

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11159

研究課題名(和文) リキッドバイオプシーによる進行性腎細胞癌新規分子標的治療アルゴリズムの確立

研究課題名(英文) Utility of liquid biopsy for metastatic renal cell carcinoma

研究代表者

水野 隆一 (Ryuichi, MIZUNO)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：60383824

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)：転移性腎細胞癌症例ではベースライン血清遊離DNA量が増加しているのが確認された。また、臨床リスク分類でpoorリスク群症例でベースライン血清遊離DNA量が増加しているのが確認された。同時に臨床データベースと比較した解析により、ベースラインの血清中C反応性蛋白高値症例においては血清遊離DNA量が増加しているのが確認された。これらの結果より、ベースライン血清遊離DNA量を測定することによってファーストライン薬物療法の奏功期間をある程度予測できる可能性が示唆された。また、臨床リスク分類でpoorリスク群症例でベースライン血清遊離DNA量が増加している症例は予後不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本国内で転移性腎細胞癌に承認されている分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬は合計10薬剤存在するが、いずれの分子標的薬も適応は「根治切除」不能又は転移性の腎細胞癌」とされており、個々の症例に対して担当医が治療薬を決定しているのが現状である。高額な新規薬剤が保険診療で使用されていることもあり、良好な治療反応が期待できる症例の選別に有効なバイオマーカーなどの同定は喫緊の課題である。本研究の結果により、現行の臨床リスク分類におけるpoorリスク群症例をベースライン血清遊離DNA量でさらに層別化できる可能性が示唆された。より適切な薬剤選択につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In patients with metastatic renal cell carcinoma, increase in serum free DNA was demonstrated. In those patients with elevated C reactive protein or in IMDC poor risk group presented increased serum free circulating DNA. Thus liquid biopsy before initiation of systemic therapy would valuable information for the management of metastatic renal cell carcinoma.

研究分野：腎細胞癌

キーワード：腎細胞癌 分子標的治療 免疫チェックポイント阻害薬 遊離DNA

1. 研究開始当初の背景

進行性腎細胞癌の治療は、分子標的薬の導入によってサイトカイン療法の時代と比較して高い奏効率と生存期間の明らかな延長が得られてきている。しかしながら、治療効果があるのはどの薬剤も一定期間にとどまっており、この治療抵抗性の克服が重要な課題と考えられてきた。臨床の現場ではこの治療抵抗性に対してシークエンシャル治療(薬剤の逐次投与)によって対応してきたが、各薬剤ごとの治療効果を予想するようなバイオマーカーの同定はされておらず、1次治療としてどの薬剤を選択すべきか、また1次治療薬に耐性を獲得した後にどのタイミングで治療薬を変更し、2次治療をどの薬剤に変更すべきかについての明確な基準は未だに確立されていないのが現状である。現在臨床の現場で用いられているのは、臨床因子を組み合わせた予後予測モデル(MSKCC 分類、IMDC モデル等)であるが、これらのモデルは個別の薬剤効果を予測するものではないため、あくまで薬剤選択の参考に用いられる程度となっている。高額な新規薬剤が保険診療で使用されていることもあり、良好な治療反応が期待できる症例の選別に有効なバイオマーカーの同定は喫緊の課題となっている。これまでの基礎研究では、主に原発巣のパラフィン切片を用いたバイオマーカーの研究が行われてきたが、標的分子の発現量と治療効果は相関しないという結果が示された³⁾。一方、次世代シークエンサーを用いた研究では腎細胞癌の原発巣と転移巣では遺伝子異常のパターンが異なっていることが報告されており、原発巣でバイオマーカー候補を同定しても実際の治療標的となっている転移巣に対しては無効である可能性が示唆された。このことから、治療の標的となっている転移巣における標的分子の発現状況をリアルタイムに把握する必要性が提唱されるようになった。近年、そのような状況下で血液を用いて遺伝子異常を検出する方法、いわゆるリキッドバイオプシーが注目されている。

