

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09368

研究課題名(和文) イムノグラムを用いた尿路上皮癌に対するオーダーメイド免疫治療戦略

研究課題名(英文) Tailor-made immunotherapy strategy for urothelial cancer using immunogram

研究代表者

川合 剛人 (Kawai, Taketo)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：60343133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：進行性尿路上皮癌に対する免疫チェックポイント阻害薬のペムプロリズマブの奏効について、免疫学的な観点および臨床的な観点から多角的に検討した。免疫学的な観点からは、治療早期の末梢血単核細胞の免疫状況がペムプロリズマブに対する奏効と相関すること、末梢血単核細胞中のmMDSC細胞の減少が患者の全生存期間の改善と相関することを明らかにした。臨床的な観点からは、アルブミン/グロブリン比が大きい患者は効果良好であること、免疫関連有害事象を生じた患者は予後が良好であること、ステロイド・プロトンポンプ阻害薬・抗生剤の併用がペムプロリズマブの奏効を低下させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害薬であるペムプロリズマブはそれまで抗癌剤しかなく、予後が不良であった進行性尿路上皮癌患者に対して有効性が認められた画期的な薬であった。しかし、非常に効果が良好な患者と全く効かない患者の両極端に分かれる傾向があり、治療適応の見極めが重要と考えられる。今回の研究によって、ペムプロリズマブの奏効に関わる因子が免疫学的および臨床的の両方の観点から明らかになったことにより、臨床の場においてペムプロリズマブの適応を決定することに寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we comprehensively examined the efficacy of the immune checkpoint inhibitor pembrolizumab for progressive urothelial carcinoma from both immunological and clinical perspectives.

From the immunological perspective, we elucidated the following points: (1) the immune status of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) at the early stage of treatment correlates with the response to pembrolizumab, and (2) a reduction in myeloid-derived suppressor cells (mMDSCs) within PBMCs is associated with improved overall survival in patients.

From the clinical perspective, we found that: (1) patients with a high albumin/globulin ratio respond better to treatment, (2) patients who experience immune-related adverse events have a better prognosis, and (3) the concomitant use of steroids, proton pump inhibitors, and antibiotics reduces the efficacy of pembrolizumab.

研究分野：尿路上皮癌

キーワード：尿路上皮癌 ペムプロリズマブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行性尿路上皮癌に対する 2nd line 治療は長期に渡り有効な治療方法がなかったが、2017 年免疫チェックポイント阻害薬の抗 PD-1 抗体ペムプロリズマブの有効性が示され、それまで抗癌剤に頼っていた全身治療を一変させた。しかし、ペムプロリズマブを含む免疫チェックポイント阻害薬は、免疫系が癌細胞だけでなく正常細胞も攻撃してしまうことにより生じる免疫関連有害事象をしばしば生じ、治療前に予測することが困難という問題がある。また、ペムプロリズマブは著効して長期生存が得られる患者がいる一方で、全く効かない患者も数多くいるという問題があり、効果を予測するバイオマーカーの確立が求められている。

2. 研究の目的

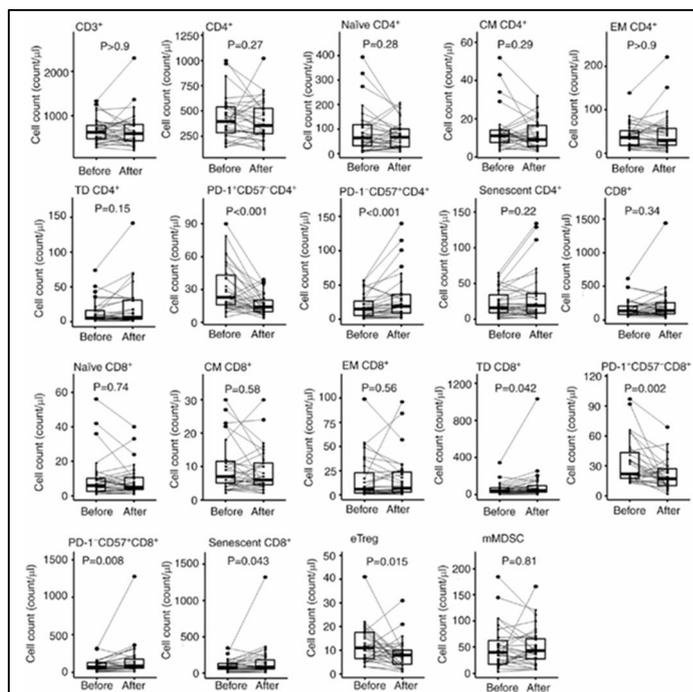
ペムプロリズマブによる免疫関連有害事象を最小限に抑えつつ免疫治療の効果を最大限に発揮するには、患者一人一人の癌免疫状態を多角的に評価する必要があると考えられる。そのため、尿路上皮癌患者のペムプロリズマブ投与前後の腫瘍浸潤リンパ球および免疫関連遺伝子の発現変動解析によって癌免疫状態を多角的に評価し、ペムプロリズマブの効果を予測するバイオマーカーの確立を目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 尿路上皮癌患者の、ペムプロリズマブの最初の投与前と 3 週後の 2 回目の投与前に血液を採取し、末梢血検体から末梢血単核球 (PBMC) と血清を分離する。
- (2) 腫瘍組織の癌部・非癌部、PBMC からそれぞれ DNA、RNA を抽出し、腫瘍浸潤リンパ球および免疫関連遺伝子の発現変動解析を行い、癌免疫サイクルの各ステップの状態を評価し、免疫ノグラムを作成する。
- (3) 臨床上的の様々なデータも解析を行い、ペムプロリズマブの効果を予測するバイオマーカーを確立する。

