

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09585

研究課題名（和文）T細胞レパトアを組入れた進行性腎細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬選択基準

研究課題名（英文）TCR repertoire analysis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with systemic therapy

研究代表者

水野 隆一（Mizuno, Ryuichi）

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：転移性腎細胞癌に対して治療が行われた症例の血液検体を用いてT細胞受容体多様性指数を測定したところ、血管新生阻害薬単剤使用群ではT細胞受容体鎖およびT細胞受容体鎖の多様性指数はいずれも治療開始1ヶ月後に低下していた。一方で血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用群では多様性はいずれも治療開始1ヶ月後に上昇していた。コントロール群である緩和照射症例ではT細胞受容体鎖およびT細胞受容体鎖の多様性指数はいずれも治療開始1ヶ月後に低下していた。免疫チェックポイント阻害薬の上乗せによってT細胞受容体鎖およびT細胞受容体鎖の多様性指数が増加する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性腎細胞癌治療には血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬が使用されている。個々の症例に対してIMDC分類などの臨床因子に基づいたリスク分類が行われ、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。本研究では血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬でT細胞受容体多様性の変化が異なることが確認された。このことから、T細胞受容体多様性を現行の臨床リスク分類の代わりに使用できる可能性が示唆され、より適切な薬剤選択につながることを期待された。

研究成果の概要（英文）：In this study T cell receptor (TCR) repertoire analysis revealed an increased clonal expansion in metastatic renal cell carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitor compared with those treated with tyrosine kinase inhibitors. Currently treatment decision for metastatic renal cell carcinoma is made based on clinical factors such as The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) model. However, as described by this study, effects of systemic therapy on TCR repertoire differs from type of therapy. This indicates that addition of baseline TCR repertoire status might help clinicians to choose systemic therapy. Future studies will address the spatial orientation of these clonal subsets and their association with treatment outcomes for immune checkpoint inhibitors or other therapeutic modalities.

研究分野：腎細胞癌

キーワード：renal cell carcinoma systemic therapy TCR repertoire analysis

1. 研究開始当初の背景

転移性腎細胞がんに対する薬物治療は現在進行形で急速な発展を遂げている。腎細胞癌は尿細管から発生する腺癌であり、化学療法や放射線療法に抵抗性を有していることから転移性腎細胞癌の治療としては、1980年代よりインターフェロンやインターロイキン2などを用いたサイトカイン療法が施行されてきた。しかしながらサイトカイン療法の奏効率は15%程度であり、新たな治療法の登場が望まれていた。分子腫瘍学の発展に伴い、淡明型腎細胞癌では高頻度にフォンヒッペルリンドウ(VHL)遺伝子異常が起こっていることが示され、その遺伝子異常によってVHL蛋白が不活性化している状態では血管内皮細胞増殖因子(VEGF)や血小板由来成長因子(PDGF)など恒常的に産生されて血管新生が亢進していることが明らかとなった。同様に腎細胞癌では哺乳類ラパマイシン標的蛋白(mTOR)の恒常的活性化が起きている事も証明された。これらの腎細胞癌で亢進している生体内シグナル伝達を標的とする薬剤が次々と開発され、国内でも2008年からVEGF経路を標的とするVEGFR-TKIやmTOR経路を標的とするmTOR阻害剤による分子標的治療薬が使用可能となった。2016年には新たに免疫チェックポイント阻害剤が使用可能となり、2019年10月時点で3系統8種類の薬剤を用いた薬物療法が行われている。近年は薬物治療の主座が分子標的薬単剤治療から免疫チェックポイント阻害剤を含んだ併用療法へと移行しつつあり、現在進行中の臨床試験も数多くあることから、今後もさらなる分子標的薬/免疫チェックポイント阻害剤併用レジメンの登場が期待されている。一方で、臨床の現場において個々の症例に対する免疫チェックポイント阻害剤の選択は、分子標的薬単剤治療時に同定された予後予測因子によって作成されたりリスク分類(MSKCC分類1)、IMDCモデル2)に基づいて決定されているのが現状である。これらのモデルは免疫チェックポイント阻害剤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。そのため、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おらず、免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測するバイオマーカーやコンパニオン診断法の確立が喫緊の課題である。高額な免疫チェックポイント阻害剤が保険診療で使用されている状況でわが国の国民医療費は2017年度で約42兆円と報告されかつ毎年増加していることから、医療費の観点からも、免疫チェックポイント阻害剤のような高額薬剤を使用するには良好な治療反応が期待できる症例の選別には多くの利点がある。

近年、腫瘍組織中の遺伝子変異量の指標となるTMB(Tumor Mutational Burden)が多い癌では、免疫チェックポイント阻害剤の効果が高いことが示されている。また、DNAミスマッチ修復機構欠損を有する癌では、TMBと抗PD-1/PD-L1抗体薬の奏効割合が相関していることも明らかになっている。腎細胞癌はTMBが少なく、DNAミスマッチ修復機構欠損も稀であることが示されていることから、新たな指標を模索する必要がある。いずれにしても、単一のバイオマーカーで免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測するのは難しく、また、腫瘍側の因子のみで決まらない可能性もあるため、宿主側の因子も考慮する必要がある。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、他癌種で確立されているPD-L1発現量は、腎癌では免疫チェックポイント阻害剤の効果予測はできないという結果が示されている3)。一方で、腫瘍微小環境を、腫瘍側の因子であるPD-L1発現の有無と宿主側の因子である腫瘍内浸潤リンパ球(TIL)の有無から4種類にサブタイプすると、TIL陽性/PD-L1陽性であるType IおよびTIL陽性/PD-L1陰性であるType IVが、抗PD-1抗体単剤あるいは併用で効果が認められる“Hot tumor”であるといわれている。“Hot tumor”とは、腫瘍微小環境においてCD8陽性T細胞の浸潤が有意に多く認められる、所謂T cell-inflamedであり、抗PD-1抗体薬の効果が得られにくいとされている“Cold tumor”とは、CD8陽性T細胞の浸潤が認められないNon-T cell-inflamedである。癌細胞を攻撃する抗原特異的T細胞の増殖は量的観点として重要であり、CD8陽性T細胞の浸潤が有意に多く認められるHot tumorで免疫チェックポイント阻害剤の効果が高いことは理解できる。一方でheterogeneityな腫瘍に対応するためには、抗原特異的T細胞の増殖のみならず、質的観点としてT細胞レパトア(T細胞受容体多様性)の拡大も重要となる。

