

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16945

研究課題名(和文) 免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性予測バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Establishment of biomarkers for predicting therapeutic response to immune checkpoint inhibitors

研究代表者

雨宮 貴洋 (Amemiya, Takahiro)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20778617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関しては、腫瘍組織の評価のみに基づく層別化が主流であり、薬剤の直接的な標的となる免疫系に関する評価は十分に行われていない現状がある。本研究では、免疫チェックポイント阻害剤投与患者の奏功例において、治療開始前から免疫系の制御に関わるタンパク質が患者血清中で高値を示し、治療抵抗性を示す段階で低下することが明らかとなった。免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を予測するバイオマーカーとして、このタンパク質濃度を評価することが重要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

患者血清中の免疫系の制御に関わるタンパク質濃度が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を予測するバイオマーカーとなり得る可能性を示し、臨床医学の観点から意義の大きい成果が得られた。本研究により、真にベネフィットの得られる患者に対して薬剤を適用する個別化医療に貢献しうるものと考えられ、治療成績の向上に資するのみならず、無効な治療に伴う副作用リスクの回避や患者の経済的負担の軽減などにも役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Stratification based on tumor tissue assessment alone is currently insufficient to accurately predict therapeutic response to immune checkpoint inhibitors. Here, we showed that serum protein involved in the regulation of the immune system was elevated before the start of treatment in successful cases of patients on immune checkpoint inhibitor therapy and decreased during the treatment-resistant phase. Our findings suggested that the concentration of that protein is a biomarker for predicting therapeutic response to immune checkpoint inhibitors.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：がん 免疫チェックポイント阻害剤 治療応答性 個別化医療

## 1. 研究開始当初の背景

近年、様々な作用機序の新規抗がん薬物が多数開発される中で、特に免疫チェックポイント阻害剤の開発によって、複数のがん種において治療成績は大きく改善するようになった。現在も他のがん種への適用拡大に加えて、化学療法・分子標的薬との併用など、様々な新規レジメンの有効性を評価する臨床試験が盛んに実施されており、今後免疫チェックポイント阻害剤はがん治療の主要な治療法となると考えられる。しかしながら同時に、このような最新の抗がん薬物療法であっても、治療応答性の良好な患者群と不良な群に分かれることも明らかとなっており、抗がん薬物療法の治療成績をさらに向上させるためには、患者ごとに治療応答性の予測を行い、最適な抗がん薬物療法を選択する個別化医療の確立が必須となっている。

現在、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の評価に関しては、腫瘍組織の評価のみに基づく層別化が主流であり、患者の免疫系に関する評価は十分に行われていない現状がある。例えば、がん細胞に PD-L1 が高発現するケースでは、T 細胞活性の抑制により、免疫逃避を成立させる機構も指摘されており、予後不良とする報告がある (Mucy *et al*, *Med Oncol* 2011)。そのため、複数の臨床試験において、腫瘍組織の PD-L1 ステータスに基づく患者層別化が試みられているが、がん種によっては PD-L1 ステータスと治療効果には有意な関連性が認められないとする報告も出てきている (Ansell SM *et al*, *NEJM* 2015)。また、腫瘍における PD-L1 分子の不均一性の問題、さらには PD-L1 の免疫染色自体の技術的な課題が残されている現状で、治療前における腫瘍上の PD-L1 の発現が治療効果予測のファクターとなるかは未確定である。一方、がん抗原の生成に関わると考えられる腫瘍組織における体細胞変異の蓄積数 (Ludmil B *et al*, *Nature* 2013) およびその腫瘍組織内での均一性 (McGranahan N *et al*, *Science* 2016) が免疫チェックポイント阻害剤への応答性に関連性を示すとする報告も出てきているが、全ゲノム解析の臨床現場への実装はハードルが高いことに加え、このような判定指標を用いてもなお、腫瘍組織の評価のみで患者の治療応答性を精度良く予測するには不十分な現状がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記背景に基づき、患者の免疫応答の側面も考慮に入れて免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答予測バイオマーカーを探索することを目標とした。

## 3. 研究の方法

実験に使用する C57BL6 マウスは、日本 SLC より購入し、最低 7 日間馴化後、7 週齢にて実験に使用した。各種がん細胞を用いて免疫応答性評価マウスモデルを作製し、回収した血清を使用してプロテオミクス解析を行った。次に、免疫チェックポイント阻害剤投与患者の血清を収集し、治療応答の良好な群と不良な群に分類し、上記分析で明らかとなったバイオマーカー候補物質の測定を行った。

## 4. 研究成果

本研究により、免疫系の制御に関わるタンパク質が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を予測するバイオマーカーになり得る可能性が示唆された。

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
---------	---------