

# 肺癌における Immune checkpoint inhibitor の効果予測に関する研究

## 1. 研究の対象

2017年1月から当院呼吸器内科でペムブロリズマブ(キイトルーダ®)の投与を受けられた患者さまで気管支鏡検査、CTガイド下生検にて検体採取をされた患者さま

## 2. 研究目的・方法

免疫チェックポイント阻害剤はこれまでに有効な治療法のなかったがん種においても著明な効果を示すことがある一方で、そうした臨床効果を認める患者はまだまだ限られており、効果予測のバイオマーカーの開発が急務となっている。免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとして最もよく知られているのは PD-L1 の発現であり、ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)では、既治療進行非小細胞肺癌において腫瘍組織における免疫染色において PD-L1 発現が 50%以上陽性例に対して奏効率、全生存期間において殺細胞性抗がん剤に対して優越性が確認された (KEYNOTE024, NEJM,2016;375:1823-33)。しかしながら、腫瘍細胞における PD-L1 の発現は腫瘍局所環境によって変化する動的マーカーであり、腫瘍組織における PD-L1 の発現を認めない患者でも治療効果を認める患者が存在する。KEYNOTE024 試験においても、PD-L1 の発現が 50%以上の患者でも奏効率は 44.8%であり、約半数の患者では効果が認められず、新たな効果予測因子の同定が求められている。

ここ数年で、分子生物学の手法を用いた研究により、免疫チェックポイント阻害剤の効果や PD-L1 の発現に関係する分子の同定が進んでいる。PD-L1 の発現を調整する分子として、Cdk5(cyclin dependent kinase 5)(Science, 2016;353(6297):399-403.), Ki-67, CMTM6(Nature.2017.doi: 10.1038/nature23643.), VEGF-C があり、効果予測因子として腫瘍組織内の T 細胞(TIL; tumor infiltrate lymphocytes)があげられている。今回、我々は当院で免疫チェックポイント阻害剤を使用した患者の組織検体を用いて上記のマーカーと効果との関連を後ろ向きに検討する臨床研究を計画した。

初回免疫チェックポイント阻害剤(ペムブロリズマブ)導入前に採取腫瘍組織検体にて PD-L1 の免疫染色がなされた患者(免疫染色には抗 PD-L1 抗体 22C3 を用いて行う)で、組織パラフィンブロックが使用可能な患者を対象とする。パラフィンブロックから新たに切り出しを行い、未染スライドを用いて、Cdk5, CMTM6, VEGF-C, CD8, PD-1, Ki-67 を染色する。染色は病理・細胞診断科で行い、2名の病理診断医によりその評価を行う。染色結果と臨床効果との相関を評価する。臨床効果は immune-related RECIST(Ann Oncol. 2014;25:361-72.)を用いて評価する。また、既存の腫瘍マーカーとして CEA の変動との相関、免疫チェックポイント阻害剤の毒性との関連についても評価を行う。染色結果と臨床効果の相関について、カイニ乗検定、単変量解析を用いて解析する。

## 3. 研究に用いる試料・情報の種類

当院での診療記録、当院で気管支鏡検査などで採取した過去の検体を解析に用います。

#### 4. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。  
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先:

研究責任者

大阪国際がんセンター 呼吸器内科 診療主任 國政啓

住所: 〒541-8567 大阪府中央区大手前3-1-69

電話: 06-6945-1181

研究代表者: 大阪国際がんセンター 呼吸器内科 主任部長 今村文生

以上