転移性腎細胞がん治療に対する新たな薬剤選択システムの確立

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室
准教授　水野 隆一

（共同研究者）
慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室　　訪問研究員　早川 望

はじめに

現在、転移性腎細胞がん治療薬剤の決定にはMSKCC分類、あるいはIMDC分類といった臨床因子によるリスク分類が用いられている。2019年現在、転移性腎細胞がん治療薬剤として国内で8薬剤が使用可能であるが、その選択は主に前述の臨床因子によるリスク分類に基づいているが十分ではない。そのため、新たな治療アルゴリズムの確立が求められていた。本調査研究の目的は転移性腎細胞がん治療に対するより有用な薬剤選択システムの確立であり、1.血清遊離DNA、RNA を用いた新規病勢評価システムの構築　2.臨床因子、VHL/VEGF および PD-L1 経路スコアを組み入れた薬剤別治療効果の検討と新規治療アルゴリズムの確立、という手順で調査研究を計画した。最終的には臨床因子によって作成された予後予測モデルに実際の血清検体から得られた病勢評価スコアやPD-1/PD-L1スコアを組み込み、1、2 次治療に症例毎に最適な薬剤を選択できるような新規アルゴリズムの確立を目標とした。

結　果

1. 臨床コホートの解析

解析コホートとして、当院で転移性腎細胞がん薬物治療を受けた150例を用いた。150例のセカンドライン治療開始からの全生存期間中央値は24.6 ヶ月（95%信頼区間18.2-31.0）であった（図1）。IMDC分類の中間リスク群をC反応性蛋白質（CRP）で層別化したとこ

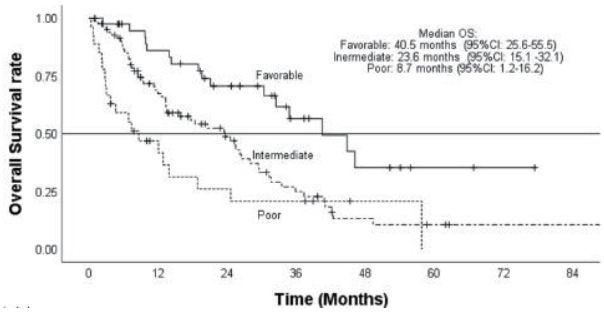

図1　150例の全生存曲線

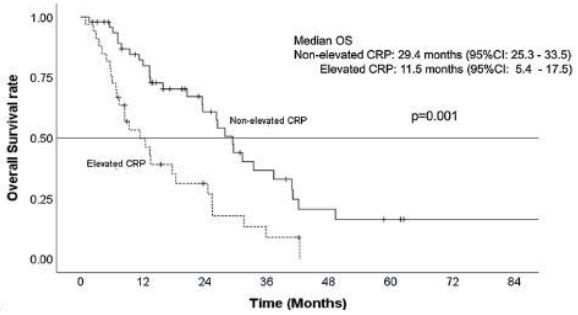

図2　中間リスク群の層別化

ろ、CRP高値群で予後不良であることが明らかとなった（図2）。CRPを用いた新たなリスクモデルを提唱し、このことを学会（UAA meeting 2019）と誌上（Int J Clin Oncol. 2019 Sep;24（9）:1069-1074）で報告した[1]。

2. 腎癌症例における血清遊離DNA、RNA を用いた新規マーカーの検討

血清由来DNAマーカーとして繰り返し配列であるALU断片を増幅できるPCRプライマーを作成した。また、血清由来RNAマーカーとして血管内皮増殖因子（VEGF）を増幅できるRTPCRプライマーも作成した。しかしながら保存血清のクオリティが十分でなく、血清遊離DNA、RNA を用いた解析は中止した。

3. 腎癌症例におけるPD-1/PD-L1 スコアの確立

腎癌組織でのPD-1/PD-L1 発現を免疫染色で評価するため、腎癌原発巣20例、転移巣10例の標本を用意した。薬物療法がPD-1/PD-L1 発現に及ぼす影響を確認するため、チロシンキナーゼ治療後の原発巣10例と転移巣10例も用意して解析した。原発巣と転移巣におけるPD-L1 の発現を検討したところ、軽度の発現が確認された（図3、左）。一方、チロシンキナーゼ治療後の原発巣と転移巣では細胞膜上にPD-L1 の強発現が確認された（図3、右）。これらの結果から、チロシンキナーゼ治療によって腎癌細胞におけるPD-L1 の発現が亢進することが推定された。同様に原発巣と転移巣におけるPD-1 の発現を検討したところ、PD-1 発現T細胞が軽度腫瘍内浸潤していることが確認された（図4、左）。一方、チロシンキナーゼ治療後の原発巣と転移巣では腫瘍内にPD-1 発現T細胞が数多く浸潤していることが確認された（図4、右）。これらの結果から、チロシンキナーゼ治療によって腎癌細胞内にPD-1 発現T細胞の浸潤が促進することが推定された。

