

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16391

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害薬の適切な投与間隔・期間、有害事象回避のアルゴリズム開発

研究課題名（英文）Development of algorithms for appropriate dosing intervals and durations of immune checkpoint inhibitors and avoidance of adverse events

研究代表者

橋本 康佑（Hashimoto, Kosuke）

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：10866180

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：免疫チェックポイント阻害薬は社会経済的な負担が大きく、また、副作用についても予測や対応が非常に難しいものである。末梢血のT細胞解析でPFS（無増悪生存期間）とCD62L low CD4T細胞割合が相関することを示しており、患者毎の治療が構築できないかと考え、投与間隔と免疫関連有害事象の回避に着目した。しかし、研究期間中に薬剤を増量することで投与間隔の拡大は達成された。CD4T細胞クラスターからCD62L low CCR4- CCR6+ CD4T細胞が同定されPFSやOS（全生存期間）に相関することが示された。また、FDG-PETに様々な評価指標を加えることで、PFSやOSとの相関が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PD-1阻害薬投与前の末梢血中のCD4+メタクラスターが腫瘍微小環境におけるCD4 T細胞浸潤と相関し、一方で末梢血中のTh1は局所CD8 T細胞浸潤と相関していた。また、抗腫瘍免疫に關与するCD4 T細胞クラスターからTh1やTh17と異なるCD62L low CCR4- CCR6+ CD4T細胞が同定され、PFS（無増悪生存期間）やOS（全生存期間）に相関していた。加えて、FDG-PETにMTV、TLG、視覚的評価の解析を加えることで、PFSやOSとの相関を示すことができた。一般臨床で得られる情報に追加の解析を加えることで、治療予測が立てられ医療経済に好影響を与えられる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Immune checkpoint inhibitors impose a heavy socioeconomic burden, and their side effects are extremely difficult to predict and respond to. T-cell analysis of peripheral blood showed that PFS (progression-free survival) correlated with CD62L low CD4T cell percentage, and we focused on dosing intervals and avoidance of immune-related adverse events to see if a patient-specific treatment could be constructed. However, the expansion of the dosing interval was achieved by increasing the dose of the drug during the study period. CD62L low CCR4- CCR6+ CD4T cells were identified from the CD4T cell cluster and correlated with PFS and OS (overall survival). The correlation with PFS and OS was also confirmed by adding various metrics to FDG-PET.

研究分野：肺癌

キーワード：非小細胞肺癌 ニボルマブ ペムブロリズマブ 末梢血単核細胞 PET検査

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初、免疫チェックポイント阻害薬が一般臨床での使用機会が増加傾向にある中で、投与間隔がニボルマブであれば2週間毎、ペムブロリズマブであれば3週間毎の投与間隔であった。免疫チェックポイント阻害薬の社会経済的な負担は大きく、また、副作用についても予測や対応が非常に難しく、治療する施設・医師の数居も非常に高いものであった。

2. 研究の目的

当院の先行研究で、既に末梢血単核細胞のT細胞クラスター解析により抗PD-1抗体治療後のPFSとCD62L^{low}CD4⁺T細胞割合が正相関を有することを見出し、患者毎のPD-1阻害薬治療のアルゴリズムが構築できるのではないかと考え、今回のテーマの投与間隔および免疫関連有害事象の回避に着目した。

3. 研究の方法

肺癌患者の末梢血中単核細胞を用いたT細胞免疫の経時的解析を行い、T細胞クラスター及び免疫チェックポイント分子発現を比較した。また同時に、非侵襲的かつ汎用性があり臨床で既に施行されているFDG-PETを用いて予後や副作用の予測が可能かを検討した。

4. 研究成果

PD-1阻害薬投与前の末梢血中のCD4⁺メタクラスターは、腫瘍微小環境におけるCD4⁺T細胞浸潤と相関し、一方、末梢血中のTh1は、局所CD8⁺T細胞浸潤と相関していた。また、特筆すべきは抗腫瘍免疫に関与するCD4⁺T細胞クラスターからTh1やTh17と異なるメタクラスターであるCD62L^{low}CCR4-CCR6⁺CD4⁺T細胞同定され、PFSやOSに相関することが示唆された。

治療前のFDG集積としてのMTVとTLGによる腫瘍代謝量は、PD-1阻害剤併用化学療法の有意な予後予測因子として同定されたが、SUV_{max}については有意な関連はなかった。

