

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 22 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460981

研究課題名(和文)新規免疫化学療法開発に向けた進行消化器がん患者における網羅的免疫応答解析

研究課題名(英文) Immunomonitoring in gastrointestinal cancer patients for development of chemoimmunotherapy

研究代表者

北野 滋久 (Kitano, Shigehisa)

国立研究開発法人国立がん研究センター・早期・探索臨床研究センター・医員

研究者番号：60402682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：免疫応答解析を実施し、初回標準化学療法を実施された大腸癌患者において治療前の monocytic MDSC、およびエフェクターメモリーT細胞の数量とPFSとの関連を認めた。さらに、化学療法を施行された進行胃癌患者においてはgranulocytic MDSCの数量とPFSの相関を認めた。他の癌腫においても末梢血、腫瘍局所レベルで免疫抑制細胞やエフェクター細胞の数量と治療効果(OS, PFS)との相関を認めた。また、がん患者由来MDSCに強発現する分子の同定した。免疫抑制細胞とその液性因子を解除する薬剤を含む併用療法が抗腫瘍効果を増強し治療成績の向上に寄与するか否かさらに前向きに検証を進めたい。

研究成果の概要(英文)：Immune monitoring revealed that the number of monocytic MDSC (myeloid - derived suppressor cell) and effector memory T cells before treatment was associated with PFS. In advanced gastric cancer patients who underwent standard chemotherapy the number of granulocytic MDSC was associated with PFS. In addition, by immune analysis of peripheral blood and tumor local site in the other cancer patients (malignant melanoma, esophageal cancer, cervical cancer, prostate cancer etc.), the number of MDSC, tumor associated macrophage (TAM;M2 type) and effector cells, and their ratio was associated with clinical benefit (OS, PFS). In this study, we also have detected candidate of the molecular target on MDSC. As the next treatment strategy, it is worth trying evaluation of combination immunotherapy including reagents to suppress immunosuppressive cells and/or its related factors will contribute to enhance antitumor effect and to improve OS or not.

研究分野：腫瘍免疫学、腫瘍内科学、内科学、

キーワード：腫瘍免疫学 がん免疫療法 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

化学療法と分子標的薬との併用療法の限界が見えつつある状況で、次世代がん治療として新規がん免疫療法の開発が期待されている。近年、免疫チェックポイント阻害剤が、消化器がん（食道がん、胃がんなど）に対しても、早期試験において奏効例を認めており今後の開発に期待がかかっている。単剤での開発に引き続き、標準的化学療法と新規免疫療法の併用療法の開発も進んでいくと考えられる。しかしながら、特にヒトにおいて抗がん剤による免疫系への影響は不明な点が多く解明が求められている。

2. 研究の目的

近年、欧米先行でがん免疫療法の開発が急速に進められ進行メラノーマに対するCTLA-4抗体のように臨床開発に成功した治療も既に登場している。がん治療戦略において腫瘍免疫の重要性はもはや疑いの余地はないが、化学療法施行時の免疫動態については未解明の部分が多く世界的にも情報が乏しい。本研究の目的は、消化器がん（食道がん、胃がん、大腸がん）に対する標準化学療法施行前後で患者血液検体を用いて免疫モニタリングを行うことにより、化学療法による体内免疫動態を詳細に把握することを目的とする。

3. 研究の方法

進行消化器がん患者における標準化学療法前後での免疫モニタリングを行う。標準化学療法を実施される進行消化器患者を対象として、治療前及び治療中の末梢血をマルチカラーフローサイトメトリーによって解析し、患者の免疫応答と治療効果・予後との関連を明らかにする。

4. 研究成果

本研究において、標準化学療法を実施され

た進行消化器がん患者について免疫応答解析を実施した。初回標準化学療法を実施された大腸癌患者において治療前の monocytic MDSC (myeloid-derived suppressor cell)、およびエフェクターメモリーT細胞の数量とPFSとの関連を認めた。(Tada, K, Kitano S, et al, Cancer Immunology Research, 2016) さらに、化学療法を施行された進行胃癌患者においては granulocytic MDSC の数量と PFS の相関を見出し報告した。(Shoji H, Kitano S, et al. Oncotarget. *In press*) さらに、他の癌腫（悪性黒色腫、食道がん、子宮頸癌、前立腺癌など）においても、末梢血、腫瘍局所レベルで免疫抑制細胞 (MDSC, TAM (tumor associated macrophage) やエフェクター細胞の数量、および、それらの比によって治療効果 (OS, PFS) との相関を見いだすことができた。また、がん患者由来の MDSC に強発現している分子の同定も行うことができた。本研究の成果をもとに、今後の併用療法の戦略として免疫抑制細胞とそれに関わる液性因子を解除する効果を持つ薬剤を含む併用療法が抗腫瘍効果を増強し、治療成績の向上に寄与するの否かについて各種がん毎に検証を進めていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文](計8件)

1. Shoji H, Tada K, Kitano S, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, et al. The peripheral immune status of granulocytic myeloid-derived suppressor cells correlates the survival in advanced gastric cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Oncotarget*. 18297.

