

## 168. 肺癌における抗 PD-1 抗体効果予測因子の探索

竹中 朋祐

国立病院機構 九州医療センター 呼吸器外科

Key words : 非小細胞肺癌, Programmed cell death-1, 抗 PD-1 抗体, バイオマーカー, 遺伝子修復

### 緒言

肺癌は世界的に最もよくみられる癌で、2012年には180万人以上が新たに肺癌と診断されている。わが国においても癌死亡原因の第一位であり、今後も増加が予想されている。非小細胞肺癌は肺癌全体の約85%を占めている。進行・再発の非小細胞肺癌の予後は不良であり、新規抗癌剤の開発が積極的に行われている。

Programmed cell death-1 (PD-1) は、活性化したリンパ球および骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリーの属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 および PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節する<sup>1)</sup>。PD-1 リガンドは肺癌を含むヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、非小細胞肺癌患者の一部において、抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果が示されている。

抗 PD-1 抗体の一つであるニボルマブは、ヒト PD-1 に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体で、PD-1 と PD-1 リガンド (PD-L1 および PD-L2) との結合を阻害することで、がん細胞により不応答となっていた抗原特異的 T 細胞を回復・活性化させ、抗腫瘍効果を示すとされている。白金製剤ベースの化学療法後に増悪した非扁平上皮性非小細胞肺癌患者を対象としたランダム化第 III 相試験において (CheckMate057 試験)、標準的なセカンドライン治療薬であるドセタキセルとニボルマブの効果と安全性が検討された。全生存期間中央値はドセタキセル群が 9.4 ヶ月であったのに対して、ニボルマブ群は 12.2 ヶ月であり、ドセタキセル群に比しニボルマブ群の有害事象が少なかった<sup>2)</sup>。また、進行期の肺扁平上皮癌を対象とした同様のランダム化第 III 相臨床試験 (CheckMate017 試験) においても、1 年生存率はニボルマブが 42%、ドセタキセルが 24%、全生存期間中央値はそれぞれ 9.2 カ月と 6 カ月であり、ニボルマブの優越性が示された<sup>3)</sup>。また、免疫チェックポイント阻害薬ペンブロリズマブの非小細胞肺癌患者を対象とする一次治療の第 3 相無作為化試験 (KEYNOTE-024 試験) で、ペンブロリズマブ群 (10.3 カ月) が化学療法群 (6.0 カ月) と比べ有意に無増悪生存を延長し ( $p < 0.001$ )、病勢進行、または死亡のリスクを 50% 軽減した (HR0.50)<sup>4)</sup>。

現在、我が国においては、ニボルマブが非小細胞肺癌の二次治療以降の治療薬として承認されており、ペンブロリズマブも一次治療から使用可能となった。抗 PD-1 抗体は非小細胞肺癌の治療薬として期待される薬剤であるが、過去の試験より、全く効果を示さない患者群の存在が指摘されており、効果を予測するバイオマーカー研究の必要性が論じられている。

先の CheckMate057 試験のサブ解析では、腫瘍の PD-L1 発現 (1%以上の細胞で陽性) を有する患者のサブグループにおいて、生存期間中央値がドセタキセル群では 9 ヶ月であったのに対し、ニボルマブ群は 17 ヶ月を超えていた。Garon らは、非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (KEYNOTE-001) を実施し、抗 PD-1 抗体のペンブロリズマブの安全性と抗腫瘍効果を評価した。奏効率は用量、投与スケジュール、腫瘍の組織学的特徴とは関連していなかったが、現在および過去喫煙者では非喫煙者に比べ奏効率が高かった (22.5% 対 10.3%)。免疫組織化学的検査において腫瘍細胞の PD-L1 陽性率が 50%以上の患者では、50%未満の患者に比べ、ペンブロリズマブの治療成績が良好であり (PFS の中央値は 6.3 ヶ月)<sup>5)</sup>、先の KEYNOTE-024 試験では、PD-L1 陽性率が 50%以上の患者を対象とされていた。PD-L1 発現と治療効果の関連性が報告される一方で、扁平上皮癌においては PD-L1 の発現に関わらず、ニボルマブ群が優れていたとの報告もある (CheckMate017 試験)。PD-L1 は誘導される動的なバイオマーカーであり、腫瘍の不均一性や組織の採取時期により、蛋白発現にばらつきが生じる可能性が指摘されている。

Le らは、ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 遺伝子異常が、抗 PD-1 抗体のペンブロリズマブへの奏効性を予測するゲノムマーカーであると報告した。MMR 正常の転移性大腸がん患者 (25 人)、MMR 遺伝子異常陽性の転移

性大腸がん患者（13人）、その他のMMR遺伝子異常陽性のがん患者（10人）からなる、3つの患者群を対象に行われた研究によると、MMR遺伝子異常大腸がん群とMMR正常大腸がん群の奏効率（62%対0%）に大きな差が認められた。その他のMMR遺伝子異常のがん患者群（大腸がん以外）での全奏効率は60%であった。奏効は、進行子宮内膜がん患者や、Vater乳頭部がん、十二指腸がん、胆管がん、胃がんなど複数のタイプの進行消化器がん患者で認められた<sup>6)</sup>。MMR遺伝子異常を有する患者は、がん細胞に多数の遺伝子変異が生じていて、それらを修復できないがん細胞は、免疫細胞の標的にされやすいからではないかと推察されている。実際、がん細胞の体細胞変異の数と免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が相関するとの報告がなされている。Rizviらの報告によると、抗PD-1抗体のペンプロリズマブで治療を受けた非小細胞肺癌患者において、同義突然変異の頻度が多い患者群は、少ない患者群に比し、無増悪生存期間が長いと報告されている<sup>7)</sup>。

