

令和 4 年 4 月 8 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17631

研究課題名(和文)トリプトファン代謝物の網羅的解析による免疫療法のバイオマーカー開発

研究課題名(英文)Comprehensive assessment of multiple tryptophan metabolites as potential biomarkers for immune checkpoint inhibitors

研究代表者

柄山 正人(Karayama, Masato)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90748071

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(ICI)の投与を受けた肺癌患者の末梢血を用いてトリプトファン代謝産物の網羅的解析を行い、有効性と関連する代謝産物を調べた。複数の代謝産物の中で3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA)の低値例はICIの奏功率が有意に高く、無増悪生存期間が有意に長かった。ROC解析で求めた3-HAAのカットオフを用いた場合、奏功予測の感度が87.5%で特異度は83.3%であった。腫瘍のPD-L1発現(TPS>50%)と3-HAAを組み合わせた場合(いずれかが陽性であった場合)、感度は100%で特異度71.4%と、検査精度が向上した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の標準的なバイオマーカーであるPD-L1発現を補うことができるバイオマーカーであり、末梢血を用いた検査であるため低侵襲で繰り返し検査することが可能である。また、ICIの治療適応となるその他のがん種にも応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Plasma tryptophan metabolites were measured using liquid chromatography/mass spectrometry before immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC).

The 19 patients with NSCLC had significantly lower levels of tryptophan ($p=0.002$) and xanthurenic acid ($p=0.032$), and significantly higher level of 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA) ($p=0.028$) compared with the 10 healthy volunteers. The patients achieving objective responses had significantly lower levels of 3-HAA than those not ($p=0.045$). Receiver operating characteristic analyses determined that the cutoff value of 3-HAA for objective response was 35.4 pmol/mL (sensitivity: 87.5%, specificity: 83.3%). The patients with 3-HAA <35.4 pmol/mL had significantly longer median progression-free survival (7.0 months) than those without (1.6 months, $p=0.022$).
Conclusions: Tryptophan metabolites may have a potential for predicting the efficacy of ICIs.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：トリプトファン

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は、腫瘍の免疫回避状態を解除し、免疫細胞が腫瘍を攻撃し効果を発揮するという、従来の抗がん剤と全く異なる機序を有し、新たながん治療戦略として注目を集めている。ただし、全ての患者が ICI の恩恵を受けられるわけではなく、例えば PD-1 阻害剤ニボルマブが有効な肺がん患者は 10-20%程度とされる。ICI では、重篤な免疫関連有害事象や高額な薬価が保険医療に及ぼす影響などが問題として指摘されており、バイオマーカーによる適切な患者選択は喫緊の課題である。

現在、ICI の患者選択に有用なバイオマーカーとしては、腫瘍の PD-L1 発現が広く用いられているが、PD-L1 高発現で選択された肺がん患者においても PD-1 阻害剤ペムブロリズマブが奏功する割合は 40-50%程度と報告されている。さらに、PD-L1 発現と治療効果が不一致の症例も少なくない。その理由として、臓器間あるいは腫瘍内部における PD-L1 発現の不均一性に起因する生検部位による差異が指摘されている。また PD-L1 は治療などで経時的に変化するため、過去(多くは診断時)の検体を用いて評価した場合には、投与直前の発現を必ずしも反映しないことも指摘されている。しかし侵襲を伴う生検を複数箇所から、かつ治療経過で繰り返し行うことは実臨床においては困難である。この他にも、腫瘍の変異負荷量(TMB, tumor mutation burden)やマイクロサテライト不安定性なども、バイオマーカーとしての一定の有用性が報告されているが、PD-L1 発現と同様に、単一の検査ではバイオマーカーとしての精度は十分とは言い難い。したがって、ICI 治療の実臨床においては、低侵襲で繰り返し評価でき、治療反応性を高い精度で予測するバイオマーカーの開発が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、いまだ治療反応性を予測するバイオマーカーが確立していない免疫チェックポイント阻害剤 (ICI)治療において、超高速/高感度・液体クロマトグラフィー/質量分析システムを用いた肺がん患者の末梢血トリプトファン代謝産物の網羅的解析を行い、新規バイオマーカーを探索する。さらに、腫瘍の PD-L1 発現などの従来のバイオマーカーと、本研究で見出した新規バイオマーカーを組み合わせることによって、より精度の高い患者選択の戦略を確立する。

3. 研究の方法

治療前、投与 2、8 週間後の 3 ポイントで末梢血採血を行い血漿分画と単核球細胞分画を単離する。それぞれについて、以下の検討を行った。血漿分画：LC/MS/MS 分析 (超高速トリプル四重極型 LC/MS/MS システム:LCMS-8060、島津製作所)を用いて、以下の血漿中 Trp 代謝物を測定: tryptophan, L-5-hydroxytryptophan, serotonin, kynurenine, 5-hydroxytryptophol, tryptophol, 5-hydroxyindole-3-acetic acid, indole-3-acetic acid, anthranilic acid, kynurenic acid, quinaldic acid, 3-indole butyric acid, 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, xanthurenic acid, melatonin, quinolinic acid

この他、免疫染色による腫瘍の PD-L1 発現を解析した。

以上の結果を用いて、以下の項目を検討し、Trp 代謝産物の ICI 治療効果を予測するバイ

オマーカーとしての有用性を検討した。

主要評価項目: Trp 代謝産物と ICI 治療の奏効率、無増悪生存期間、全生存期間の関連を解析。

副次評価項目: ICI 投与後の Trp 代謝産物の変化と有効性との関連。Trp 代謝産物を含む各種バイオマーカーを用いた効果予測に最適な項目の組み合わせの探索。

4 . 研究成果

19 例の PD-1/L1 阻害剤の投与を受けた進行肺がん患者および 10 例の健常コントロールにおいて、LC/MS/MS を用いて 17 の血漿トリプトファン代謝産物 (tryptophan, L-5-hydroxytryptophan, serotonin, kynurenine, 5-hydroxytryptophol, tryptophol, 5-hydroxyindole-3-acetic acid, indole-3-acetic acid, anthranilic acid, kynurenic acid, quinaldic acid, 3-indole butyric acid, 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, xanthurenic acid, melatonin, quinolinic acid) を測定した。tryptophan, kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, xanthurenic acid は健常者と比較して有意に低く、serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA)、quinolinic acid は有意に高かった。さらに 3-HAA の低値例は PD-1/L1 阻害剤の奏効率が有意に高く、無増悪生存期間が有意に長かった。ROC 解析で求めた 3-HAA のカットオフを用いた場合、奏功予測の感度が 87.5% で特異度は 83.3% であった。従来 of 標準的な有効性予測マーカーである腫瘍の PD-L1 発現 (TPS>50%) の奏功予測の感度は 70% で特異度は 77.8% であったが、3-HAA と PD-L1 発現を組み合わせた場合 (いずれかが陽性であった場合)、感度は 100% で特異度 71.4% と、検査精度が向上した。

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 Karayama M., Masuda J., Mori K., Yasui H., Hozumi H., Suzuki Y., Furuhashi K., Fujisawa T., Enomoto N., Nakamura Y., Inui N., Suda T., Maekawa M., Sugimura H., Takada A.	4. 巻 23
2. 論文標題 Comprehensive assessment of multiple tryptophan metabolites as potential biomarkers for immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 418 ~ 423
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12094-020-02421-8	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
---------	---------