

令和元年度 研究結果の概要

研究課題名 (課題番号) : 石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立 (180101-02)

研究代表者 : 藤本 伸一

1. 研究目的

胸膜中皮腫に対する新たな治療法として、「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験」を医師主導治験として行う。ニボルマブを含む化学療法における包括的免疫病態の変化を観察し、化学療法の奏功を予測する免疫病態因子の確立を目指す。胸膜中皮腫における代謝産物プロファイルを解析することにより、抗がん剤の効果を予測し、患者を層別化できるバイオマーカーの発見を目指す。また石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚症例の新たな呼吸機能障害の基準として、6 分間歩行テストにおける認定基準を設ける。

2. 研究方法

医師主導治験として、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とし、奏効率を主要評価項目として、ニボルマブの有効性を検討する。主目的は、切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対し、初回化学療法としてシスプラチン、ペメトレキセド、ニボルマブを 3 週間間隔で最大 6 コース投与し、以後はニボルマブによる維持療法を 3 週間ごとに実施し、有効性及び安全性を多角的に検討する。実施可能性を考慮し、症例数は 18 例と設定した。

また悪性胸膜中皮腫における免疫指標を包括的にスコアリングするため、胸膜プラーク、悪性中皮腫および健常人から末梢血を採取し、サイトカイン、単球・CD4 陽性細胞 (Th)・CD8 陽性細胞 (CTL) およびナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) の膜表面分子、遺伝子発現を観察した。また悪性胸膜中皮腫細胞株および患者由来細胞株を用いて、胸膜中皮腫細胞の代謝プロファイルと、葉酸代謝拮抗薬処理時の細胞内代謝産物プロファイルを解析した。

さらに石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と診断された症例において、肺機能検査とともに 6 分間歩行試験とアンケート調査を計画した。

3. 研究成果

医師主導治験においては 2018 年 1 月より症例登録を開始し、2019 年 5 月までに予定した 18 例の登録を完了した。主要評価項目である Modified RECIST criteria による奏効率 (中央判定) の評価を行ったところ、14 例において部分奏功 (PR) が確認された (奏

効率 77.8%)。奏功期間、生存期間、また安全性の評価などの副次的評価項目については今後詳細な解析を予定している。これまでに登録、治療されている症例に関して、予期していなかった、あるいは併用療法によると思われる重大な有害事象は発生していない。

実際にニボルマブを投与した悪性胸膜中皮腫患者から供与していただいた末梢血中の免疫担当細胞における免疫指標を解析したところ、細胞表面分子では制御性 T 細胞の指標である GITR や CTLA-4 発現量の減少が顕著であった。細胞障害性 T 細胞 (CTL) 分化誘導の亢進を示す陽性細胞の増加は見られなかった一方、CTL 機能を担うサイトカインは投与 3 か月後に明瞭な増加を示し、血漿中サイトカインでは、IFN- γ や IL-17 濃度は治療に伴い徐々に増加した。他方、多くの炎症性サイトカイン濃度は治療に伴い著明に低下していた。

悪性胸膜中皮腫の治療に用いられるペメトレキセドの標的分子としてピリミジン生合成経路の TYMS に着目し、細胞株を用いて解析した。MSTO-211H 細胞株と TCC-MESO-2 細胞株いずれにおいてもコントロールと比較して、ペメトレキセド処理によって細胞増殖が抑制されたが、ペメトレキセドにチミジンを加えて処理した場合は、薬効が大きく消失していた。ペメトレキセドがピリミジン生合成経路を阻害することにより、悪性胸膜中皮腫の細胞増殖を抑制していることが示唆された。

また、8 例の石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の患者に 6 分間歩行試験を行ったところ、歩行距離の平均は約 366m で、歩行時の経皮的酸素飽和度は 5 例で 90%未満であった。P-ADL 検査では、「階段」や「屋外歩行」の項目で数値が低く、これらの日常生活動作において支障をきたしていることが示唆された。

4. 結論

「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験」を医師主導治験として実施し、症例登録を完了した。

実際にニボルマブを投与した胸膜中皮腫患者においてニボルマブ治療前後の免疫学的動態を包括的に解析した。ニボルマブ治療後に抗腫瘍免疫機能が改善しており、治療効果の判定および中皮腫予後を予測する免疫学的指標構築の可能性が示唆された。

また中皮腫細胞株を用いた検討により、TYMS 遺伝子の発現誘導がペメトレキセドに対する耐性化の一因である可能性が考えられた。

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の著しい呼吸機能障害に関する研究についても 6 分間歩行試験、P-ADL によるアンケート調査を行う臨床研究を開始した。

5. 今後の展望

シスプラチン、ペメトレキセドとニボルマブの併用療法の臨床第 II 相試験のデータを解析し、結果を公表する。ニボルマブ投与前、投与後の末梢血中のリンパ球の機能をさらに

解析し、実際の抗腫瘍効果と比較検討することで胸膜中皮腫に対して免疫チェックポイント阻害剤を投与する際の治療効果を予測するためのバイオマーカーを抽出する。併せて行う中皮腫組織検体、胸水検体、末梢血液検体を用いたリポドミクス解析により、治療効果の予測のみならず、中皮腫の早期診断のためのバイオマーカーの抽出、確立を目標とする。またびまん性胸膜肥厚における QOL 調査、6 分間歩行検査の結果を集積し、同疾患の重症度を客観的に評価する基準を提案することで、従来の画像所見、呼吸機能検査などと併せてより現実に即した労災認定基準の策定に寄与する。また胸膜中皮腫においても診断時、治療後などの状況に応じた縦断的な QOL 調査を行いより実態に即したケアニーズを明らかにする。これらの研究データを元に石綿関連疾患の特性、重症度を客観的に評価しそれに応じた個別化治療、ケアを提唱する。