

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32653  
研究種目：若手研究  
研究期間：2021～2023  
課題番号：21K16747  
研究課題名（和文）末梢血免疫細胞の経時的モニタリングによる腎細胞がん全身治療のバイオマーカー探索  
研究課題名（英文）Exploration of Biomarkers for Systemic Treatment of Renal Cell Carcinoma Through Longitudinal Monitoring of Peripheral Blood Immune Cells  
研究代表者  
福田 洋典（Fukuda, Hironori）  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号：60848951  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では転移性腎細胞がんにおける免疫チェックポイント阻害剤の治療において、末梢血免疫細胞と治療効果が相関するかどうかについて解析を行った。解析については、フローサイトメトリー及び単一細胞ごとの網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、治療効果と相関するクラスターを複数同定することができ、治療効果を予測するバイオマーカー樹立につながる結果を得ることができた。今後は多数検体を用いて、今回の結果を検証していく必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
この研究の社会的意義は、末梢血のデータから免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測するバイオマーカーを見出すことで、今後の個別化されたがん治療に向けた情報として重要な点にある。採取する侵襲度が少ない末梢血から治療効果が予測できれば、治療効果が期待できる患者を安全に選択することができ、患者の生活の質を向上させる治療戦略を開発する基盤を提供することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed whether peripheral blood immune cells correlate with the therapeutic effect of immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. Flow cytometry and comprehensive single-cell gene expression analysis were performed for the analysis. As a result, we identified several clusters that correlate with therapeutic effects and obtained results that could lead to the establishment of biomarkers for predicting therapeutic effects. In the future, it will be necessary to validate these results using a larger number of samples.

研究分野：泌尿器科

キーワード：腎細胞がん 免疫チェックポイント阻害剤 末梢血免疫細胞 バイオマーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の抗 PD-1 抗体ニボルマブは、2016 年に国内で血管新生阻害剤治療後の進行性腎細胞がんを適応症として承認され、2018 年には抗 CTLA-4 抗体イピリムマブとの併用療法が承認された。この ICI の併用療法は、標準治療であったマルチキナーゼ阻害薬スニチニブの単剤療法と比較して有意な全生存期間の延長を示した (*N Engl J Med.* 2018;378:1277-90)。2019 年に入ってから、1 月に抗 PD-L1 抗体アベルマブとチロシンキナーゼ阻害薬アキシチニブの併用療法が、2 月に抗 PD-1 抗体ペンブロリズマブとアキシチニブの併用療法が承認された。さらにニボルマブとマルチキナーゼ阻害薬カボザンチニブの併用療法が、第 3 相試験 CheckMate-9ER の結果に基づいて米国食品医薬品局に申請された。これらの ICI 併用療法は優れた抗腫瘍効果が示されている一方で全ての症例に対して有効ではなく、例えばニボルマブとイピリムマブの併用では奏効率 (CR+PR) は 42% で、治療効果を示す患者は一部である。また ICI では免疫関連有害事象が高率に発現し、ステロイド治療が導入されることも少なくない。つまり、効果がある一部の患者は大きな恩恵を受けるが、効果がない患者にとっては高価な薬を投与されるばかりか、免疫関連有害事象が発生する危険性がある。しかし、現段階では治療効果を予測するバイオマーカーは見つかっていない。

### 2. 研究の目的

ICI は、T 細胞を中心とした免疫細胞に作用し、最終的には抗原特異的 T 細胞にがん細胞を攻撃させることで抗腫瘍効果を発揮する。そのため、がん細胞側ではなく、担がん宿主側の免疫細胞を解析することが ICI の効果及び免疫関連有害事象の発現を予測するバイオマーカー探索には必要であると考えた。また実臨床で利用可能なバイオマーカーの探索を目的とする場合には、採取が容易で ICI 治療経過とともにモニタリング可能な末梢血免疫細胞を用いることが重要であると考えた。本研究では、ICI 併用療法における末梢血免疫細胞と治療効果との関連性を明らかにする。

### 3. 研究の方法

ICI 投与前、投与 3 週後、投与 3 ヶ月後の末梢血単核球 (Peripheral Blood Mononuclear Cells: PBMC) を用いてフローサイトメトリーにて解析を行い、治療効果、無増悪生存、全生存との相関を解析する。さらに、ICI 投与前の PBMC および PBMC からビーズソーティングした Monocyte 分画を用いて単一細胞ごとの網羅的遺伝子発現解析を行い、免疫細胞種をクラスタリング後に、各クラスターと治療効果、無増悪生存、全生存との相関を解析する。

### 4. 研究成果

ICI 投与前、投与 3 週後、投与 3 ヶ月後の PBMC を採取し、フローサイトメトリーを用いて免疫細胞の解析を行った。染色パネルについては、T 細胞パネル、Th パネル、Tfh パネル、Treg パネル、B 細胞パネル、DC/NK/Monocyte パネルの 6 パネルを使用した。ソフトウェアにて解析後に末梢血免疫細胞を Unsupervised にクラスタリングし、T 細胞については population (pop)0 から pop13 の 14 クラスターに、B 細胞は pop0 から pop7 の 8 クラスターに、DC/NK/Monocyte は pop0 から pop13 の 14 クラスターに分類した。治療効果との相関を解析し、T 細胞の pop12 と B 細胞の pop7 が治療効果と相関していることが判明した。また ICI 投与前 PBMC とビーズソーティングした Monocyte 分画を用いて単一細胞ごとの網羅的遺伝子発現解析を行った。PBMC においては全体を Unsupervised にクラスタリングし、pop0 から pop24 の 25 クラス

ーに分類した。治療効果との相関を解析すると、pop17 が治療効果と相関していた。また Monocyte 分画についても同様に解析を行い、pop0 から pop11 の 12 クラスターに分類した。治療効果との相関を解析すると、複数のクラスターが治療効果と相関していた。中でも pop3 については、治療効果を認めた群と認めなかった群で大きく差があり、治療効果を予測するバイオマーカーとして期待できる結果であった。

本研究では末梢血免疫細胞を用いて治療効果と相関する免疫細胞の探索を行い、バイオマーカーとして期待できる免疫細胞を複数同定することができた。今後は多数検体を用いてこれらがバイオマーカーとして使用できるかどうかを検証していく必要がある。血液検体は採取の侵襲度が低く、治療経過中に複数回採取が可能である。血液検体から解析可能なバイオマーカーを樹立することができれば、転移性腎細胞がんの全身治療の選択に貢献できると考えられる。

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<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|