

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09728

研究課題名（和文）マルチオミックス解析による腎がん新規治療標的の探索と治療選択アルゴリズム開発

研究課題名（英文）Exploration of novel therapeutic targets for renal cancer by multi-omics analysis and development of treatment algorithm

研究代表者

氏家 剛 (Ujike, Takeshi)

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：00738875

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）：近年になって、予後不良の転移性腎癌の治療体系は大きく変化し、分子標的薬から免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が主に使われるようになり、さらに予後が改善した。一方、ICIは重大な免疫関連有害事象を発症することが知られ、治療効果も限定的であることから、治療開始前、または治療開始早期に治療効果予測、副作用の出現予測が行われることによる個別化医療の確立が求められるようになってきている。ICI治療を施行した患者血清を用いて、cfDNAのプロファイリングを得ることで、がん組織に存在する変異との比較解析を行った。治療早期に変化するバイオマーカーとしての提案となる内容で公表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICIは重大な免疫関連有害事象を発症することが知られ、治療効果も限定的であることから、治療開始前、または治療開始早期に治療効果予測、副作用の出現予測が行われることによる個別化医療の確立が求められるようになってきている。本研究成果はリキッドバイオプシーによる治療効果の予測を可能にするというものであり、個別化医療の一端の役割を果たすことができると考えられるため、社会的意義は大きいといえる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, the treatment for metastatic renal cancer with poor prognosis has undergone a major change, and immune checkpoint inhibitors (ICIs) have come to be used primarily instead of molecularly targeted drugs, further improving the prognosis. On the other hand, since ICIs are known to cause serious immune-related adverse events and have limited therapeutic efficacy, there has been a growing demand for the establishment of personalized medicine through the prediction of therapeutic efficacy and the emergence of adverse effects before or early in the course of treatment. The results of this study were compared with those of mutations present in cancer tissues by obtaining profiling of cfDNA. The results were published as a proposal for a biomarker for early treatment changes.

研究分野：泌尿器がん

キーワード：腎がん マルチオミックス解析 免疫チェックポイント阻害剤 リキッドバイオプシー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

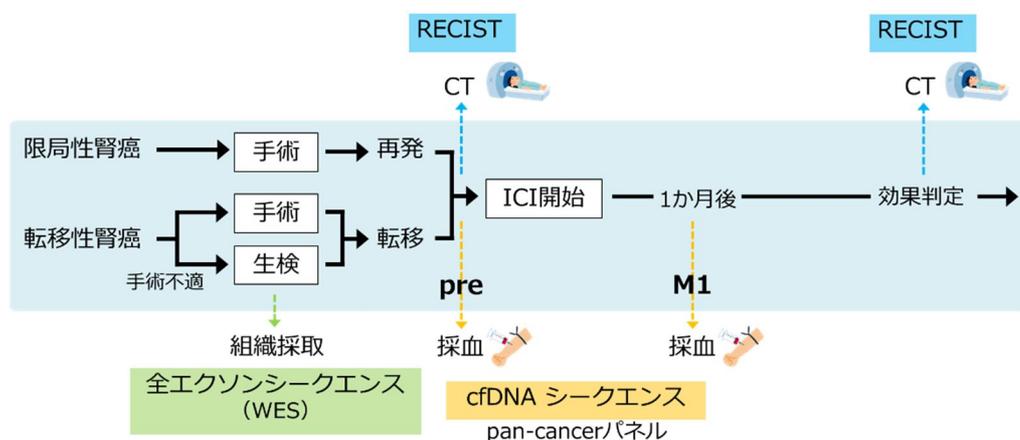
免疫チェックポイント阻害剤(ICI)に関するバイオマーカー研究についてはこれまでに組織中 PD-L1 発現や MSI など多数報告はあるものの腎癌について未だ確立されたものはない。

2. 研究の目的

進行性腎癌におけるICIの効果と次世代シーケンス解析による分子生物学的特性との関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

