

令和 6 年 5 月 2 7 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15545

研究課題名（和文）リキッドバイオプシーによる免疫チェックポイント阻害薬の早期効果判定法の開発

研究課題名（英文）Biomarker development research for early response evaluation of immune checkpoint inhibitors in NSCLC using liquid biopsy

研究代表者

三ツ村 隆弘（Mitsumura, Takahiro）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：10833270

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）：本研究では、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）を投与した非小細胞肺癌（NSCLC）症例において、治療前および治療開始中に行った血液でのリキッドバイオプシーによって得られた変異を持った遺伝子の割合（変異アリル頻度、Variant Allele Frequency；VAF）の変化量と、治療開始前および各観察点での画像評価の関連について解析した。その結果、VAFの変化量は早期の腫瘍径の変化よりも治療開始24週後の腫瘍径の変化量により相関した。また、VAFの低下した群では低下しなかった群に比べて24週での腫瘍が縮小することを示し、このことは治療早期ではみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICIはその作用機序から、従来の化学療法と同様の画像評価が難しい場合がある。体液を用いたリキッドバイオプシーは低侵襲で行うことが可能であり、特に血液中のcirculating tumor DNAの定量的なモニタリングを治療の効果判定に用いることが期待されている。

本研究の結果は、ICIを投与したNSCLCにおいて早期の画像評価が困難な症例においても、リキッドバイオプシーが治療の有効性の判定に有用である可能性を示唆している。ICIの有効性と予後に関する予測精度を高めるためには更なる研究が不可欠であるものの、今回の結果が、ICIの効果判定法の開発の一助となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed the correlation between changes in the proportion of mutated genes (Variant Allele Frequency; VAF) obtained through blood-based liquid biopsy conducted before and during treatment initiation and imaging evaluation before treatment initiation and at each observation point, in cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). The results revealed that changes in VAF correlated more strongly with changes in tumor diameter at 24 weeks post-treatment initiation than with early tumor diameter changes. Furthermore, the group with decreased VAF showed tumor shrinkage at 24 weeks compared to the group without decreased VAF, a phenomenon not observed during the early stages of treatment.

研究分野：肺がん

キーワード：Liquid biopsy lung cancer

1. 研究開始当初の背景

進行性肺がんに対して免疫チェックポイント阻害薬 (Immune-checkpoint inhibitor: ICI) が標準治療の一つとなった。ICI は従来の化学療法と異なり、リンパ球の活性化や集簇により腫瘍を一時増大させることがあり、従来通りの CT 画像では早期に治療効果判定をすることが困難なことがたびたびある。治療効果判定までに時間を要することにより、病状の進行を正確に評価できず、また症例によっては効果の乏しい薬剤を継続することによって副作用のリスクが上昇し、かつ医療財源を圧迫する。そのため、従来の画像判定に変わる早期かつ正確な治療効果判定法の開発は急務である。

血液中にはセルフリーDNA と呼ばれる DNA が存在し、その多くは白血球由来であるが、進行がんでは腫瘍由来の遺伝子変異を有する DNA (circulating tumor DNA) がわずかに混在する。正常細胞に由来する DNA を含めた全セルフリーDNA のうち、ctDNA が含まれる割合は変異アリル頻度 (Variant Allele Frequency ; VAF) と呼ばれ、一般に腫瘍の増大に伴い増加する。体液、とくに血液を用いたリキッドバイオプシーは、低侵襲であり、容易かつ繰り返し行うことが可能であることから、ctDNA の定量的なモニタリングを行うことで腫瘍動態をリアルタイムに把握することにより、治療の早期効果判定に用いることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ICI による治療を受ける非小細胞肺がん (NSCLC) 症例において、治療前および治療中に血液のリキッドバイオプシーを行い、VAF の変化量と、画像での効果判定と関連を調べることにより、画像よりも早期かつ高精度な治療効果判定法を開発のための有用なデータを得ることである。

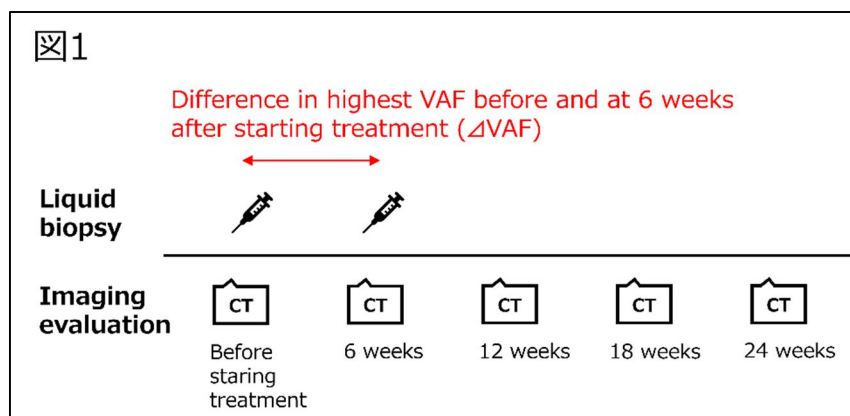
3. 研究の方法

20 歳以上の NSCLC に対して一時治療として ICI 単剤もしくは併用もしくは化学療法との併用を行う症例を対象とし、全身ステロイド薬 (プレドニゾン 10mg/日相当以上) の服用を必要とする症例は対象外とした。