PD-1阻害薬が奏効したNSCLC患者における18F-FDGの取り込みの予後的意義を評価することを目的とし、PD-1遮断薬単剤療法で臨床効果が確認され、治療前と治療後の18F-FDG PETを施行した進行性NSCLCをレトロスペクティブに対象とした。18F-FDGの取り込み量に応じて5段階スコアによる視覚的評価を行い、PD-1遮断薬に対する奏効が延長した場合の18F-FDG取り込み量カットオフスコアを3(ロースコア:1、2、3、ハイスコア:4、5)と定義した。低スコアの群では、高スコアに比べ、無増悪生存期間と全生存期間が有意に長かった。18F-FDGの低吸収は、多変量解析で確認されたように、良好な無増悪生存期間と全生存期間を予測する独立した予後因子であった。(Fig1)¹⁾

初回治療のNSCLCでPD-L1発現レベルが50%以上の症例を対象にペムブロリズマブ初回治療の予測マーカーとしての2-deoxy-2-[18F] fluoro-d-glucose (18F-FDG)取り込みの予後的意義を検討した。多変量解析においてMetabolic Tumor Volume(MTV)の高値は主に組織学的に腺癌と診断された患者さんにおいて、予後不良につながる独立した因子であることが確認された(Fig2)²⁾

<引用文献>

1) Hashimoto K, Kaira K, Yamaguchi O, Shiono A, Mouri A, Miura Y, Kobayashi K, Imai H, Matsusaka Y, Kuji I, Kagamu H. Visual Assessment of 18F-FDG Uptake on PET to Predict Survival Benefit to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Nucl Med. 2022 Feb 1;47(2):108-116.

2) Yamaguchi O, Kaira K, Hashimoto K, Mouri A, Shiono A, Miura Y, Murayama Y, Kobayashi K, Kagamu H, Kuji I. Tumor metabolic volume by 18F-FDG-PET as a prognostic predictor of first-line pembrolizumab for NSCLC patients with PD-L1 \geq 50. Sci Rep. 2020 Sep 14;10(1):14990.

Fig1. Kaplan-Meier curves for PFS and OS from PD-1 blockade initiation according to different score in all patients(Score1-3 vs Score4,5).

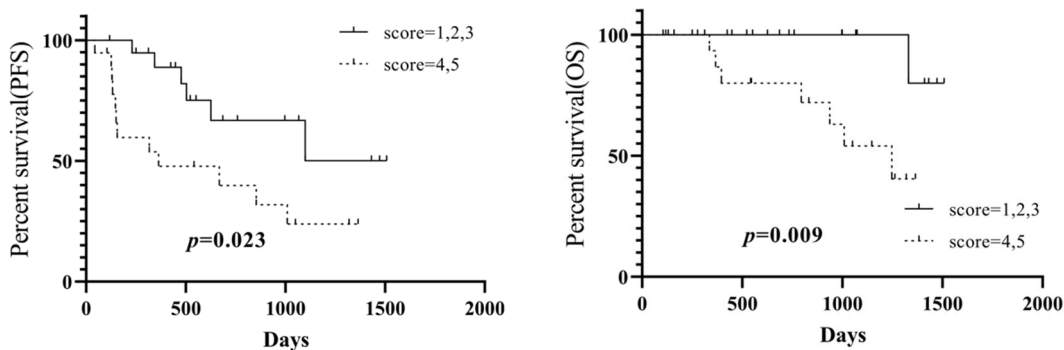
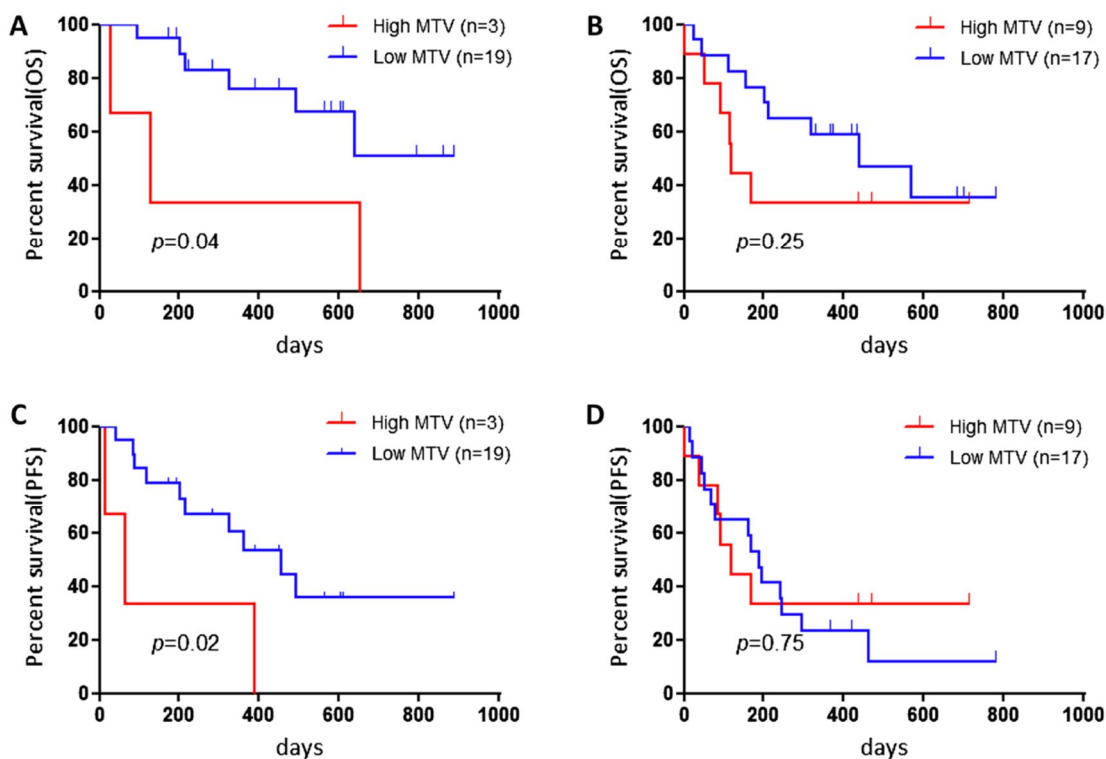


