NCCJ National Cancer Center Japan | 国立研究開発法人 国立がん研究センター

報道関係各位

胃・食道接合部・食道腺がんに対するレゴラフェニブ・ニボルマブ・化学療法の併用療法の効果と、治療への耐性が生じる機序を解明

～新たな併用療法の治療成績を示すとともに、治療に伴う腫瘍免疫微小環境の変化と治療抵抗性に関わる仕組みの一端を明らかに～

2026 年 11 月 9 日

国立研究開発法人国立がん研究センター

発表のポイント

- 切除不能または転移性胃・食道接合部・食道腺がんに対し、一次治療としてレゴラフェニブ、ニボルマブ、化学療法を併用する第 Ib/II 相試験を実施しました。30 例中 22 例（73%）で腫瘍縮小を認め、主要評価項目を達成しました。
- 治療中の腫瘍組織では、がんを攻撃する CD8 陽性 T 細胞が増加するなど、腫瘍内の環境が抗腫瘍免疫に有利な方向へ変化することが分かりました。
- 治療が効かなくなった腫瘍組織では、免疫を抑える制御性 T 細胞や免疫抑制性のマクロファージが増加しており、治療抵抗性に関わる新たな免疫抑制環境が形成されることが明らかになりました。
- 進行胃・食道接合部・食道腺がんに対する新たな併用療法の開発や、治療抵抗性に関わる免疫細胞を標的とした新しい治療法の開発につながることが期待されます。

概要

国立研究開発法人国立がん研究センター（所在地：東京都中央区、理事長：間野 博行）先端医療開発センター（センター長：土原 一哉）免疫トランスレーショナルリサーチ分野のユニット長の板橋 耕太、国立がん研究センター東病院消化管内科長の設楽 紘平、医長の川添 彬人、医員の橋本 直佳、国立がん研究センター研究所免疫ゲノム解析部門長の小山 正平らの研究グループは、切除不能または転移性胃・食道接合部・食道腺がん（以下「胃がん」）に対する一次治療として、レゴラフェニブ[注 1]とニボルマブ[注 2]、化学療法を併用する第 Ib/II 相臨床試験を実施しました。30 例中 22 例で奏効が認められ、奏効割合は 73%となり、事前に設定した主要評価項目を達成しました。

さらに、治療前、治療中、病気が再び進行した時点（再増悪時）の腫瘍組織を、シングルセル RNA-seq 解析[注 3]などを用いて詳しく調べ、治療に伴う腫瘍内の免疫環境の変化を明らかにしました。治療中にはがんを認識して攻撃すると考えられる CD8 陽性 T 細胞が増加する一方、免疫を抑える筋線維芽細胞や血管新生に関わる血管内皮細胞が減少し、腫瘍内の環境が大きく変化することが分かりました。

しかしながら、再増悪時には、抗腫瘍免疫を抑える CCR8 陽性制御性 T 細胞[注 4]や TREM2 陽性マクロファージが増加し、治療抵抗性に関わる新たな免疫抑制環境が形成されていました。治療抵抗性を再現したマウスモデルでは、CCR8 または TREM2 を標的とする抗体と抗 PD-1 抗体を組み合わせること

で、がんを攻撃する免疫の働きが再び活性化し、腫瘍の増殖を抑制できることを確認しました。

本研究は、胃がんに対する新たな併用療法の治療成績を示すとともに、治療に伴う腫瘍免疫微小環境の変化と治療抵抗性に関わる仕組みの一端を明らかにしたものです。本研究の成果は、今後の治療戦略を再考するためのデータとなると考えられ、米国科学雑誌「*Science Translational Medicine*」に米国東部時間 2026 年 11 月 4 日（日本時間 11 月 5 日）掲載されました。

背景

胃がんは依然として世界的にがん死亡の主要な原因の一つであり、特に進行例では予後が不良です。近年、免疫チェックポイント阻害薬を含む一次治療の有効性が示されていますが、国際共同臨床試験における全生存期間の中央値は依然として 13～15 か月程度にとどまっています。これまでに、血管新生を標的とする薬剤は進行胃がんの二次治療以降で有効性が示されています。レゴラフェニブは、がんの血管新生や増殖に関わる複数の分子を阻害する経口マルチキナーゼ阻害薬です。

本研究グループは、進行胃がんおよび大腸がんを対象としてレゴラフェニブとニボルマブを併用する第 Ib 相試験（REGONIVO、EPOC1603）を実施し、その抗腫瘍効果を報告してきました。本研究では、これらの知見を基に、進行胃がんに対する一次治療として、レゴラフェニブ、ニボルマブ、化学療法の併用療法の安全性と有効性を評価しました。

