

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08391

研究課題名（和文）ネオアンチゲンから展開する膵臓癌に対する複合的免疫療法の開発

研究課題名（英文）Development of Neoantigen-Related Combination Immunotherapy for Pancreatic Cancer

研究代表者

柳沢 龍（Yanagisawa, Ryu）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・准教授

研究者番号：80532043

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：これまでの検討において、治療経過良好な膵臓癌症例の一部では末梢血中の細胞傷害性T細胞が膵臓癌由来細胞株に対して免疫学的応答を示している可能性のある結果が得られた。また、治療経過が良好であった症例においては特有のアレルゲンに対する感作も確認されており、これらが複合して臨床経過に影響している可能性も考えられた。これらの患者背景と臨床経過に及ぼす影響について詳細はまだ解析中であるものの、特定のアレルゲンに対する感作が抗腫瘍免疫の獲得に有利に作用している可能性があると考えられた。今後更にネオアンチゲンに由来した抗腫瘍免疫との関連性について引き続き検討していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌は現時点ではまだ満足できる治療成績の得られていない疾患である。予後不良例のみならず治療経過が良好であった症例の病態を併せて解明していくことで、膵臓癌全体の治療成績が改善される可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we found that cytotoxic T cells in the peripheral blood of some patients with pancreatic cancer who had a favorable clinical course of treatment may exhibit immunological responses to pancreatic cancer-derived cell lines. Additionally, sensitization to specific allergens was also detected in patients who had a favorable clinical course of treatment, which may have influenced the clinical course. Although the details of these effects on the patients' background and clinical course are still under analysis, we assume the possibility of sensitization to specific allergens may favor the acquisition of antitumor immunity. Further studies investigating the relevance of anti-tumor immunity associated with neoantigens is required.

研究分野：Oncology

キーワード：Pancreatic cancer

## 1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は近年発生率が増加傾向にあるものの、有効な治療法はまだ乏しく予後不良な代表的疾患である。治療が困難な理由として、早期診断が困難であり、多くの症例が切除不能の進行状態で発見されること、標準的化学療法を実施したとて非切除症例の生存期間中央値は十分ではないこと、外科的切除以外に有効な治療法が少ないこと等が挙げられる。このような事情から膵臓癌に対して新たな免疫療法が登場することが大変期待されているが、その手法はまだ確立するには至っていない。近年、患者個々のがん細胞に発生している遺伝子変異に基づいた腫瘍特異的変異抗原(ネオアンチゲン)を応用した新規免疫療法について検討がなされている。一般的には予後不良な膵臓癌ではあるが、一部の症例では stable disease の状態で長期間経過する症例も経験されている。こうした症例の一部においてはネオアンチゲンに関連する細胞免疫が体内で誘導されていることで、病状の経過に対しても良好な影響を与えている可能性があると考えられる。実際に膵臓癌の長期生存患者においてもネオアンチゲンが確認されており、さらに、膵臓がん組織内において CD8 陽性 T リンパ球の浸潤が多く認められたとする報告も存在する。[1]

## 2. 研究の目的

膵臓癌を対象とし、ネオアンチゲンに関連した抗腫瘍効果に関連した検討を行い、ネオアンチゲン由来の抗腫瘍効果が誘導されやすい患者背景を探索する。また膵臓癌に対して免疫療法含めた種々の治療法を組み合わせることによる複合的な抗腫瘍効果の発展性について検討する。

## 3. 研究の方法

- (1) 標準療法が実施されながら比較的良好な経過をたどっている膵臓がん症例の背景を検証する。
- (2) 膵臓癌患者の末梢血を用いたサイトカインプロファイル解析を実施する。また、予後との関連性を検討する。
- (3) 膵臓癌の細胞株を用いて抗腫瘍効果の検証を行う。
- (4) 抗腫瘍効果をもたらさうるネオアンチゲンの存在に関して検討を行う。

