

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09595

研究課題名（和文）再発転移頭頸部癌に対する免疫チェックポイント阻害療法が腫瘍関連B細胞に与える影響

研究課題名（英文）Effects of Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Treatment on Tumor-Associated B Cells in Recurrent Metastatic Head and Neck Cancer

研究代表者

小松 誠和（Komatsu, Nobukazu）

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：50343687

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）：免疫チェックポイント分子PD-1に対する抗体製剤「ニボルマブ」が、プラチナ抵抗性再発転移頭頸部癌の治療においてB細胞にどのような影響を与えるのかを調べた。治療が奏功した患者とそうでない患者において患者末梢血中のB細胞の免疫フェノタイプに大きな差異は認められなかったものの、腫瘍抗原に対する抗体量並びにいくつかのサイトカインには差異を認めた。以上より、体液性免疫応答並びにいくつかのサイトカインが臨床効果と関連していることが推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プラチナ抵抗性再発転移頭頸部癌に対する「ニボルマブ」の治療効果は劇的であるものの、その奏功率は20～30%に留まっている。本研究は奏功率改善の手がかりを得るためにT細胞と比してこれまで知見が少ないB細胞に着目し解析を行なったものである。本研究結果として体液性免疫応答並びにいくつかのサイトカインが臨床効果と関連していることが推察されたことから、将来的にはニボルマブの治療効果予測バイオマーカーとしての利用も考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effect of nivolumab, an antibody against the immune checkpoint molecule PD-1, on B cells in the treatment of platinum-resistant recurrent metastatic head and neck cancer.

No significant differences in immunophenotype of B cells in peripheral blood were observed between patients who responded to treatment and those who did not, but differences were observed in the levels of antibodies to tumour antigens and some cytokines.

These results suggest that humoral immune responses and some cytokines are associated with clinical response.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：ニボルマブ プラチナ抵抗性再発転移頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんに対する免疫療法是古くから試みられてきたが、その科学的根拠は十分に証明されていないものであった。近年、T細胞の活性を抑制する免疫チェックポイント分子が見出され、それら分子に対する抗体が開発され臨床で応用されるようになってからがん免疫療法是急速な発展を遂げている。PD-1は免疫チェックポイント分子の一種であり活性化T細胞に発現する。PD-1はがん細胞が発現するPD-L1と結合することでT細胞の活性を抑制する。PD-1に対するヒト化抗体「ニボルマブ」はこれらの結合を阻害する作用を有しており、2014年には悪性黒色腫に対する治療薬として承認された。

頭頸部癌の発生頻度は癌全体の中では少ないながらも、頭頸部は生理機能（呼吸や食事）、個人的特徴（容姿や発声）、感覚機能（臭覚や聴覚）など生活と密接に関わる機能が集中していることから、頭頸部癌の発生とその治療は癌患者の生活の質（QOL）と大きく関係している。頭頸部癌の一次治療は、その発生部位により外科的切除、放射線療法、化学療法などが単一または併用で選択されるが、その後に再発転移を認める患者も多い。このようなプラチナ抵抗性再発転移頭頸部癌に対しニボルマブの使用は2017年に治療薬として承認されている。しかしながら、ニボルマブの治療効果はこれまでの治療と比して劇的であるにもかかわらず、その治療効果は一部の患者に限られ、奏成功率はわずか20～30%に留まっている。いくつかの癌種ではニボルマブが腫瘍遺伝子変異量や腫瘍内浸潤リンパ球の多い患者で高い効果を示すことなど報告されているものの、ニボルマブの奏成功率に影響を与える因子は未だ多くの点が不明である。

2. 研究の目的

本研究は、プラチナ抵抗性再発転移頭頸部癌患者において「ニボルマブの投与により腫瘍免疫に関連したB細胞は抗腫瘍免疫の亢進に変動するのか、免疫抑制に変動するのか」を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

プラチナ抵抗性再発転移頭頸部癌患者を対象としたニボルマブ治療において、ニボルマブ治療を開始する前、治療開始から6週間後の採血を実施した。血液試料（ヘパリン/EDTA採血）は血漿を分離・保存のうちに、比重遠心法により末梢血単核球を分離し保存した。

B細胞のイムノフェノタイピングは末梢血単核球の分離後、各種の蛍光標識抗体で染色し、フローサイトメトリー法により解析した。腫瘍抗原NY-ESO-1に対する抗体の測定はELISA法により測定した。また、各種サイトカインの測定はELISA法並びにLuminexシステムによるマイクロサスペンションアレイにより測定した。

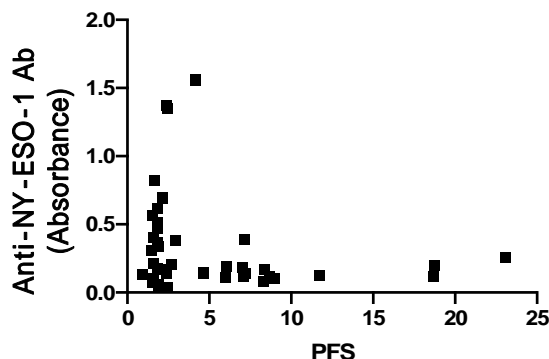
臨床経過についてはニボルマブ投与6週後の画像評価により効果判定を行なった。

4. 研究成果

(1) 腫瘍抗原NY-ESO-1に対する抗体の測定

NY-ESO-1は腫瘍抗原の一種であり、様々な癌種で発現が報告されているほか、多くの癌患者血清中に抗体が存在することが知られている。本研究の被験者のうち41名についてニボルマブ投与前と投与6週後の末梢血中の抗NY-ESO-1抗体を測定した。さらに、測定した結果について、様々な検査データなどとの関連性について検討を行なった。