2017年4月から2020年5月までに当院にてICI治療(ニボルマブあるいはニボルマブ・イピリムマブ併用療法を開始した)透明細胞型腎細胞癌14例を対象とした。ICI治療開始前(pre)および治療開始1か月後(M1)に採取した血漿からcfDNAを抽出し、pan-cancerパネル(Guardant360® CDx)によりcfDNAシーケンスを行い、ctDNAのプロファイルおよびM1での変化を評価した。CTによる画像評価を行い、RECIST1.1による効果判定を行った。また、全例、原発巣の手術あるいは生検の余剰検体からそれぞれ癌DNAをおよび血球より生殖ゲノムDNA(n=14)を抽出し、イルミナプラットフォームにおいてペアエンドプロトコルにて、それぞれ全エクソンシーケンス(WES)を施行した。DNAシーケンスデータはGenomonパイプラインを用い解析を行った。Germline変異と重複する変異は除外することにより体細胞変異を同定した。



Guardant360 CDx (pan-cancerパネル) では下表の73遺伝子に関する主要なバリエーション(SNV、Indel、CNV、Fusion)とMSIを検出

SNVs				Indels				CNVs		Fusions				
AKT1	ALK	APC	AR	ARAF	ARID1A	ATM	BRAF	BRCA1	ATM	APC	ARID1A	AR	BRAF	ALK
BRCA2	CCND1	CCND2	CCNE1	CDH1	CDK4	CDK6	CDKN2A	CTNNA1	BRCA1	BRCA2	CDH1	CCND1	CCND2	FGFR2
DDR2	EGFR	ERBB2 (HER2)	ESR1	EZH2	FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR3	CDKN2A	EGFR	ERBB2	CCNE1	CDK4	FGFR3
GATA3	GNA11	GNAQ	GNAS	HNF1A	HRAS	IDH1	IDH2	JAK2	GATA3	KIT	MET	CDK6	EGFR	NTRK1
JAK3	KIT	KRAS	MAP2K1 /MEK1	MAP2K2 /MEK2	MAPK1 /ERK2	MAPK3 /ERK1	MET	MLH1	MLH1	MTOR	NF1	ERBB2	FGFR1	RET
MPL	MTOR	MYC	NF1	NFE2L2	NOTCH1	NPM1	NRAS	NTRK1	PDGFRA	PTEN	RB1	FGFR2	KIT	ROS1
NTRK3	PDGFRA	PIK3CA	PTEN	PTPN11	RAF1	RB1	RET	RHEB	SMAD4	STK11	TP53	KRAS	MET	
RHOA	RIT1	ROS1	SMAD4	SMO	STK11	TERT [†]	TP53	TSC1	TSC1	VHL		MYC	PDGFRA	
VHL												PIK3CA	RAF1	