4. 研究成果

- (1) 治療早期の末梢血単核細胞の免疫状況がペムプロリズマブに対する反応と相関することを明らかにした[文献 ]。ペムプロリズマブの最初の投与前と 3 週後の 2 回目の投与前に血液を採取し、31 対の血液サンプルの末梢血単核細胞をフローサイトメトリーによって免疫表現型解析したところ、CD45RA+CD27-CCR7-terminally differentiated CD8+ T 細胞と KLRG1+CD57+ senescent CD8+ T 細胞の絶対数は、ペムプロリズマブ投与後に有意に増加した (それぞれ  $P=0.042$  および  $P=0.043$ ; 図 1 )。



- (2) Senescent および exhausted CD4+ および CD8+ T 細胞の動態は互いに強く関連していた (図 2) [文献 ]。

図 1. ペムプロリズマブ投与前後の免疫細胞の変化

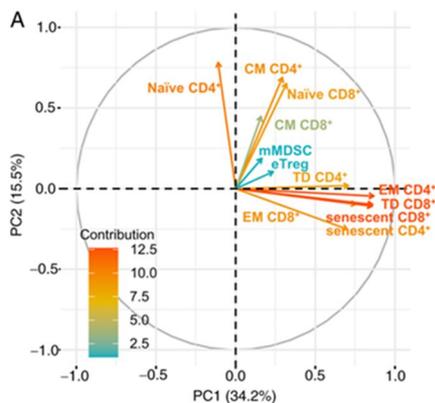


図 2. 免疫細胞の動態の相関関係

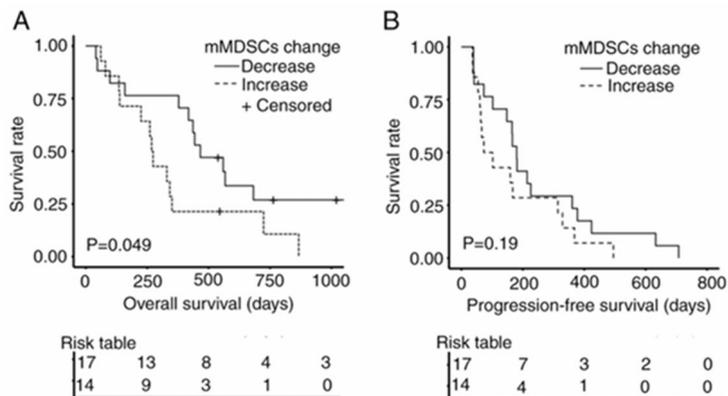


図 3. mMDC の変化と患者の予後との相関

- (3) ペムブロリズマブ投与後の mMDC 数の減少は全生存期間の改善と関連していた (図 3) [文献 ]。この結果より、ペムブロリズマブ投与後の mMDC 数の減少がペムブロリズマブの良好な効果を予測するマーカーとなる可能性が示唆された。
- (4) 臨床データの解析により、ペムブロリズマブ投与前の血中アルブミン/グロブリン比が大きい患者は効果良好であることを明らかにした [文献 ]。
- (5) 免疫関連有害事象を生じた患者は予後が良好であることを明らかにした(図 4) [文献 ]。

