

令和 6 年 2 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16945

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性予測バイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Establishment of biomarkers for predicting therapeutic response to immune checkpoint inhibitors

研究代表者

雨宮 貴洋（Amemiya, Takahiro）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20778617

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、担癌マウスモデルから得られた血液検体について質量分析装置により分析を実施するとともに、癌患者から得られた血清検体について免疫学的手法による分析を実施した。その結果、Interleukin-1(IL-1)シグナル伝達経路分子のレベルを指標とすることにより、治療開始後の免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の変化を予測できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

患者血清中の免疫系の制御に関わるタンパク質濃度が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を予測するバイオマーカーとなり得る可能性を示し、臨床医学の観点から意義のある成果が得られた。本研究は真にベネフィットの得られる患者に対して薬剤を適用する個別化医療に貢献しうるものと考えられ、治療成績の向上に資するのみならず、無効な治療に伴う副作用リスクの回避や患者の経済的負担の軽減などにも役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Blood samples obtained from tumor-bearing mouse models were analyzed using mass spectrometry, and serum samples obtained from cancer patients were evaluated with immunological methods in this study. Consequently, We found that the level of Interleukin-1 (IL-1) signaling pathway molecules can be used as an indicator to predict changes in response to immune checkpoint inhibitors after treatment initiation.

研究分野：医療薬学

キーワード：がん 免疫チェックポイント阻害剤 治療応答性 個別化医療

1. 研究開始当初の背景

近年、様々な作用機序の新規抗がん薬物が多数開発される中で、特に免疫チェックポイント阻害剤の開発によって、複数のがん種において治療成績は大きく改善するようになった。しかしながら、治療応答性の良好な患者群と不良な群に分かれることも明らかとなっており、抗がん薬物療法の治療成績をさらに向上させるためには、患者ごとに治療応答性の予測を行い、最適な抗がん薬物療法を選択する個別化医療の確立が必須となっている。

現在、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の評価に関しては、腫瘍組織の評価のみに基づく層別化が主流であり、患者の免疫系に関する評価は十分に行われていない現状がある。例えば、がん細胞に PD-L1 が高発現するケースでは、T 細胞活性の抑制により、免疫逃避を成立させる機構も指摘されており、予後不良とする報告がある (Mu CY *et al*, *Med Oncol* 2011)。そのため、複数の臨床試験において、腫瘍組織の PD-L1 ステータスに基づく患者層別化が試みられているが、がん種によっては PD-L1 ステータスと治療効果には有意な関連性が認められないとする報告も出てきている (Ansell SM *et al*, *NEJM* 2015)。また、腫瘍における PD-L1 分子の不均一性の問題、さらには PD-L1 の免疫染色自体の技術的な課題が残されている現状で、治療前における腫瘍上の PD-L1 の発現が治療効果予測のファクターとなるかは未確定である。一方、がん抗原の生成に関わると考えられる腫瘍組織における体細胞変異の蓄積数 (Ludmil B *et al*, *Nature* 2013) およびその腫瘍組織内での均一性 (McGranahan N *et al*, *Science* 2016) が免疫チェックポイント阻害剤への応答性に関連性を示すとする報告も出てきているが、このような判定指標を用いてもなお、腫瘍組織の評価のみで患者の治療応答性を精度良く予測するには不十分な現状がある。

2. 研究の目的

本研究では、上記背景に基づき、患者の免疫応答の側面も考慮に入れて免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答予測バイオマーカーを探索することを目標とした。

3. 研究の方法

実験に使用する C57BL/6 マウスは、日本 SLC より購入し、最低 7 日間馴化後、7 週齢にて実験に使用した。各種がん細胞を用いて免疫応答性評価マウスモデルを作製し、回収した血清について質量分析装置を用いて解析を行った。次に、免疫チェックポイント阻害剤投与患者の血清を収集し、治療応答の良好な群と不良な群に分類し、上記分析で明らかとなったバイオマーカー候補物質の測定を行った。

4. 研究成果

(1) LLC 担癌マウスにおける血清中タンパク質の経時的変化

免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を評価するためには、抗 PD-1 抗体に対する治療応答性が低い癌として知られている LLC が増殖した際に、生体側でどのような変化が起きているかを明らかにするために、LLC 担癌マウスを作製し、day7、day14、day21 に全血を回収し、遠心分離により血清を回収した。得られた血清をあらかじめ Albumin/IgG 除去の前処理を行った。その後、トリプシン消化の過程を経て、高分解能質量分析装置 (Q Exactive™, Thermo Scientific) を用いて LC/MS 分析を行った結果、LLC

の増殖に伴って変化するバイオマーカー候補物質として、IL-1 receptor accessory protein (IL1RAP), Gelsolin, α 1 acid glycoprotein1 が特定された。

(2) IL1RAP, Gelsolin, α 1 acid glycoprotein1 の発現変動は、免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関与している

IL1RAP, Gelsolin, α 1 acid glycoprotein1 が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関与しているかを明らかにするために、抗 PD-1 抗体に対する治療応答性が LLC と比較して高い癌として知られている MC38 や LLC と同様に治療応答性が低い B16F10 を用いて、担癌マウスを作製し day18 で全血を回収した。遠心分離後に得られた血清を使用して、IL1RAP, Gelsolin, α 1 acid glycoprotein1 の定量を行った。その結果、3 種類全てのタンパク質は、抗 PD-1 抗体に対する治療応答性が高い MC38 と比較して、治療応答性が悪い LLC および B16F10 において大きく変動していた。従って、これらのタンパク質は免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関与している可能性が考えられた。

(3) IL1RAP は患者の免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性と相関する

免疫チェックポイント阻害剤投与患者において、上述のバイオマーカー候補物質と治療応答性との相関を明らかにするため、臨床研究を実施した。肺癌又は腎癌の進行あるいは再発に対する標準治療として、免疫チェックポイント阻害剤を投与した患者 50 名を対象に、患者の血清を治療開始直前から治療終了時まで定期的に収集し、治療応答の良好な群と不良な群に分類し、上記のバイオマーカー候補物質の測定を行った。その結果、IL1RAP が治療不応群と比較して、治療応答性の良好な群において治療開始前から有意に高く、治療抵抗性を示す段階で低下することが明らかとなった。一方で、Gelsolin と α 1 acid glycoprotein1 では、治療応答性との相関は認められなかった。そこで、免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前の IL1RAP 濃度を用いて ROC 解析を行った結果、得られた AUC 値は 0.947 を示し、精度良く治療応答の良好な群と不応群を分離できることが示された。以上の結果より、免疫チェックポイント阻害剤投与患者の血清中 IL1RAP 濃度が免疫チェックポイント阻害剤の治療応答性と相関することが明らかとなった。

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 (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
--	---------------------------	-----------------------	----

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