さらに、治療前、治療中、再増悪時に採取した腫瘍組織を経時的に解析することで、治療に伴う腫瘍内の免疫環境の変化と、治療抵抗性が生じる仕組みについても検討しました。

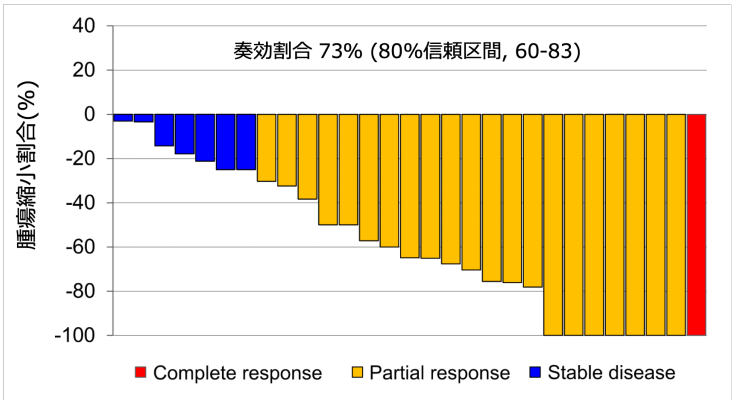
研究成果（方法・結果）

1. CapeOX または FOLFOX を併用する第 Ib/II 相試験を実施し、その安全性と有効性を評価

本研究では、切除不能または再発胃がんに対する一次治療として、レゴラフェニブ、ニボルマブと、化学療法である CapeOX（カペシタビン＋オキサリプラチン）または FOLFOX（フルオロウラシル＋ロイコボリン＋オキサリプラチン）を併用する第 Ib/II 相試験を実施し、その安全性と有効性を評価しました。

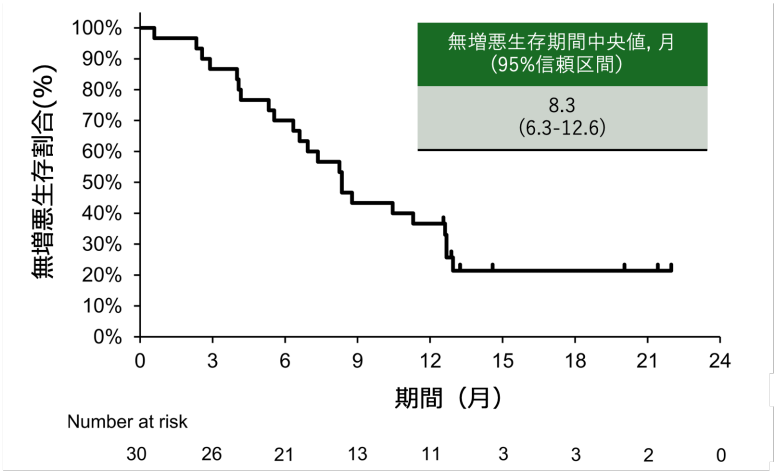
30 例の患者さんが登録され、14 例が CapeOX、16 例が FOLFOX を用いた治療を受けました。第 Ib 相では治療開始後 4 週間における用量制限毒性を、第 II 相では奏効割合を主要評価項目とし、副次評価項目として病勢コントロール割合、無増悪生存期間、全生存期間、安全性などを評価しました。有効性の評価では、30 例中 22 例（73%）で奏効が認められ、あらかじめ設定した主要評価項目の基準を達成しました（図 1）。

図 1. レゴラフェニブ、ニボルマブ、化学療法の併用療法による抗腫瘍効果



また、病勢コントロール割合は 97%、無増悪生存期間の中央値は 8.3 か月でした（図 2）。安全性については、グレード 3 [注5] 以上の治療関連有害事象を 60%に認め、その主なものは好中球減少、白血球減少、高血圧などでした。治療に関連した死亡や、有害事象による治療中止は認められませんでした。