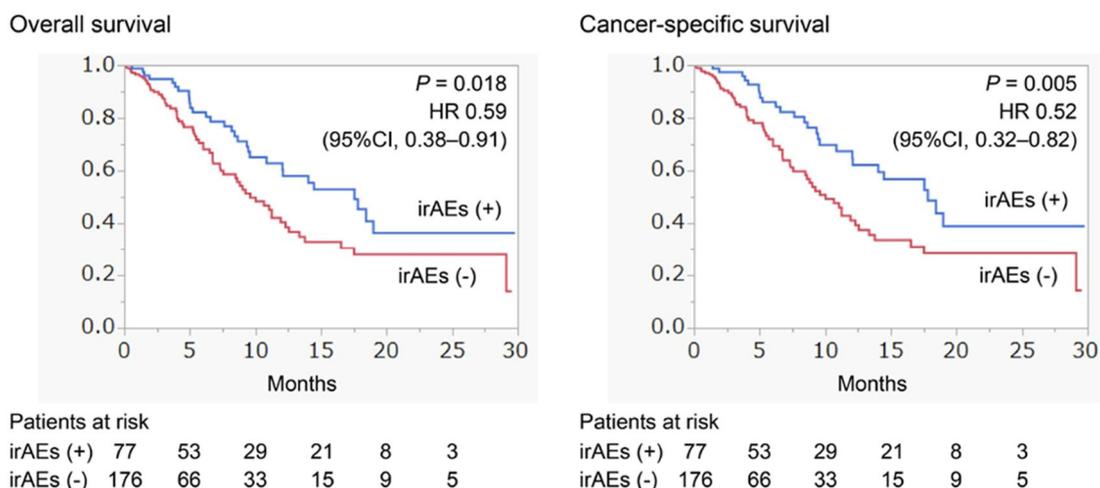


図 4. 免疫関連有害事象の発生と尿路上皮癌患者の予後との相関

- (6) ステロイド・プロトンポンプ阻害薬・抗生剤の併用がペムブロリズマブの奏効を低下させることを明らかにした[文献 ]。

<引用文献>

Teshima T, Kobayashi Y, Kawai T, et al. Principal component analysis of early immune cell dynamics during pembrolizumab treatment of advanced urothelial carcinoma. *Oncol Lett.* 2022; 24: 265.

Taguchi S, Kawai T, Nakagawa T, et al. Prognostic significance of the albumin-to-globulin ratio for advanced urothelial carcinoma treated with pembrolizumab: a multicenter retrospective study. *Sci Rep.* 2021; 11: 15623.

Kawai T, Taguchi S, Nakagawa T, et al. Impact of immune-related adverse events on the therapeutic efficacy of pembrolizumab in urothelial carcinoma: a multicenter retrospective study using time-dependent analysis. *J Immunother Cancer.* 2022; 10: e003965.