治療開始前および治療開始 6 週間後にリキッドバイオプシーを行った。VAF の測定には、米国の臨床検査室の品質保証基準である Clinical Laboratory Improvement Amendments 基準を満たし、固形がん患者に対する包括的ゲノムプロファイリング用のリキッドバイオプシー検査として 2008 年 8 月にアメリカ食品医薬品局に承認された Guardant360 を用いた。

また、本邦でも 2022 年 3 月に厚生労働省より承認されている。

治療前および治療開始 6 週、12 週、18 週、24 週後の画像評価において治療効果判定を行な

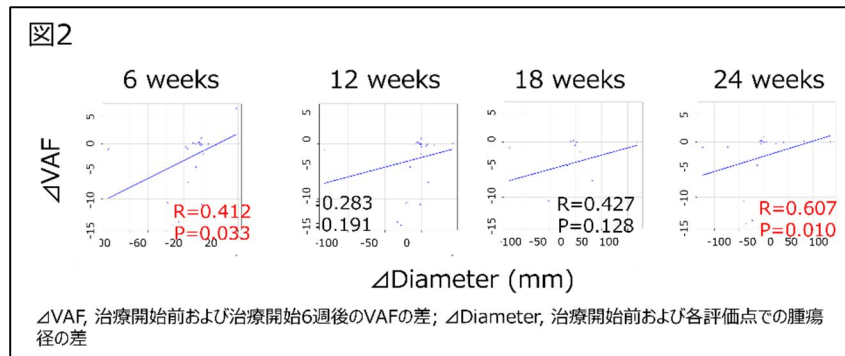


い。VAF の変化量および画像での腫瘍評価の関連を解析した (図 1)。

4 . 研究成果

解析ができた 33 例のうち、ICI のみの投与は 9 例、化学療法との併用は 24 例であった。

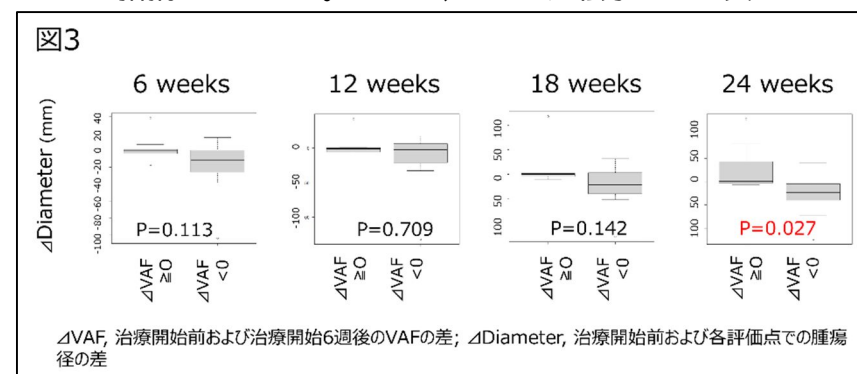
各観察点における New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) による奏効群/非奏効群における VAF の変化量に差は認めなかった。一方、VAF の変化量は画像における早期の腫瘍径の変化よりも治療開始 24 週後の腫瘍径の変化量により相関した (図 2)。さらに、VAF の低下した群では低下しなかった群に比べて 24 週での腫瘍が縮小することを示し、このことは治療早期ではみられなかった (図 3)。これらの結果は、ICI を投与した NSCLC に



において早期の画像評価が困難な症例においても、リキッドバイオプシーが治療の効果判定に有用である可能性を示唆している。

ctDNA の検出には一定以上の腫瘍量が必要であることが知られており、本研究でも腫瘍量の少ない症例では ctDNA が検出されず VAF の変化量が測定できなかった。

過去の報告では検出される体細胞変異には、腫瘍由来ではなく、加齢に伴う遺伝子変異をもつ白血球由来のものも指摘されている。さらに、VAF は遺伝子によって異なることや、検出される遺伝子変異による NSCLC の予後の違いも報告されている。リキッドバイオプシーによる ICI の有効性と予後に関する予測精度を高める



ためには、ctDNA 検出技術の上昇や、実施時期の検討など更なる研究が不可欠であるものの、本研究の結果が ICI の効果判定法の開発の一助となると考えられ、今後の臨床応用が期待される。

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 三ツ村隆弘
2．発表標題 リキッドバイオプシーを用いた免疫チェックポイント阻害薬の早期効果判定バイオマーカー研究
3．学会等名 第21回日本臨床腫瘍学会学術集会
4．発表年 2024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
---------	---------