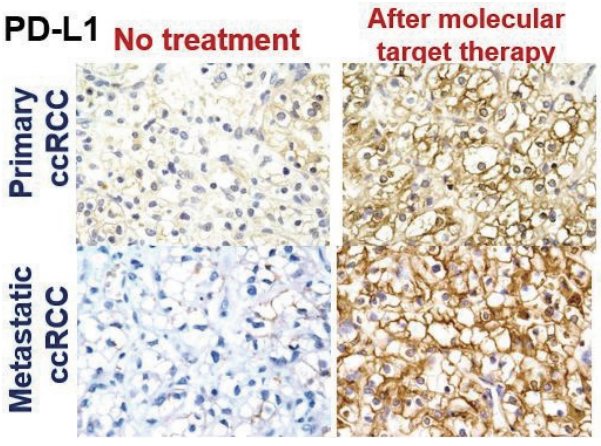

図3 腎癌組織におけるPD-L1の発現

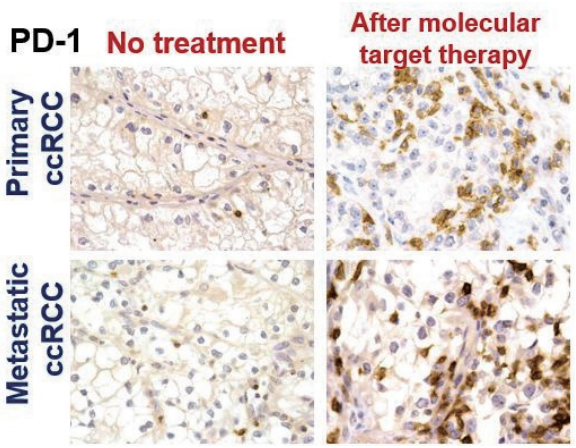

図4　腎癌組織におけるPD-1の発現

4. 臨床因子予後予測モデルへのPD-1/PD-L1スコアの組み込み

原発巣におけるPD-1/PD-L1スコアを臨床因子予後予測モデルに組み込んで予後解析を行った。上述のように治療前原発巣でのPD-1/PD-L1の発現はそれほど亢進しておらず、中央値をカットオフ値として検討したが、ファーストライン、セカンドライン治療のいずれにおいても現行の臨床因子予後予測モデルを上回る病勢進行予測はできなかった。全生存期間の予測においても同様の結果であった。最終的に現行のリスクモデルの効果予測向上が可能であったのはCRPを組み込んだモデルのみという結果であった。

考　察

2016年9月に免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブに「根治切除不能又は転移性の腎細胞がん」の効能・効果が国内で追加承認された。現在ではさらに多くの癌種で承認されており、癌薬物療法の大きなウエイトを占めるようになってきている。そのため、免疫チェックポイント阻害薬においても汎用性が高い検査の確立や新規マーカー開発といった、効果予測の課題解決へ向けた動きが加速している。現在、進行性腎細胞癌に用いられているニボルマブは抗PD-1抗体であり、関連分子であるPD-L1の発現が1つのバイオマーカーになるのではと考えられていた。ニボルマブの第3相試験（Checkmate025）でPD-L1の発現は予後予測因子ではなかったが、PD-L1の発現はダイナミックに変動すると考えられており、今後も効果予測因子候補として期待されている。本研究においてもチロシンキナーゼ治療によって腎癌細胞におけるPD-1/PD-L1の発現パターンが変化していることが確認された。この結果は、原発巣におけるPD-1/PD-L1の発現パターンが実際の治療標的であるチロシンキナーゼ治療後の転移巣とは異なる事を示唆している。

国内において、日本人のスニチニブ投与症例の予後を予測するバイオマーカーの同定を目的とした多施設共同前向き試験が行われた。この試験では国内18施設でスニチニブが投与された90症例におけるベースラインの血管新生関連蛋白（VEGF-C、sVEGFR-2、sVEGFR-3、bFGF）、炎症関連蛋（インターロイキン（IL）-6、高感度CRP、IL-8、ヘプシジン）、免疫関連マーカー（Th1/Th2バイアス、制御性T細胞（Treg）、骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC））と治療効果の関連性が検討された。全体の無増悪生存期間中央値8.4ヶ月、全生存期間中央値31.1ヶ月であり、51.8%でクリニカルベネフィットが得られた。クリニカルベネフィットを予測する因子としてベースラインの高感度CRP低値、IL-6低値、IL-8低値、MDSC低値がそれぞれ同定された。Cox比例ハザードモデルを用いて解析したところ、高感度CRP、IL-8、Th1バイアスが単変量および多変量において無増悪生存期間を予測する因子であった。本研究ではセカンドライン前CRP高値群が、IMDC分類の中間リスク群の予後不良因子であることが示された。IMDC分類を行うと半数以上の症例が中間リスクに分類されることから、このリスク群のさらなる層別化は重要な課題と考えられてきた。今回

の我々の解析結果は、中間リスク群でもセカンドライン前CRP高値であればより強力な免疫チェックポイント阻害薬を使用するなど、臨床の現場に有用な情報をもたらすと考えられた。

要　約

CRPを組み込んだIMDC分類は中間リスク群の層別化に有用である。腎癌細胞におけるPD-1/PD-L1の発現パターンはチロシンキナーゼ阻害薬によって亢進した。

文　献

1. Takamatsu K, Mizuno R, et al. Prognostic value of serum C-reactive protein level prior to second-line treatment in intermediate risk metastatic renal cell carcinoma patientsInt J Clin Oncol. 2019 Sep;24(9):1069-1074.