転移性腎細胞癌に使用されてきたVEGFR-TKIは腫瘍内の未熟血管の新生を阻害してCD8陽性T細胞の腫瘍内浸潤を促進することが明らかとなっている。すなわち、“Cold tumor”を“Hot tumor”に変化させる薬剤であると考えられている。

2. 研究の目的

進行性腎細胞癌に対する薬物療法はVEGFR-TKIと免疫チェックポイント阻害剤のシークエンシャル(切り替え)投与あるいは将来的に併用治療となる事が想定されており、VEGFR-TKI治療後の腫瘍微小環境を、腫瘍側の因子であるPD-L1発現の有無と宿主側の因子である腫瘍内浸潤リンパ球で分類することを第一の目的とする。最終的に本研究ではVEGFR-TKI治療後のT細胞レパトアを組み入れた進行性腎細胞癌に対する新たな免疫チェックポイント阻害剤選択基準の確立を目的とする。本研究では浸潤しているT細胞の数(量的観点)ではなくT細胞レパトア(質的観点)を組み込んでいるところに独自性がある。

この研究の結果によって新たな免疫チェックポイント阻害薬選択基準が確立されれば、例えば1次治療におけるチロシンキナーゼ阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の症例ごとの最適な組み合わせが明らかとなる可能性があり、転移性腎細胞癌の1次薬物治療成績向上が期待される。1次治療成績の向上は分子標的治療全体の治療成績を押し上げることにつながる。今後、免疫チェックポイント阻害薬の適応が拡大されていく可能性が高いため、転移性腎細胞癌にとどまらず他の癌種への波及効果も期待できると考える。

3. 研究の方法

(1) VEGFR-TKI 治療後の腫瘍微小環境の新分類の確立

VEGFR-TKI 治療後の腫瘍微小環境を、腫瘍側の因子である PD-L1 発現の有無と宿主側の因子である腫瘍内浸潤リンパ球で分類する。通常腎癌および VEGFR-TKI 治療後の摘出検体からパラフィン切片を作成し、CD8 陽性 T 細胞の浸潤と PD-L1 の発現を免疫染色で確認する。浸潤の有無と発現の陽性陰性から腫瘍微小環境を 4 パターンに分類できるか検討する。

(2) VEGFR-TKI-免疫チェックポイント阻害薬投与奏功例での TCR レパトア

VEGFR-TKI 治療後摘出組織と同一症例の VEGFR-TKI 治療後末梢血から分離した T 細胞を既知抗原のパネル検査にかけることにより、VEGFR-TKI 治療投与によって腎細胞癌特異的な抗原に対する TCR レパトアが拡大したかを確認する。

(3) VEGFR-TKI-免疫チェックポイント阻害薬投与奏功例の TCR レパトアを既存の予後モデルに組み入れた新たな免疫チェックポイント阻害薬選択基準の確立

既存のリスク因子に VEGFR-TKI-免疫チェックポイント阻害薬投与奏功例の TCR レパトアを組み入れて特に中間リスク群をサブグループ化してリスク再分類を行う。新規モデルの薬剤効果予測能を統計学的手法によって評価する。

4. 研究成果

(1) VEGFR-TKI 治療後の腫瘍微小環境の新分類の確立

VEGFR-TKI 治療後の組織を用いて PD-L1 の発現を免疫染色で検討したが治療後壊死組織内の生存細胞の同定が困難なため遂行を断念した。

(2) VEGFR-TKI-免疫チェックポイント阻害薬投与奏功例での TCR レパトア

進行性腎細胞癌症例のデータベースを作成しつつ VEGFR-TKI 治療症例の VEGFR-TKI 治療前後末梢血を用いて TCR レパトアが拡大したかを確認した。T 細胞受容体鎖および T 細胞受容体鎖の多様性指数はいずれも治療開始 1 ヶ月後に低下していた。一方で VEGFR-TKI と免疫チェックポイント阻害薬の併用群では多様性はいずれも治療開始 1 ヶ月後に上昇していた。コントロール群である緩和照射症例では T 細胞受容体鎖および T 細胞受容体鎖の多様性指数はいずれも治療開始 1 ヶ月後に低下していた。免疫チェックポイント阻害薬の上乗せによって T 細胞受容体鎖および T 細胞受容体鎖の多様性指数が増加する可能性が示唆された。

(3) VEGFR-TKI-免疫チェックポイント阻害薬投与奏功例の TCR レパトアを既存の予後モデルに組み入れた新たな免疫チェックポイント阻害薬選択基準の確立

本研究では血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬で T 細胞受容体多様性の変化が異なることが確認された。このことから、T 細胞受容体多様性を現行の臨床リスク分類の代わりに使用できる可能性が示唆され、より適切な薬剤選択につながることを期待された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水野隆一
2. 発表標題 75歳以上の進行性淡明型腎細胞癌症例に対する薬物療法成績の検証
3. 学会等名 第35回日本老年泌尿器科学会
4. 発表年 2022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	三上 修治 (Mikami Shuji) (20338180)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師（非常勤） (32612)	

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