## 4. 研究成果

信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターにおいて、過去に通院歴のある膵臓癌症例を対象とし、疾患診断時からの臨床経過に関して後方視的検討を行った。患者背景の検討に関連して、治療経過が比較的良好であった症例の中にはいくつか特有のアレルギー抗原に対して感作があることが確認された。したがって、このアレルギー素因が何等かの形で良好な臨床経過にも影響している可能性が考えられた。患者末梢血を用いたサイトカインプロファイル解析においては、経過良好例の中にインターフェロンの上昇している症例が確

認められた。さらに、治療経過が良好な膵臓癌症例の末梢血単核球と膵臓癌細胞株を用いて腫瘍抗原特異的 T 細胞の確認を試みた。一部の症例ではあるものの、PSN1、PANC-1 等の細胞株由来のライゼートを用いた ELISpot (Enzyme-Linked Immunospot)法において反応性が確認された。したがって、これらの症例においては免疫学的に抗腫瘍効果を獲得している可能性が示唆された。

## 5. 考察

過去にはアレルギー疾患が膵臓癌の発生リスクを低下させうるとの報告がなされている。例として花粉症が膵臓癌発症リスクを低下させうる疾患であることが示されている。[2-4] 特に皮膚ブリックテスト陽性となるような症例においては、その傾向が顕著であったとされている。[2] 我々の検討においても、特定のアレルゲンに対する感作が疾患予後に影響を及ぼしている可能性が示唆されたため、抗腫瘍効果との関連性について今後更なる検討を進める予定である。

また、今回の検討症例におけるサイトカインプロファイル解析ではインターフェロンの高値例が含まれた。IFN- は、抗腫瘍効果を発揮するキラー細胞を活性化する役割があり、IFN シグナル伝達経路は、化学療法、放射線療法などの治療効果を高めるために不可欠な役割を担っている。また IFN- は、CXCL8 など膵臓癌に由来する様々な腫瘍由来サイトカインを抑制することが報告されている。さらに、膵臓癌に対する抗 PD-1 抗体と IFN- の併用療法の相乗効果も期待されている。[5, 6] このような背景から経過良好の患者体内においては獲得された抗腫瘍免疫が有利に作用しやすい環境が整っている可能性も示唆された。または症例の体内において実際に抗腫瘍効果が作用していた結果を反映している可能性も考えられた。

これらのことから、抗腫瘍効果の誘導に有利に作用する患者背景が存在していた可能性があり、また一部の症例においては実際にネオアンチゲンを介した抗腫瘍効果を獲得している可能性も考えられた。細胞傷害性 T 細胞の標的となっていると考えられるネオアンチゲンの存在については今後解析を継続していく予定である。最終的には、複数の抗がん作用による相乗効果等についても更なる検討を進めていく予定である。

## 6. 参考文献

- 1 Balachandran VP, Luksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature*. 2017; 551: 512-6.
- 2 Cotterchio M, Lowcock E, Hudson TJ, Greenwood C, Gallinger S. Association between allergies and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23: 469-80.
- 3 Wang G, Xu Z, Zhu J, Ren J, Chen M, He G, et al. Decreased Risk in the Pancreatic

- Cancer With History of Hay Fever: A Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2020; 8: 551490.
- 4 Eppel A, Cotterchio M, Gallinger S. Allergies are associated with reduced pancreas cancer risk: A population-based case-control study in Ontario, Canada. *Int J Cancer*. 2007; 121: 2241-5.
- 5 Zhang M, Huang L, Ding G, Huang H, Cao G, Sun X, et al. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer. *J Immunother Cancer*. 2020; 8.
- 6 Ding G, Shen T, Yan C, Zhang M, Wu Z, Cao L. IFN-gamma down-regulates the PD-1 expression and assist nivolumab in PD-1-blockade effect on CD8+ T-lymphocytes in pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2019; 19: 1053.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------