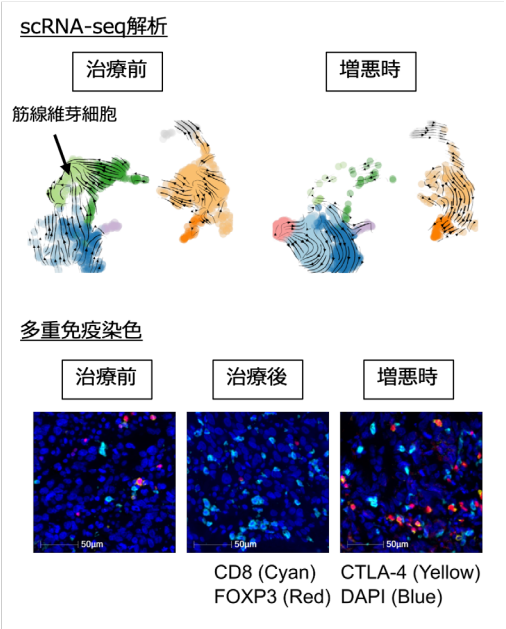
図 2.　無増悪生存期間



2.　腫瘍組織を、シングルセル RNA-seq 解析や多重免疫染色を用いて分析

次に、治療によって腫瘍内の環境がどのように変化し、治療抵抗性がどのように生じるのかを明らかにするため、治療前、治療中、再増悪時に採取した腫瘍組織を、シングルセル RNA-seq 解析や多重免疫染色を用いて詳しく調べました（図 3）。治療中には、がんを攻撃する CD8 陽性 T 細胞が増加し、マクロファージも抗腫瘍免疫を促す状態へ変化しました。また、がん関連線維芽細胞の構成が変化し、新生血管に関わる血管内皮細胞も減少しました。一方、再増悪時には、抗腫瘍免疫を抑える CCR8 陽性の活性化制御性 T 細胞や TREM2 陽性マクロファージが増加しており、こうした免疫抑制環境の形成が治療抵抗性に関与している可能性が示されました。

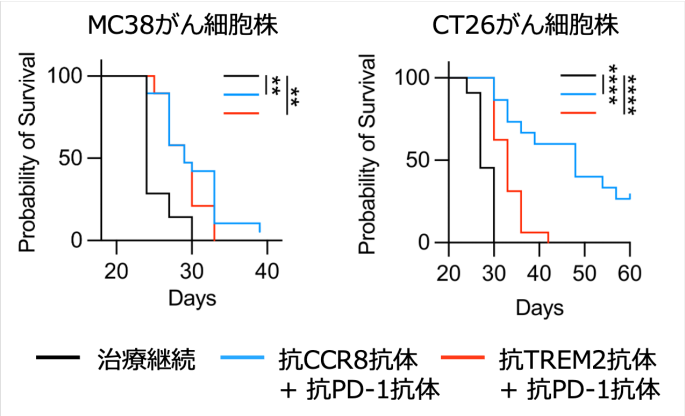
図 3.治療による腫瘍微小環境の変化の評価



3. がんを攻撃する CD8 陽性 T 細胞が再び活性化し、腫瘍の増殖を抑えることを確認

次に、レゴラフェニブ、抗 PD-1 抗体、FOLFOX の併用療法によって一度は腫瘍が縮小するものの、その後、治療に対する耐性を獲得するマウスモデルを確立しました。このマウスモデルでも、耐性の獲得時に、抗腫瘍免疫の働きを抑える CCR8 陽性制御性 T 細胞と TREM2 陽性マクロファージが増加することを確認しました。さらに、耐性獲得後に、抗 CCR8 抗体または抗 TREM2 抗体と抗 PD-1 抗体を組み合わせた治療に切り替えたところ、がん細胞を攻撃する CD8 陽性 T 細胞が再び活性化し、腫瘍の増殖が抑制されることを明らかにしました（図 4）。

図 4.獲得耐性マウスモデルによる評価



本医師主導治験について

- 医師主導治験課題名：切除不能進行・再発胃/食道胃接合部/食道腺癌患者を対象とした Regorafenib と Nivolumab 及び化学療法の同時併用療法の第 Ib/II 相臨床試験
- 目的と方法：切除不能進行・再発胃/食道胃接合部/食道腺癌患者に対して、レゴラフェニブ、ニボルマブ、化学療法（CapeOX または FOLFOX）を一次治療として併用する第 Ib/II 相試験を実施。同時併用療法の安全性及び忍容性を検討し、推奨用量を検討した。その後、推奨用量における有効性及び安全性を評価する。
- 対象となる患者さん（主な適格基準）：
  1. 切除不能進行・再発胃/食道胃接合部/食道腺癌と診断されている。
  2. RECIST ガイドライン version 1.1 に規定された測定可能病変を 1 つ以上有する。
  3. 年齢が 20 歳以上。
  4. 適切な臓器機能を有する。
  5. 治験参加について本人から同意が得られている。
- 期間：2022 年 6 月から 2023 年 4 月
- 対象人数：30
- 評価項目：
  主要評価項目：用量制限毒性発現割合[第 Ib 相部]、客観的奏効割合[第 II 相部]
  副次評価項目：無増悪生存期間、奏効期間、病勢制御割合、全生存期間、有害事象発生割合
- 実施施設：国立がん研究センター東病院