Taguchi S, Kawai T, Buti S, Bersanelli M, et al. Validation of a drug-based score in advanced urothelial carcinoma treated with pembrolizumab. *Immunotherapy.* 2023; 15: 827-837.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nara Katsuhiko, Taguchi Satoru, Buti Sebastiano, Kawai Taketo, Uemura Yukari, Yamamoto Takehito, Kume Haruki, Takada Tappei	4. 巻 12
2. 論文標題 Associations of concomitant medications with immune-related adverse events and survival in advanced cancers treated with immune checkpoint inhibitors: a comprehensive pan-cancer analysis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e008806 ~ e008806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2024-008806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kawai Taketo, Taguchi Satoru, Nakagawa Tohru, Kamei Jun, Nakamura Yu, Obinata Daisuke, Yamaguchi Kenya, Kaneko Tomoyuki, Kakutani Shigenori, Tokunaga Mayuko, Uemura Yukari, Sato Yusuke, Enomoto Yutaka, Nishimatsu Hiroaki, Fujimura Tetsuya, Fukuhara Hiroshi, Takahashi Satoru, Kume Haruki	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of immune-related adverse events on the therapeutic efficacy of pembrolizumab in urothelial carcinoma: a multicenter retrospective study using time-dependent analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e003965 ~ e003965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003965	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Teshima Taro, Kobayashi Yukari, Kawai Taketo, Kushihara Yoshihiro, Nagaoka Koji, Miyakawa Jimpei, Akiyama Yoshiyuki, Yamada Yuta, Sato Yusuke, Yamada Daisuke, Tanaka Nobuyuki, Tsunoda Tatsuhiko, Kume Haruki, Kakimi Kazuhiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Principal component analysis of early immune cell dynamics during pembrolizumab treatment of advanced urothelial carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13384	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi S, Kawai T, Buti S, Bersanelli M, Uemura Y, Kishitani K, Miyakawa J, Sugimoto K, Nakamura Y, Niimi F, Kaneko T, Kamei J, Obinata D, Yamaguchi K, Kakutani S, Kanazawa K, Sugihara Y, Tokunaga M, Akiyama Y, Yamada Y, Sato Y, Yamada D, Enomoto Y, Nishimatsu H, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Takahashi S, Kume H	4. 巻 -
2. 論文標題 Validation of a drug-based score in advanced urothelial carcinoma treated with pembrolizumab	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/imt-2023-0028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi Satoru, Kawai Taketo, Nakagawa Tohru, Nakamura Yu, Kamei Jun, Obinata Daisuke, Yamaguchi Kenya, Kaneko Tomoyuki, Kakutani Shigenori, Tokunaga Mayuko, Uemura Yukari, Sato Yusuke, Fujimura Tetsuya, Fukuhara Hiroshi, Enomoto Yutaka, Nishimatsu Hiroaki, Takahashi Satoru, Kume Haruki	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic significance of the albumin-to-globulin ratio for advanced urothelial carcinoma treated with pembrolizumab: a multicenter retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95061-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 手島太郎, 小林由香利, 田口慧, 秋山佳之, 山田雄太, 佐藤悠佑, 山田大介, 和田尚, 久米春喜
2. 発表標題 抗PD-1抗体による免疫チェックポイント阻害と抗CCR4抗体によるTreg細胞除去効果による腫瘍内微小環境のimmunogenicityの増強
3. 学会等名 第20回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川合 剛人
2. 発表標題 免疫関連有害事象の発生は尿路上皮癌に対するペムプロリズマブの奏功と相関する: time-dependent analysisを用いた多施設共同研究
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手島太郎, 小林由香利, 川合剛人, 串原義弘, 長岡孝治, 山田雄大, 佐藤悠佑, 山田大介, 久米春喜, 垣見和宏
2. 発表標題 進行尿路上皮癌患者におけるPD-1阻害薬Pembrolizumab投与による末梢血中の免疫細胞の変動に対する多変量解析
3. 学会等名 第19回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 手島太郎, 小林由香利, 長岡孝治, 田口慧, 秋山佳之, 山田雄大, 佐藤悠佑, 山田大介, 久米 春喜
2. 発表標題 主成分分析を用いたpembrolizumab投与後の末梢血免疫細胞変動の総合的理解
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 手島太郎, 川合剛人, 小林由香利, 細井亮宏, 長岡孝治, 秋山佳之, 山田雄大, 中村真樹, 佐藤悠佑, 山田大介, 鈴木基文, 垣見和宏, 久米春喜
2. 発表標題 進行尿路上皮癌患者におけるPD-1阻害薬Pembrolizumab投与前後の末梢血単核細胞(PBMC)のfluorescence-activated cell sorting (FACS) 解析
3. 学会等名 第30回泌尿器科・細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手島 太郎、小林 由香里、細井 亮弘、長岡 孝治、川合 剛人、久米 春喜、垣見 和宏
2. 発表標題 進行尿路上皮癌患者におけるPD-1阻害薬 Pembrolizumab投与前後の末梢血単核細胞(PBMC) のfluorescence-activated cell sorting(FACS) 解析
3. 学会等名 第18回日本免疫治療学会学術集会
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
研究分担者	山田 大介 (Yamada Daisuke)  (00623696)	東京大学・医学部附属病院・講師  (12601)	
研究分担者	久米 春喜 (Kume Haruki)  (10272577)	東京大学・医学部附属病院・教授  (12601)	
研究分担者	佐藤 悠佑 (Sato Yusuke)  (20372378)	東京大学・医学部附属病院・病院診療医(出向)  (12601)	
研究分担者	中川 徹 (Nakagawa Tohru)  (40591730)	帝京大学・医学部・教授  (32643)	
研究分担者	垣見 和宏 (Kakimi Kazuhiro)  (80273358)	東京大学・医学部附属病院・特任教授  (12601)	

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