- In press.*
2. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N, Bianchini G, Kitano S, Iwamoto T, et al. Comparison of Tumour-infiltrating Lymphocytes between Primary and Metastatic Tumours in Breast Cancer Patients. *Cancer science*. 2016 Oct 11. PubMed PMID: 27727484.
 3. Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, et al. Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 2016 Oct 15. PubMed PMID: 27764805.
 4. Hatogai K, Kitano S, Fujii S, Kojima T, Daiko H, Nomura S, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jun 15. PubMed PMID: 27322149.
 5. Shigeta K, Kosaka T, Kitano S, Yasumizu Y, Miyazaki Y, Mizuno R, et al. High Absolute Monocyte Count Predicts Poor Clinical Outcome in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Docetaxel Chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2016 Jun 30. PubMed PMID: 27364499.
 6. Tada K, Kitano S, Shoji H, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, et al. Pretreatment Immune Status Correlates with Progression-Free Survival in Chemotherapy-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cancer immunology research*. 2016 Jul;4(7):592-9. PubMed PMID: 27197061.
 7. Yamashita M, Kitano S, Aikawa H, Kuchiba A, Hayashi M, Yamamoto N, et al. A novel method for evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flowcytometry using cryopreserved human peripheral blood mononuclear cells. *Scientific reports*. 2016;6:19772. PubMed PMID: 26813960. Pubmed Central PMCID: 4728441.
 8. Guidance Development Review C, Working Group for Clinical Studies of Cancer I, Working Group for Effector Cell T, Working Group for CMCN-cS, Working Group for Cancer V, Adjuvants, et al. 2015 Guidance on cancer immunotherapy development in early-phase clinical studies. *Cancer science*. 2015 Dec;106(12):1761-71. PubMed PMID: 26767933.
- [学会発表](計12件)
1. 北野滋久、バイオマーカーによる最適化免疫療法、口頭、第54回日本癌治療学会学術集会、2016/10/22、国内、パシフィコ横浜(横浜)
 2. 北野滋久、'Recent Advances in Cancer Immunotherapy' 「Immunomonitoring in Cancer Immunotherapy」、口頭、第54回日本癌治療学会学術集会、2016/10/20、国内、パシフィコ横浜(横浜)
 3. 北野滋久、分子標的薬のアニユアルレビュー 「癌における複合的

- 免疫療法の動向」、口頭、第 44 回日本臨床免疫学会総会、2016/9/10、国内、京王プラザホテル（東京）
4. 北野滋久、免疫チェックポイント阻害剤の副作用管理 腫瘍内科医の立場から、口頭、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016/7/30、国内、神戸国際展示場（神戸）
 5. 北野滋久、複合的がん免疫療法 複合/併用療法の科学的基盤と開発戦略、口頭、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/28、国内、大阪国際交流センター（大阪）
 6. 北野滋久、免疫抑制因子の解除と複合免疫療法、口頭、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/29、国内、大阪国際交流センター（大阪）
 7. 北野滋久、免疫チェックポイント阻害剤～過去、現在、今後の展望～、口頭、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 教育講演、2016/7/28、国内、神戸国際展示場（神戸）
 8. 北野滋久、治療薬開発への基礎的アプローチ、口頭、第 49 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、2016/7/15、国内、東京ドームホテルホテル（東京）
 9. 北野滋久、免疫抑制細胞のバイオマーカーとしての意義、口頭、第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2016/5/31、国内、別府国際コンベンションセンター（大分）
 10. 北野滋久、がん免疫療法の進歩～免疫チェックポイント阻害剤を中心に～、口頭、第 22 回呼吸器外科セミナー、2016/5/14、国内、

京都国際会館（京都）

11. 北野滋久、免疫チェックポイント阻害剤の開発と TR 研究、口頭、第 105 回日本病理学会総会、2016/5/12、国内、仙台国際センター（仙台）
12. Shigehisa Kitano, Clinical development and translational research (TR) of immune checkpoint inhibitors, Asian Oncology Summit (AOS)2016/OOTR 第 12 回年次学会/京都乳癌コンセンサス会議 (KBCCC)2016 国際大会、2016/3/5、ウェスティン都ホテル京都（京都）

〔図書〕(計 2 件)

1. Kitano S, Ito A, Kim Y. Immunotherapy for Renal Cell Cancer (RCC). Renal Cell Carcinoma. Molecular Features and Treatment Updates. Springer. 2017.
2. がん免疫療法ガイドライン 日本臨床腫瘍学会編 金原出版

6. 研究組織

(1)研究代表者： 北野 滋久

(Kitano Shigehisa)

研究機関名： 国立がん研究センター中央病院

部局： 先端医療科

職名： 医員

研究者番号： 60402682