- 医師主導治験責任医師：設楽　紘平（東病院・消化管内科長）
  臨床研究実施計画・研究概要公開システム：jRCT 番号　jRCT2031220089
  本治験の詳細は、臨床研究実施計画・研究概要公開システムよりご確認ください。
  URL：https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031220089

展望

本研究では、レゴラフェニブ、ニボルマブ、化学療法の併用療法による治療成績を示すとともに、治療中から再増悪時にかけて腫瘍内の免疫環境が変化し、新たな治療抵抗性が生じる仕組みの一端を明らかにしました。特に、再増悪時に増加する CCR8 陽性制御性 T 細胞や TREM2 陽性マクロファージは、治療抵抗性を克服するための新たな治療標的となる可能性が示されました。

一方、本研究は単施設で実施された比較対照群のない第 Ib/II 相試験です。そのため、本併用療法の有効性や安全性については、今後より大規模な臨床試験で検証する必要があります。

今後、より大規模な臨床試験による本併用療法の有効性と安全性の検証に加え、CCR8 陽性制御性 T 細胞や TREM2 陽性マクロファージを標的とした治療法の開発を進めることが期待されます。

論文情報

雑誌名：*Science Translational Medicine*（2026 年 11 月 4 日掲載）
タイトル：　Longitudinal remodeling of the tumor-immune microenvironment during regorafenib, nivolumab, and chemotherapy in advanced gastric cancer
著者：Kota Itahashi, Akihito Kawazoe, Tadayoshi Hashimoto, Yue Yan, Takuma Irie, Hiromi Ono, Hitomi Tamura, Kyoko Hongo, Takashi Ikeno, Masashi Wakabayashi, Akihiro Sato, Yoshiaki Nakamura, Takao Fujisawa, Tomohiro Iwasawa, Tomoya Suzuki, Izuma　Nakayama, Yasuhiro Kojima, Takayuki Yoshino, Hiroyoshi Nishikawa, Shohei Koyama, Kohei Shitara
DOI：10.1126/scitranslmed.aec7235
URL：https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aec7235

主な研究費

- 研究費名（支援先）：バイエル薬品株式会社

用語解説

注 1　レゴラフェニブ
がんの増殖や新しい血管の形成に関わる複数の酵素（キナーゼ）の働きを抑える経口薬です。

注 2　ニボルマブ
免疫細胞の表面にある PD-1 に結合する抗体薬です。免疫の働きにかかるブレーキを解除し、がんを攻撃する免疫の働きを高める免疫チェックポイント阻害薬です。

注 3　シングルセル RNA-seq 解析
細胞一つひとつに含まれる RNA の種類と量を調べ、各細胞でどの遺伝子がどの程度発現しているかを

解析する技術です。組織を構成する細胞の種類や状態の多様性を捉えることができ、細胞間相互作用の研究にも役立ちます。

注 4 制御性 T 細胞

制御性 T 細胞は、免疫の働きにブレーキをかける CD4 陽性 T 細胞の一種です。本来は、免疫が自分の体の細胞や組織を誤って攻撃しないように調節し、自己免疫疾患などを防ぐ役割を担っています。一方、がんの組織内では、がんを攻撃する免疫細胞の働きも抑えてしまうため、がんが免疫による攻撃を逃れる一因となります。

注 5 グレード

有害事象は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）の規準に従って判断されます。これは、がん治療や薬剤使用による有害事象の重症度を評価するための国際的に用いられる基準です。グレード 1 から 5 までの 5 段階で分類され、グレードが高いほど重症度が高いことを示します。

お問い合わせ先

- 研究に関するお問い合わせ：
  国立がん研究センター
  先端医療開発センター
  免疫トランスレーショナルリサーチ分野
  板橋耕太
  電話番号：04-7133-1111（代表）
  E メール： kitahash@east.ncc.go.jp

- 広報窓口：
  国立研究開発法人国立がん研究センター
  企画戦略局 広報企画室
  電話番号：04-7133-1111（代表）
  E メール：ncc-admin@ncc.go.jp