

平成30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3月末の時点で17例の登録を得た。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。

悪性胸膜中皮腫患者の末梢血免疫担当細胞における免疫指標としては、ThおよびCTLにてCXCR3の発現低下、また中皮腫のThでCTLA4の発現亢進が認められた。またサ

イトカインでは、IFN α 2、MCP-1、IL-6、IL-8、IP-10G-CSF、GM-CSFなどの主に炎症性サイトカインの高値が観察された。

胸膜中皮腫細胞株を用いた実験では、ペメトレキセド感受性株である MSTO-211H 細胞、耐性株 NCI-H2452 細胞を用いてそれぞれの培養条件で代謝産物を抽出し、メタボローム解析を行ったところ、117 代謝産物の定量値が得られ、感受性株と耐性株で特徴的に違う代謝産物を示した。

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開始した。

これまでの石綿ばく露に関連する免疫担当細胞の変化を総括し、今後の研究体制を整備した。また本年度の成果より、葉酸代謝拮抗薬の効果を予測できる代謝バイオマーカー発見の可能性が示唆された。次年度以降、代謝産物プロファイル解析、メタボローム解析を用いて悪性胸膜中皮腫の生物学的特性の解明を進める。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企画、立案した。