

令和 4 年 6 月 30 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17033

研究課題名(和文) 抗PD-1抗体薬の受容体結合率と有効性及び副作用との関連性解析

研究課題名(英文) Correlation analysis of receptor binding rate and efficacy or side effects of immune checkpoint inhibitors of PD-L1

研究代表者

平澤 優弥 (Hirasawa, Yuya)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：30834121

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)：抗PD-1抗体であるニボルマブは通常患者あたり一定量を投与される。しかしながら投与された患者のリンパ球数は一定ではなく、PD-1発現T細胞には更にばらつきが存在する。そこで抗PD-1抗体の有効性および副作用と受容体結合率(飽和率)の関連性を明らかにすることとした。抗PD-1抗体薬であるニボルマブ単剤療法を施行された固形がん患者32名において、治療開始前と2コース目投与前に血液検体を採取し、T細胞分画ごとに末梢血T細胞上のPD-1受容体の結合率(飽和率)と有効性・副作用との関連を解析した。制御性T細胞における受容体結合率が有効性に影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗PD-1抗体薬は、T細胞上のPD-1受容体を標的とする。抗PD-1抗体薬を投与された患者のリンパ球数は一定ではなく、PD-1発現T細胞には、CD4陽性、CD8陽性、制御性T細胞を含めさまざまなサブセットから構成され、これらにはそれぞれの活性化のタイミングが異なるため、大きなばらつきが存在する。そこで抗PD-1抗体薬の有効性および副作用とT細胞サブセット(分画)における受容体結合率の関連性を明らかにすることがICIsを用いた治療の更なる発展に寄与すると考え本研究を行った。さらに一部のT細胞サブセット上の受容体結合率が有効性に影響することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, is usually administered in fixed doses per patient. However, the number of lymphocytes in patients treated with nivolumab is not constant, and there is further variation in the number of PD-1-expressing T cells. Therefore, we decided to clarify the relationship between the efficacy and side effects of anti-PD-1 antibodies and the receptor binding rate. Blood samples were collected from 32 patients with solid tumors treated with nivolumab monotherapy, an anti-PD-1 antibody, before the start of treatment and before the second course of treatment, and the relationship between the PD-1 receptor binding rate (saturation rate) on peripheral blood T cells and efficacy and side effects were analyzed for each T cell fraction. It was suggested that the receptor occupancy rate on regulatory T cells may affect efficacy.

研究分野：腫瘍免疫学

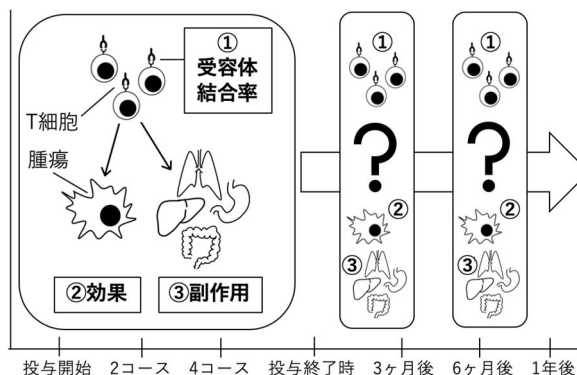
キーワード：免疫チェックポイント阻害 抗PD-1抗体薬 受容体 有効性 副作用

## 1. 研究開始当初の背景

代表的な免疫チェックポイント阻害薬(Immune Checkpoint Inhibitors :ICIs)である抗 PD-1 抗体薬は、T 細胞上の PD-1 受容体に結合することで、がん細胞によって不応答となっていた抗原特異的 T 細胞を回復および活性化させ、抗腫瘍効果を示す。この新たな作用機序により ICIs はがん治療を大きく変えたが、がんの根治には至っておらず、奏効率の低さが一つの課題である。また、有効性や副作用を予測する決定的なバイオマーカーは未確立である。従来の殺細胞性抗がん薬の一部では血中濃度測定による用量調整によって有効性の向上が報告されている。ICIs に関しては先行研究において、同一投与量の抗 PD-1 抗体薬を投与された患者間でも受容体結合率(飽和率)に差があることが報告されている。抗 PD-1 抗体薬であるニボルマブは通常患者あたり一定量を投与される。しかしながら投与された患者のリンパ球数は一定ではなく、PD-1 発現 T 細胞には更にばらつきが存在する。そのため ICIs においても、薬剤が真に無効ではなく、標的とする PD-1 受容体への結合率が不足している可能性があり、結合率と有効性に相関があるのではないかと考えた。そこで本研究では、中心的な抗 PD-1 抗体薬であるニボルマブによる末梢血 T リンパ球上の PD-1 受容体の結合率を測定し、受容体結合率と有効性や副作用の相関性を解析することとした。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は抗 PD-1 抗体薬の受容体結合率と有効性・副作用の関連性を明らかにすることである。患者ごとにリンパ球数や各 T 細胞分画の比率などが異なるため、T 細胞分画ごとに受容体結合率と有効性・副作用との関連性を解析した。受容体結合率が有効性に関連していた場合、既存薬剤の有効性を改善するための研究に発展させる。また、受容体結合率が副作用の発症に関連していた場合、副作用の予測および治療の安全性を向上させる研究に発展させる。これらにより受容体結合率による有効性や副作用の予測、および有効性・安全性の向上に繋げることを目的とした。



