

CAF の多様性による抗 PD-1・PD-L1 抗体療法の 効果予測とそのメカニズムの探索

名古屋大学医学部附属病院
化学療法部 医員 宮井 雄基
名古屋大学大学院医学系研究科
腫瘍病理学 准教授 榎本 篤

1. 研究の背景・目的

CAF の多様性と腫瘍免疫の関連は示唆されながらも、その明らかな分子機序は解明されていないのが現状である。本研究は、高感度で抗 PD-1・PD-L1 抗体療法の効果を予測でき、その効果が出にくい患者を選別可能であることが特徴である。その分子機序の端緒を明らかにし、CAF の多様性が、免疫チェックポイント阻害薬が奏功する患者の選別法の開発に資する知識的基盤を構築することを目的とした。

2. 研究の対象ならびに方法

A. CAF における Meflin の発現と抗 PD-1・PD-L1 抗体療法の効果との相関および予後との相関を認めた。しかしながら、効果予測因子であるか予後予測因子であるかの議論もある。以上を検証するために、肺癌手術検体を使用し、CAF における Meflin の発現と全生存率 (OS)・無病生存率 (DFS) との相関を評価した。

B. 非小細胞肺癌の病理組織標本における Meflin の発現の検証が終了している症例に関して、各種リンパ球マーカー (CD4, CD8, CD20, FoxP3, CD45RO) の多重蛍光免疫組織化学を7色同時染色キット (Opal)と Vectra 3.0 システム (PerkinElmer 社) を用いて行った。Meflin 陽性CAFの多寡と、各種免疫細胞、特にCD8陽性エフェクターT細胞およびCD4陽性FoxP3陽性制御性T細胞の数・割合・位置などとの関連を解明することが主要な目標であった。

C. Tet-On Meflin(Meflin 過剰発現マウス)を用いて、抗 PD-1 抗体の効果増強が見られるかを検証した。

D. 抗 PD-1・PD-L1 抗体の投与が開始される非小細胞肺癌症例について、前向き観察研究にて Meflin 陽性率と各アウトカムとの相関を検証する。主要評価項目は ORR、副次評価項目は OS、PFS とした。

3. 研究結果

A. 2010年に肺癌に対して手術を行いかつ非小細胞肺癌と確定診断がされた、生存が評価可能な患者88人を解析した。Meflin 高発現群と低発現群とに分けると、高発現群に扁平上皮癌が多く腺癌が少ない、腺癌におけるEGFR変異陽性率が低いなどの偏りが見られた。この高発現群と低発現群とでOS及びDFSを比較すると高発現群で予後が悪い傾向であったが、群間差を補正するために多変量解析を実施すると高発現群と低発現群との間のハザード比に差はなかった。

B. Meflin 高発現群と低発現群の非小細胞肺癌の病理組織標本において、Meflin 野生型およびノックアウトマウスにおけるMC38腫瘍浸潤免疫細胞のFCM解析と同様のリンパ球サブセットの偏りが確認された。

C. Tet-On Meflin(Meflin 過剰発現)マウスでは抗PD-1抗体の効果の増強が見られた。

D. 研究計画書は完成し、当院の倫理審査委員会の承認を得ているが、多施設共同研究に必要な資金準備不足のため、計画開始が遅れている。

4. 考察

これまでに得られている抗PD-1・PD-L1抗体療法の効果との相関とAで得られた結果及び動物モデルを使用した結果から、Meflin 陽性線維芽細胞の多寡は効果予測マーカーであり、この違いが免疫微小環境に影響を及ぼしている事が示唆された。今後は、この違いを起こす分子メカニズムの解明及び薬剤投与による介入方法の模索などが課題に挙げられる。

5. 文献

Mizutani Y et al. Cancer Res. 2019 Oct 15;79(20):5367-5381.

Hara A et al. Circ Res. 2019 Aug 2;125(4):414-430.

Miyai Y et al. Cancer Sci. 2020 Apr;111(4):1047-1057.

6. 論文発表

1. Significance of Fibroblast Heterogeneity in Predicting Response to Immune Checkpoint Inhibitors.
MIYAI Yuki, ENOMOTO Atsushi, ANDO Yuichi, and TAKAHASHI Masahide
第78回日本癌学会学術総会 京都国際会議場 P-3090 2019年9月
2. がん関連線維芽細胞の不均一性による抗PD-1・PD-L1抗体療法の効果予測
宮井雄基、榎本篤、長谷哲成、長谷川好規、安藤雄一、高橋雅英
第60回日本肺癌学会学術集会 大阪国際会議場 WS09-5 2019年12月