2. 研究の目的

現在国内で転移性腎細胞癌治療に承認されている分子標的薬は複数存在するが、いずれの分子標的薬も適応は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」とされており、個々の症例に対して担当医が治療薬を決定しているのが現状である。高額な新規薬剤が保険診療で使用されていることもあり、良好な治療反応が期待できる症例の選別に有効なバイオマーカーなどの同定は喫緊の課題である。本研究では転移性腎細胞癌治療に対する新規薬物療法アルゴリズムの確立を目的とした基礎研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 血清遊離DNA, RNA を用いたVHL/VEGF および PD-L1 経路の評価システムの構築

血清から転移巣由来のDNA およびRNA を抽出して、転移巣における VHL 遺伝子異常の定量化 VEGF およびPD-L1 発現量の定量化 をそれぞれ確立してスコアリングするシステムを構築する。

(2) VHL/VEGF および PD-L1 経路スコアを組み入れた薬剤別治療効果の検討と新規治療アルゴリズムの確立

臨床因子によって作成された予後予測モデルに実際の血清検体から得られたVHL/VEGF およびPD-L1 経路スコアを組み込んで1,2次治療に症例毎に最適な薬剤を選択できる新規アルゴリズムを確立する。

4. 研究成果

転移性腎細胞癌症例ではベースライン血清遊離 DNA 量が増加しているのが確認された。また、臨床リスク分類で poor リスク群症例でベースライン血清遊離 DNA 量が増加しているのが確認された。同時に臨床データベースと比較した解析により、ベースラインの血清中C反応性蛋白高値症例においては血清遊離 DNA 量が増加しているのが確認された。これらの結果より、ベースライ

ン血清遊離 DNA 量を測定することによってファーストライン薬物療法の奏功期間をある程度予測できる可能性が示唆された。また、臨床リスク分類で poor リスク群症例でベースライン血清遊離 DNA 量が増加している症例は予後不良であった。一方、VHL 遺伝子の異常パターンは突然変異、挿入欠失など複数に及ぶことから血清遊離 DNA で評価することは困難であった。日本国内で転移性腎細胞癌に承認されている分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬は合計 10 薬剤存在するが、いずれの分子標的薬も適応は「根治切除」不能又は転移性の腎細胞癌」とされており、個々の症例に対して担当医が治療薬を決定しているのが現状である。高額な新規薬剤が保険診療で使用されていることもあり、良好な治療反応が期待できる症例の選別に有効なバイオマーカーなどの同定は喫緊の課題である。本研究の結果により、現行の臨床リスク分類における poor リスク群症例をベースライン血清遊離 DNA 量でさらに層別化できる可能性が示唆された。より適切な薬剤選択につながることを期待される。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takamatsu K, Mizuno R, Omura M, Morita S, Matsumoto K, Shinoda K, Kosaka T, Takeda T, Shinojima T, Kikuchi E, Asanuma H, Oyama M, Mikami S, Oya M.	4. 巻 16(4)
2. 論文標題 Prognostic Value of Baseline Serum C-Reactive Protein Level in Intermediate-Risk Group Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treated by First-Line Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Genitourin Cancer	6. 最初と最後の頁 e927-e933
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.012 .	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ryuichi Mizuno, Keisuke Shigeta, Nozomi Hayakawa, Eiji Kikuchi, Mototsugu Oya
2. 発表標題 Survival prediction in axitinib-treated patients with metastatic renal cell carcinoma
3. 学会等名 9th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers (国際学会)
4. 発表年 2017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
研究分担者	大家 基嗣 (OYA Mototsugu) (00213885)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	
研究分担者	三上 修治 (MIKAMI Shuji) (20338180)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	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	篠島 利明 (SHINOJIMA Toshiaki) (60306777)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師（非常勤） (32612)	
研究分担者	浅沼 宏 (ASANUMA Hiroshi) (70245570)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授 (32612)	