これまでの報告より抗PD-1抗体の治療効果と遺伝子異常、遺伝子修復は密接に関わっている可能性が示唆されるが、現時点ではPD-L1以外、実地臨床で使用可能な抗PD-1抗体のバイオマーカーは確立しておらず、新たな有力なバイオマーカーの確立が、必要と考えられる。

本研究では、実際に抗PD-1抗体で治療を受ける非小細胞肺癌再発患者を対象に、遺伝子修復関連遺伝子に着目し、バイオマーカーの検討を行ったので報告する。

## 方 法

進行再発非小細胞肺癌に対して、抗PD-1抗体を使用する患者で、本試験に同意を得られた患者を対象として、治療効果を前方視的に観察した。

対象患者の腫瘍部におけるDNA二重鎖切断修復にかかわるRad51蛋白発現、ヌクレオチド除去修復にかかわるERCC1蛋白発現、相同組み換え修復に関連するBRCA1蛋白発現、ミスマッチ修復に関連するMLH1、MSH2蛋白発現を免疫抗体染色法にて評価を行うとともに、これらの遺伝子修復関連蛋白と臨床病理学的因子、抗PD-1抗体の治療効果について解析を行った。

## 結 果

2017年3月末までに10例を登録した。全症例の内訳は、年齢45~75歳（平均67歳）、性別は男性/女性：7/3例、PS0/PS1/PS2：4/4/2例、組織型は腺癌/扁平上皮癌/その他：8/1/1例、喫煙歴はあり/なし：7/3例であった。*EGFR*遺伝子変異あり/なし：1/9例、*ALK*融合遺伝子あり/なし：0/10例であった。全例、抗PD-1抗体としてニボルマブが投与された。二次治療として投与された症例が4例、三次治療が3例、4次治療以降が3例であった。投与回数は1~14回（平均4.8回）で、2例が治療を継続中である。抗PD-1抗体の最大治療効果はPR1例、SD2例、PD6例であった。

免疫組織染化学染色は8例に対して施行した（図1）。Rad51陽性/陰性：0例/8例、ERCC1陽性/陰性：5例/3例、BRCA陽性/陰性：5例/3例、MLH1陽性/陰性：0例/8例、MSH2陽性/陰性：8例/0例であった。

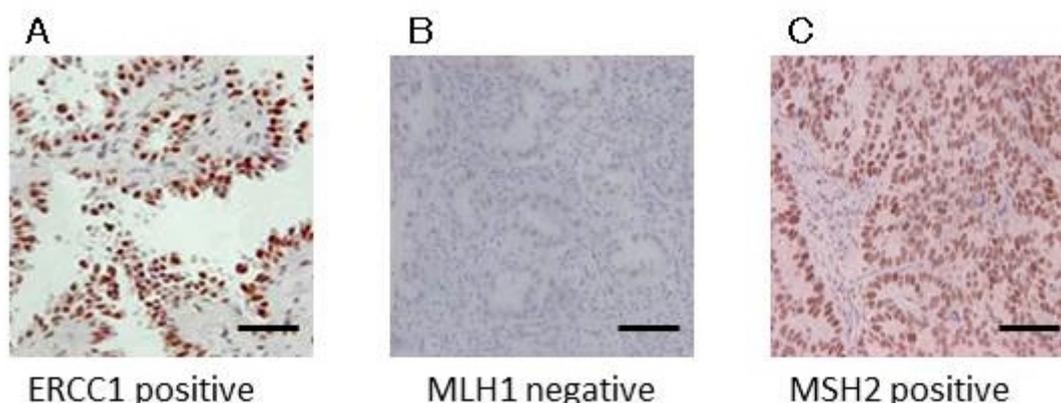


図1. 遺伝子修復蛋白発現  
免疫組織化学染色の一例。A) ERCC1 陽性、B) MLH1 陰性、C) MSH2 陽性。Scale Bar :  
100  $\mu$  m.

## 考 察

抗 PD-1 抗体の治療効果予測因子の検討のため、現在まで 10 例術後再発患者を登録し、前方視的に治療効果を評価している。現在までの登録患者における治療効果は、臨床試験の結果と大きな解離は認めていない。免疫組織化学染色の結果は、現在までの結果では Rad51 および MLH1 陽性症例を認めておらず、症例数が少ないことに起因している可能性がある。

今後も症例登録を進め、抗 PD-1 抗体の治療効果と遺伝子修復関連蛋白の発現を比較検討する予定である。

## 共同研究者

本研究の共同研究者は、国立病院機構九州医療センター呼吸器外科の三浦奈央子、山崎宏司、竹尾貞徳、病理診断科の桃崎征也である。

## 文 献

- 1) Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010 Jul;236:219-42. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x. Review. PMID: 20636820
- 2) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456
- 3) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31. PMID: 26028407
- 4) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847
- 5) Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L;

- KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25891174
- 6) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255
  - 7) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rekhtman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, Gasmi B, Zappasodi R, Maeda Y, Sander C, Garon EB, Merghoub T, Wolchok JD, Schumacher TN, Chan TA. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):124-8. doi: 10.1126/science.aaa1348. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25765070