに **PD** 症例は治療早期から著名な病的遺伝子変異の平均 **VAF** の変動を認めた。

(2) 体内腫瘍量と検出された平均 **VAF** (各検体の病的遺伝子変異の **VAF** の平均を算出したもの) は有意な相関を認めた。

(3) 治療効果によって病的遺伝子変異の発現パターンに違いが生じることを確認した。

これらの結果より **ctDNA** 解析はリアルタイムに治療効果を反映し、臨床における治療評価ツールとして有用であることが示唆された。平均 **VAF** は治療効果と有意な相関を認めたため、とくに治療恩恵を受けることがない **PD** 症例を早期に予測可能とする、バイオマーカーとしての有効性が示唆された。

今後はさらに症例の蓄積を行い、より多くの治療中の遺伝子変異パターンを解析することで、治療奏効や耐性獲得のメカニズムの解明を進めていく予定である。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 野地理夏
2．発表標題 頭頸部癌免疫療法におけるリキッドバイオプシーモニタリングの有用性の検討
3．学会等名 第46回日本頭頸部癌学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 野地理夏
2．発表標題 頭頸部癌免疫療法におけるリキッドバイオプシーモニタリングの有用性の検討
3．学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会
4．発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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