Fig2. Kaplan-Meier curves according to various metabolic tumor volumes (MTVs) for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with adenocarcinoma (A,C) and non-adenocarcinoma (B,D). Adenocarcinoma patients with high MTV showed significantly worse PFS and OS than those in patients with low MTV (A,C). No statistically significant differences in PFS and OS were observed between non-adenocarcinoma patients with high and low MTV (B,D).



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 Yamaguchi Ou, Kaira Kyoichi, Hashimoto Kosuke, Mouri Atsuto, Shiono Ayako, Miura Yu, Murayama Yoshitake, Kobayashi Kunihiko, Kagamu Hiroshi, Kuji Ichiei	4. 巻 10
2. 論文標題 Tumor metabolic volume by 18F-FDG-PET as a prognostic predictor of first-line pembrolizumab for NSCLC patients with PD-L1>50%	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-71735-y	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 -

1. 著者名 Yamaguchi Ou, Kaira Kyoichi, Hashimoto Kosuke, Kagamu Hiroshi	4. 巻 48
2. 論文標題 Detection of pseudoprogression with 18F-FDG-PET in a patient with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma who received anti-PD-1 treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 1268 ~ 1270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00259-020-05069-2	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Imai Hisao, Kaira Kyoichi, Hashimoto Kosuke, Nitanda Hiroyuki, Taguchi Ryo, Yanagihara Akitoshi, Umesaki Tetsuya, Yamaguchi Ou, Mouri Atsuto, Kawasaki Tomonori, Yasuda Masanori, Kobayashi Kunihiko, Sakaguchi Hirozo, Kuji Ichiei, Kagamu Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Tumor immunity is related to 18F FDG uptake in thymic epithelial tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6317 ~ 6326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.4176	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Hashimoto Kosuke, Kaira Kyoichi, Yamaguchi Ou, Shiono Ayako, Mouri Atsuto, Miura Yu, Kobayashi Kunihiko, Imai Hisao, Matsusaka Yohji, Kuji Ichiei, Kagamu Hiroshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Visual Assessment of 18F-FDG Uptake on PET to Predict Survival Benefit to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 108 ~ 116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000004009	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本康佑, 解良恭一, 山口央, 毛利篤人, 塩野文子, 三浦雄, 家村秀俊, 内藤 恵里佳, 今井久雄, 小林国彦, 各務博, 久慈一英
2. 発表標題 抗PD-1抗体治療後の腫瘍内 18F-FDG集積の視覚的評価による予後解析
3. 学会等名 第62回 日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本康佑, 解良恭一, 山口央, 毛利篤人, 塩野文子, 三浦雄, 今井久雄, 小林国彦, 各務博, 久慈一英
2. 発表標題 PD-L1発現 50%以上の非小細胞肺癌初回治療におけるペンブロリズマブ単剤の予後予測としてのFDG-PETの意義
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021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
---------	---------