【図 1】 解明する学術的問いのイメージ図

## 3. 研究の方法

固形癌に対してニボルマブ単剤療法を投与した 32 名の患者の血液検体を、治療開始前と 2 コース目開始前に採取した。末梢血単核球 (PBMC) 分離し、一旦全ての検体を凍結保存した。これを融解し、フローサイトメトリーによる解析を行った。機器は FACS Diva ソフトウェア LSR II Fortessa (BD Biosciences) を使い、次の各種免疫担当細胞群を検出し、解析は FlowJo ソフトウェア(TreeStar)にて実施した。解析サブセットは T 細胞 (制御性 T 細胞を含む)、B 細胞、NK 細胞、単球、樹状細胞、骨髄由来抑制細胞 (MDSC)、T/B 細胞分化 (CCR7, CD45RA, CD45RO, CD62L など)、免疫チェックポイント/疲弊関連分子 (CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, Tim-3) を解析した。ニボルマブが IgG4 抗体由来のため、T 細胞分画ごとに抗 IgG4 抗体を用いてニボルマブによる T 細胞上の受容体結合率を解析した。有効性・副作用に関しては追跡期間を最低 6 ヶ月とし、平均期間は 364 日であった。有効性に関しては治療開始から 6 ヶ月時点と 12 ヶ月時点での治療効果が Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) version 1.1 で安定 (Stable Disease :SD) 以上であった群を Responder 群とした。副作用に関しては Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 を用いて Grade3 以上の免疫関連有害事象 (Immune related adverse events :irAE) を生じた群を Severe irAE 群とした。有効性および副作用と受容体結合率との関連を Wilcoxon 検定で単変量解析を行った。また全生存期間との関連を、末梢血リンパ球数を調整し Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行った。

## 4. 研究成果

治療開始から 6 ヶ月時点の Responder 群、12 ヶ月時点の Responder 群において制御性 T 細胞上のニボルマブによる受容体結合率は Non-Responder 群と比較して有意に低かった。また全生存期間とも有意に関連し、制御性 T 細胞上の受容体結合率が低い症例は予後良好であった。

抗 PD-1 抗体薬を用いた治療において、制御性 T 細胞における受容体結合率が予後予測因子となる可能性が示唆された。メカニズムとしては制御性 T 細胞の PD-1 シグナル阻害によって、制御性 T 細胞が細胞傷害性 T 細胞の抗腫瘍効果を抑制し、腫瘍増大を促進す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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 細沼 雅弘, 平澤 優弥, 成川 陽一郎, 村山 正和, 志田 みどり, 有泉 裕嗣, 石黒 智之, 大熊 遼太郎, 久保田 祐太郎, 堀池 篤, 和田 聡, 鶴谷 純司, 小林 真一, 倉増 敦朗, 角田 卓也, 吉村 清
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬の受容体占拠率と有効性・有害事象との関連
3. 学会等名 第25回 日本がん免疫学会
4. 発表年 2021年

〔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
研究協力者	細沼 雅弘  (Hosonuma Masahiro)		
研究協力者	成川 陽一郎  (Narikawa Yoichiro)		
研究協力者	村山 正和  (Murayama Masakazu)		
研究協力者	志田 みどり  (Shida Midori)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	角田 卓也  (Tsunoda Takuya)		
研究協力者	吉村 清  (Yoshimura Kiyoshi)		

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