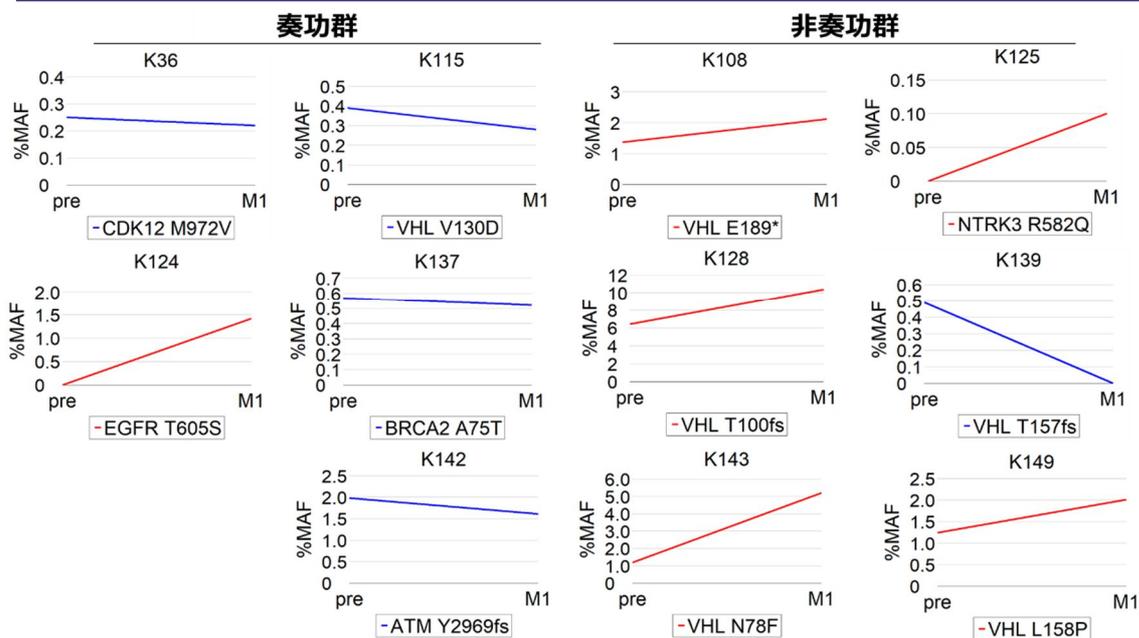
† TERT はプロモーター領域のみ

4. 研究成果

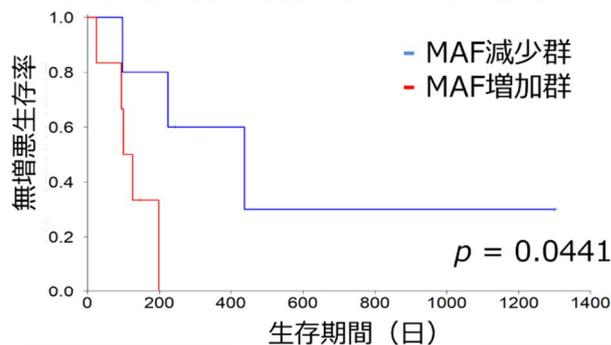
ICI治療開始時の年齢の中央値は68(37-80)歳で、IMDC分類はfavorableが2例、intermediateが20例、poorが11例であった。ICI治療はニボルマブが16例、ニボルマブ・イピリムマブが5

例、アベルマブ・アキシチニブが8例、その他4例であった。WESの解析では、原発巣において共通する変異(top5)は、*VHL*、*PBRM1*、*BAP1*、*TTN*、*SETD2*を検出した。このうち、*BAP1*変異を検出しなかった群は検出した群よりも無増悪生存期間(PFS)が良好であった(中央値(日) 436 vs 117、 $p=0.02$)。Tumor mutation burden(TMB)はnonsynonymous SNVより推定し、中央値は50(2-185)であった。TMBとICI治療効果との相関は認めなかった。癌および正常腎組織における遺伝子発現差解析を行ったところ、responderとnon-responderとで有意差は認めなかった。また、RNA-seqによるPD-L1発現を中央値で高発現群と低発現群に分け比較したところ、高発現群で有意にPFSを延長した(中央値(日) 336 vs 142、 $p=0.006$)。これらの結果から次世代シーケンスによる遺伝子変異情報や発現情報により進行性腎癌に対するICIの治療効果を予測できる可能性が示唆された。

ctDNAの早期変化



ctDNAの早期変化と無増悪生存期間との相関



SNV・Indel変異の最大の変異アリル頻度(MAF)の増減をctDNAの早期変化とした

MAF減少群の方がMAF増加群と比べ有意にPFSが良好であった

ctDNAの早期変化はICIの治療予後と相関する可能性が示唆された

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koh Yoko, Nakano Kosuke, Katayama Kotoe, Yamamichi Gaku, Yumiba Satoru, Tomiyama Eisuke, Matsushita Makoto, Hayashi Yujiro, Yamamoto Yoshiyuki, Kato Taigo, Hatano Koji, Kawashima Atsunari, Ujike Takeshi, Imamura Ryoichi, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Shiotsu Yukimasa, Nonomura Norio, Uemura Motohide	4. 巻 29
2. 論文標題 Early dynamics of circulating tumor DNA predict clinical response to immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 462 ~ 469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14816	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	植村 元秀 (Uemura Motohide) (40631015)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	阿部 雄一 (Abe Yuichi) (30731632)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 プロテオームリサーチプロジェクト・協力研究員 (84420)	
研究分担者	清谷 一馬 (Kiyotani Kazuma) (30433642)	公益財団法人がん研究会・がんプレジジョン医療研究センター 免疫ゲノム医療開発プロジェクト・主任研究員 (72602)	

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