

平成 27 年度 HOPE 事業研究助成金(個別研究課題)

研 究 報 告 書
(年 間)

平成 2 8 年 8 月 1 日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 高 山 昭 三 殿

研究施設 福島県立医科大学

住 所 福島県福島市光が丘 1 番地

研究者氏名 大和田 有紀



(研究課題)

非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子の検討

平成 2 7 年 8 月 2 1 日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

背景：本邦で免疫チェックポイント阻害薬の非小細胞癌に対する使用が承認されて約半年年が経過する。これまで、そのバイオマーカーとして、PD-L1の発現や腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocyte : TIL)の多寡、喫煙歴などが挙げられているが、その関連性については未だ解析中の段階である。非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーの候補として腫瘍組織中の変異遺伝子の総数：Mutation burdenも報告されているが、日常臨床において恒常的に腫瘍のMutation burdenを測定することは現実的ではなく、Mutation burdenを反映しより簡便に用いることのできるバイオマーカーが必要である。

目的：今回我々は次世代シーケンサーを用いて従来の免疫学的・分子パラメーター解析することにより、より確実に容易に用いることのできるMutation burdenを反映した因子の検索を試みる。またそれに併せて腫瘍浸潤リンパ球やPD-L1発現との関連性についても研究を行う。

対象：当施設において2013～2015年に非小細胞肺癌に対し手術を施行された患者のうち術後病理診断で腺癌または扁平上皮癌と診断された94例。94例全例についてスモールパネル解析による腫瘍の遺伝子変異の検出は終了しているが、Whole exome解析については現在まで47例が終了しているため、現在終了している症例までを解析対象とした。

方法：腫瘍におけるMutation burdenは次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を用いて解析、主な遺伝子変異についてはスモールパネル解析を用いた。PD-L1の発現については免疫組織学的染色法を用い、抗PD-L1抗体はSP142を用いて陽性率1%以上を陽性と判断した。また、マイクロアレイの解析によるPD-L1のmRNAの発現を対数で数値化して評価した。TILの多寡については腫瘍のCD8陽性細胞の腫瘍内の割合で評価を行い、陽性率に応じて3段階に分類した。

結果：94例のうち腺癌が75例 (79.8%)、扁平上皮癌が19例 (20.2%)であった。腺癌のうちEGFR遺伝子変異を有する症例は25例 (26.6%) Mutation burdenの中央値は54 (10-363)であった。PD-L1陽性は12例 (12.7%)でありmRNAの発現とは弱い相関のみを認めた。TILについては強陽性30例 (31.9%)、陽性55例 (58.5%)、陰性9例(9.5%)であった。TILが強陽性の症例の割合を各臨床的因子や遺伝子変異の結果との間で比較したところ、有意差は得られなかったものの、男性、喫煙歴あり、扁平上皮癌、TP53遺伝子変異陽性においては腫瘍浸潤リンパ球が多い傾向にあった。遺伝子解析においてはスモールパネル解析を用いてTP53 EGFR KRAS ERBB2 BRAFなどの遺伝子変異を検出した。47例のMutation burdenと各因子との関係について検定を行い、扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異 TP53遺伝子変異において有意差を持ってMutation burdenとの関連が認められた。さらに多変量解析でもEGFR遺伝子変異、TP53遺伝子変異との間の関連性に有意差を認めた。

考察：Mutation burdenはEGFR遺伝子変異 TP53遺伝子変異などの項目によってその数値を予想できる可能性があることが示された。今後、EGFRとTP53の組み合わせで免疫チェックポイント阻害薬の効果が予測できるかについて検討していきたい。今回の研究に加え、腸内細菌叢など今回検索できていない因子についても、今後複合的な解析を行うことが必要である。

なお研究成果の一部は第20回 日本がん免疫学会において発表した。