

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 佐藤 美由紀
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 891 号
学位授与の日付 令和元年 9 月 20 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Retrospective analysis of antitumor effects and biomarkers for nivolumab in NSCLC patients with EGFR mutations
(EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌におけるニボルマブの抗腫瘍効果とバイオマーカーについての後方視的検討)
論文審査委員 主査 教授 土田 正則
副査 准教授 森山 雅人
副査 准教授 後藤 眞

博士論文の要旨

【背景と目的】

近年、非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤 (programmed death-1(PD-1)/PD-1 ligand 1(PD-L1)阻害剤) の優れた治療効果が報告されている。免疫チェックポイント阻害剤の特徴として、効果を示した症例では非常に長い奏効期間が得られる一方、奏効しない症例では原病の急速な進行を認めることがあげられる。免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測因子の開発は、重要な研究課題の一つとなっている。これまで報告されたバイオマーカーで最も信頼性の高いものは PD-L1 の発現である。他に CD8⁺ T 細胞や regulatory T cells (Treg) の腫瘍組織への浸潤、腫瘍の遺伝子変異量 (tumor mutation burden), 好中球リンパ球比, マイクロサテライト不安定性, 遺伝子発現プロファイルなどが報告されている。

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌に対する EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) の優れた治療効果が報告されている。しかし、EGFR-TKI で治癒が得られることはなく、いずれ耐性を獲得して病状は進行する。過去の PD-1 阻害剤の臨床試験では EGFR 遺伝子変異陽性肺癌では PD-1/PD-L1 阻害剤単剤による治療効果が乏しいことが報告されているが、原因は不明である。また過去に報告された免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーを有する EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する、PD-1 阻害剤の効果は明らかではない。

本研究の目的は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌症例における、PD-1 阻害剤のバイオマーカーを明らかにすることとした。

【方法】

2016 年 3 月から 2017 年 9 月に、新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科および新潟県立がんセンター新潟病院でニボルマブの投与を受けた EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌 9 症例を後方視的に解析した。治療効果の評価には RECIST v1.1 を用いた。腫瘍の PD-L1 発現の評価には 28.8 Pharm Dx kit を用いた。腫瘍組織に浸潤した CD4⁺ T 細胞数, CD8⁺ T 細胞数, Foxp3⁺ T 細胞数, CD3⁺ T 細胞数の評

価には ImageJ を使用した。

【結果】

9 症例中 6 人が女性、年齢中央値は 62 歳 (37-72 歳) であった。ニボルマブ開始時の performance status (PS) は 1 が 7 例、2 が 2 例であり、9 例全て腺癌、EGFR 遺伝子変異型は exon 19 deletion が 1 例、Exon 19 del+T790M が 1 例、L858R+T790M が 1 例、Exon 20 insertion が 1 例、S768 の point mutation が 1 例、9 例中 8 例がニボルマブ治療前に EGFR-TKI による治療を受けていた。

ニボルマブ治療により、1 例が partial response (PR)、7 例は progressive disease (PD) であった。1 例は腸閉塞によりニボルマブをオシメルチニブに変更されたため、抗腫瘍効果を評価できなかった。

ニボルマブの治療コースの中央値は 3、ニボルマブ治療開始からの無増悪生存期間の中央値は 33 日 (95% confidence interval 7 to 51)、全生存期間は中央値未到達であった (95%CI 44 50 N.E.)。

過去に報告された免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子 (PD-L1 発現、CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞、Foxp3⁺ T 細胞、CD3⁺ T 細胞の腫瘍浸潤、好中球リンパ球比、喫煙、年齢) について、単変量解析と多変量解析を行った。

単変量解析では、PS 0 か 1 (P=0.11 ; hazard ratio (HR) 0.183, 95% CI 0.0217 to 1.549) と CD4⁺ T 細胞数増加 (P=0.136 ; HR0.313,95% CI 0.045 to 1.417) および Foxp3⁺ T 細胞数増加 (P=0.09 ; HR 0.264, 95% CI 0.0372 to 1.222) が PFS と関連がある傾向にあった。多変量解析では、CD4⁺ T 細胞数増加 (P=0.005 ; HR<0.001, 95%CI <0.001 to 0.28) および Foxp3⁺ T 細胞数増加 (P=0.003 ; HR<0.001, 95% CI NA) を認める症例は、PFS の有意な延長がみられた。PD-L1 発現は PD-1 阻害剤の治療効果との相関はなかった。

【考察と結論】

PD-1/PD-L1 阻害剤は腫瘍局所に誘導されたエフェクター T 細胞を活性化し、治療効果を示すと考えられている。PD-1 阻害剤の作用機序からは、腫瘍局所への T 細胞の浸潤の有無は PD-1 阻害剤のバイオマーカーになりうると考察される。実際に過去の論文で、CD8⁺ T 細胞の腫瘍組織への浸潤と PD-1/PD-L1 阻害剤の治療効果の関連が報告されている。本研究では、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌においても、腫瘍組織の T 細胞が PD-1 阻害剤の効果予測因子となるかについて検討した。腫瘍組織の CD4⁺ T 細胞、Foxp3⁺ T 細胞の浸潤が多い症例は無増悪生存期間が有意に延長しており、ニボルマブの治療効果との相関が認められた。

PD-L1 の発現は、非小細胞肺癌に対する PD-1/PD-L1 阻害剤による治療において、最も信頼性の高いバイオマーカーと考えられている。しかし、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における PD-L1 発現のバイオマーカーとしての有用性は確立されていない。本研究では、9 例中 4 例で腫瘍上の PD-L1 の発現を認めたが、PD-L1 発現とニボルマブの無増悪生存期間に関連は認められなかった。

今後は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における PD-1/PD-L1 阻害剤の治療効果を予測するさらに強力なバイオマーカーの開発が求められる。

審査結果の要旨

本論文は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌におけるニボルマブの効果予測因子と治療効果との関連を明らかにすることを目的とし、ニボルマブの投与を受けた EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌 9 症例を後方視的に解析した研究である。過去に報告された免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子 (PD-L1 発現、CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞、Foxp3⁺ T 細胞、CD3⁺ T 細胞の腫瘍浸潤、好中球リンパ球比、喫煙、年齢) について、単変量解析と

多変量解析を行った。

単変量解析では、PS 0 か 1 と CD4⁺ T 細胞数増加および Foxp3⁺T 細胞数増加が PFS と関連がある傾向にあった。多変量解析では、CD4⁺T 細胞数増加および Foxp3⁺T 細胞数増加を認める症例は、PFS が有意に延長しており、ニボルマブの治療効果との相関がみられた。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対するニボルマブの治療効果は乏しく、PD-L1 発現や NLR など既報の効果予測因子と治療効果の相関は認められなかった。

本論文は、腫瘍に浸潤している免疫細胞の分布は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における PD-1/PD-L1 阻害剤の効果予測因子となる可能性があることを示した点に博士論文としての価値を認める。