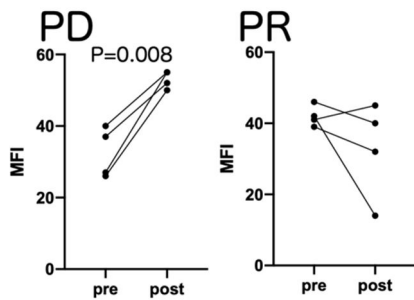
本測定は、男性被験者は34名（年齢中央値6.7歳）、女性被験者は7名（年齢中央値6.3歳）の血液試料を用いた。全41名のPerformance Status（PS）はPS0が37名、PS1及びPS2がそれぞれ2名であった。Primary tumor siteはhypopharynxが10名、oropharynxが11名、nasopharynxが2名、larynxが8名、oral cavityが4名、otherが6名であった。ニボルマブ投与後の画像評価による効果判定はCRが1名、PRが16名、SDが3名、PDが21名であった。ニボルマブ投与前並びに投与後のNY-ESO-1に対する抗体量を測定した結果、画像評価においてニボルマブが奏功した患者とそうでない患者において両群に統計学的な有意差を認めなかった。しかしながら、無増悪期間（Progression-free survival）とNY-ESO-1に対する抗体量との相関を考慮して解析すると、ニボルマブ投与後においてPFSが5ヶ月以上の患者と5ヶ月未満の患者では統計学的有意差が認められ、PFSが5ヶ月以上の患者はNY-ESO-1に対する抗体が低いことがわかった。



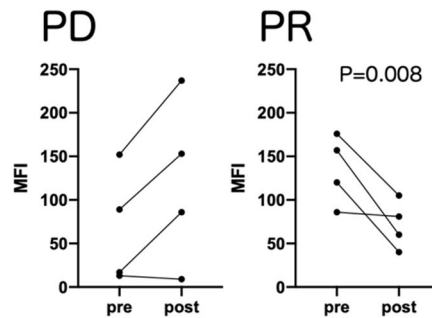
(2) サイトカインレベルの変化

先の実験において、NY-ESO-1 に対する抗体量が PFS と関連する可能性が示唆された。抗体は B 細胞（形質細胞）が産生するが、多くの場合、T 細胞との相互作用やサイトカイン刺激を必要とする。そこでいくつかのサイトカインレベルについてニボルマブ投与前と投与後の変化について PD 症例と PR 症例について検討を行なった。調べたサイトカインのうち、抑制性サイトカインの一種である IL-10 は増悪（PD）症例においてニボルマブ投与後に増加していた一方で、炎症性サイトカインの一種である TNF- α は部分著効（PR）症例においてニボルマブ投与後に減少していることがわかった。

IL-10



TNF- α



(3) B 細胞イムノフェノタイプの測定

B 細胞のイムノフェノタイプをニボルマブ著効症例とそうでない症例においてニボルマブ投与前後で比較検討測定したが、有意な差は認められなかった。

以上より、腫瘍抗原 NY-ESO-1 に対する抗体の産生は臨床予後（PFS）と負の関連性をもつことが示唆された。また、抑制性サイトカイン並びに炎症性サイトカインも影響していることが示唆された。しかしながら、B 細胞のイムノフェノタイプは影響が認められず、新たなマーカーの探索が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ono Takeharu, Tanaka Norimitsu, Chitose Shun-ichi, Tanoue Syuichi, Kurita Takashi, Sueyoshi Shintarou, Fukahori Mioko, Miyata Yusaku, Muraki Koichiro, Tsuji Chiyoko, Ogo Etsuyo, Hattori Chikayuki, Sato Kiminobu, Abe Toshi, Umeno Hirohito	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparative Treatment Outcome in T3N0 Glottic Cancer With and Without Vocal Fold Fixation Receiving Radiation Therapy and Concurrent Low-Dose Intra-Arterial Cisplatin Infusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	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） 10.1177/00034894211047789	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Nobukazu Komatsu, Takeharu Ono, Kanako Yokomizo, Akira Yamada, Hirohito Umeno
2. 発表標題 The change of some cytokine levels during immune-checkpoint inhibitor treatment in R/M head and neck cancer patients
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松 誠和、小野 剛治、梅野 博仁、山田 亮
2. 発表標題 NY-ESO-1 に対する抗体は再発転移頭頸部がんの抗 PD-1 抗体療法後の PFS を予測する
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

久留米大学医学部免疫学講座
<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/immun/komatsu.html>

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	小野 剛治 (Ono Takeharu) (70449916)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	

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