

学位論文要旨

氏名 白澤 昌之



論文題目

「Tumor microenvironment-mediated immune profiles and efficacy of anti-PD-L1 antibody plus chemotherapy stratified by DLL3 expression in small-cell lung cancer」

(小細胞肺癌における DLL3 発現で層別化した腫瘍免疫微小環境プロファイルと抗 PD-L1 抗体＋化学療法の有効性)

指導教授承認印

猶木克彦



「Tumor microenvironment-mediated immune profiles and efficacy of anti-PD-L1 antibody plus chemotherapy stratified by DLL3 expression in small-cell lung cancer」
(小細胞肺癌における DLL3 発現で層別化した腫瘍免疫微小環境プロファイルと抗 PD-L1 抗体＋化学療法の有効性)

氏名 白澤 昌之

【背景と目的】

小細胞肺癌 (SCLC) は、原発性肺癌の約 15%を占め、予後不良の神経内分泌腫瘍である。SCLC の治療法は限られており、近年、免疫療法である、抗 PD-L1 抗体併用療法の効果が実証され、プラチナ製剤＋エトポシド＋抗 PD-L1 抗体による化学免疫療法が標準治療となったが効果は限定的であり、新規薬剤の開発が求められている。

近年、デルタ様リガンド 3 (DLL3) を標的とする T 細胞エンゲージャー療法が開発され、前臨床・臨床試験で有望な結果が得られている。DLL3 は、神経内分泌分化の制御に重要な役割を担っている Notch シグナル伝達経路の抑制性リガンドであり、Notch シグナル伝達を抑制し SCLC の分化に関わる。しかし、DLL3 高発現 SCLC の臨床的および生物学的特性、腫瘍微小環境、治療効果との関連については不明であるために検討を行った。

【対象と方法】

国立がん研究センター中央病院で 2008 年 1 月から 2018 年 12 月までに病理学的に完全切除された SCLC 患者を Limited Stage (LS) -SCLC コホートとし、2019 年 10 月から 2022 年 4 月までに SCLC と診断され、カルボプラチン＋エトポシド (PE) および抗 PD-L1 抗体による化学免疫療法を受けた患者を Extensive Stage (ES) -SCLC コホートとし、後ろ向き研究を行った (国立がん研究センター中央病院倫理委員会承認番号 2005-109, 2019-123)。LS-SCLC コホートでは、外科切除検体を用いて、全エクソームシーケンス (WES) により遺伝子変異、Tumor mutation burden (TMB)、腫瘍抗原を検索し、RNA シーケンス (Seq) により Gene Ontology (GO)、腫瘍免疫微小環境を解析し、また、無再発生存期間 (RFS) を DLL3 発現の高い群と低い群の 2 群で検討した。ES-SCLC コホートでは、化学免疫療法の無増悪生存期間 (PFS) と DLL3 発現との関連を調査した。

【結果】

LS-SCLC コホート (n=59) では、トランスクリプトーム発現にて、DLL3 の中央値 (\log_2 [TPM + 1]) 1.94 にて層別化し、DLL3 High 群 (29 例) と DLL3 Low 群 (30 例) の 2 群を定義した。DLL3 High 群と DLL3 Low 群で RFS に差は認めなかった (RFS ; DLL3 High 群 vs. DLL3 Low 群: 16.7 カ月 vs. NR、 $p=0.25$)。

WES 解析では、遺伝子変異、TMB では、DLL3 High 群と DLL3 Low 群で有意差を認めなかった。一方で、腫瘍抗原は、DLL3 High 群では DLL3 Low 群よりも有意に高かった

(MHC-Class I and II: 76 vs. 48, $p=0.003$)。RNA-Seq の GO 解析では、DLL3 High 群では E2F target が有意に活性化され、腫瘍免疫関連経路、樹状細胞機能が有意に抑制されていた。免疫微小環境は CIBERSORT を用いて解析し、DLL3 High 群では DLL3 Low 群に比べ T 細胞、マクロファージ、樹状細胞が有意に低かった。

ES-SCLC コホート (30 例) では、DLL3 の中央値 (\log_2 [TPM + 1]) 3.27 にて層別化し、DLL3 High 群 (15 例) と DLL3 Low 群 (15 例) の 2 群を定義した。DLL3 High 群における PE+抗 PD-L1 抗体の PFS は、DLL3 Low 群よりも有意に短かった (4.7 カ月 vs. 7.4 カ月、 $p=0.01$)。

【考察】

本研究は、DLL3 発現が SCLC に与える影響を研究し、DLL3 高発現が腫瘍免疫抑制と関連し、PE+抗 PD-L1 抗体併用療法による PFS が有意に短いことを示した。この結果から DLL3 発現が SCLC の腫瘍免疫状態や化学免疫療法の効果を予測する可能性が示唆された。

TMB と腫瘍抗原は、固形腫瘍の免疫療法の効果予測因子として知られており、SCLC は TMB が高いために強力な T 細胞応答を誘発することが期待されるが、TMB が ES-SCLC における免疫療法の効果とは関連がないことが第Ⅲ相試験により明らかとなっている。このことは、本研究から得られた、「腫瘍抗原が高い SCLC は DLL3 High 腫瘍であり、DLL3 High 腫瘍では抗原提示機能の抑制により腫瘍免疫が抑制されている」ことと合致する。

DLL3 を標的とする T 細胞エンゲージャー療法は、T 細胞受容体の認識に依存せず、T 細胞応答を誘導するために開発された。本研究では、DLL3 High の SCLC では抗原提示機能が阻害されているため T 細胞エンゲージャー療法が有用である可能性が示唆された。

【結論】

DLL3 高発現 SCLC では、腫瘍抗原が高いにもかかわらず、腫瘍免疫の抑制により化学免疫療法に抵抗性を示すという特徴が示された。