

平成 30 年 5 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09168

研究課題名(和文) 化学療法後の免疫再構成を利用した進行期肺癌に対する新規免疫療法の開発

研究課題名(英文) Novel antitumor immunotherapy via immune reconstitution after chemotherapy for advanced lung cancer

研究代表者

渡部 聡 (Watanabe, Satoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：50529740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：マウスを用いてhomeostatic proliferationを利用したナイーブT細胞からのTeffの誘導と抗PD-1抗体治療を組み合わせることで、高い治療効果が得られることを発見した。この治療効果は腫瘍のPD-L1発現に関係なく得られていた。腫瘍組織に浸潤している免疫細胞の検討により、PD-L1は腫瘍浸潤リンパ球に主に発現しており、Teff上のPD-1を介して免疫を抑制している可能性が考えられた。今後はさらに検討を進め、免疫抑制系細胞の解除による治療効果増強を目指している。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that the induction of effector T cells was enhanced during immune reconstitution after chemotherapy. In the current study, we found that antitumor effects of anti-PD-1 therapy was augmented when combined with immune reconstitution mediated by chemotherapy. This enhancement of anti-PD-1 therapy was observed even in PD-L1 negative tumors. FACS analyses revealed that PD-L1 was expressed on tumor-infiltration immune cells. These findings indicated that effector T cells were suppressed by PD-L1 expressed on tumor-infiltration immune cells.

研究分野：呼吸器内科学分野

キーワード：免疫療法 PD-1 T細胞

1. 研究開始当初の背景

腫瘍細胞は分裂や細胞寿命の延長といった腫瘍の生存に有利な形質を獲得している。これらの蛋白の一部は腫瘍抗原として担癌宿主の免疫システムに認識され、特異的な抗腫瘍免疫が誘導される。様々な癌腫においてTeffの誘導は報告されているが、腫瘍免疫によって腫瘍の退縮や制御が得られることは非常に稀である。宿主の免疫システムが腫瘍を拒絶できない理由として(1)腫瘍抗原の抗原性が弱く、十分に強力なTeffを誘導できないこと(2)腫瘍が直接、または免疫抑制細胞を介してTeffの誘導、機能を障害することが考えられている。申請者らは、化学療法や照射後のリンパ球減少状態からの回復期において、ナイーブT細胞が弱い腫瘍抗原刺激でも抗腫瘍エフェクターT細胞(Teff)に分化可能であることを示してきた。一方で化学療法後には抑制性T細胞(Treg)を含めた免疫抑制細胞が急速に増加し、担癌宿主の抗腫瘍免疫応答を抑えることも発見し報告した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、進行期肺癌患者に対する化学療法とT細胞移入、免疫抑制細胞除去を組み合わせた新たな抗腫瘍免疫療法を確立することである。免疫療法におけるex vivoでの最適なT細胞培養条件、化学療法後に免疫抑制細胞が誘導される機序の解明、Treg除去の方法について検討した。

3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院の肺癌患者検体を用いて、末梢血T細胞を刺激、分裂させる最適なサイトカイン環境、TCRの多様性を確認する。同一患者より確立した腫瘍細胞株またはCSC特異的抗原を含む腫瘍抗原ペプチドでT細胞を刺激し、ex vivoでTeffにprimingされ得るかについても検討する。患者の胸水、手術検体からCSCを分離し、抑制性サイトカインの分泌をELISAで定量

する。またCSCとT細胞と共培養し、Teffへの分化や機能を抑制、Tregの誘導、また同一患者由来のTregと共培養してTregの機能を増強可能か等について検討する。担癌マウスのリンパ組織、肺癌患者末梢血検体を用いて、特に化学療法後に増加してくるTregをFACSにより解析し、より抑制機能の高いTregの割合を検討する。また担癌マウスにこれら表面抗原に対する抗体を投与し、抑制機能の高いTregの阻害による抗腫瘍免疫の増強効果についても検討する。CSCがTregの誘導に関わっていることが明らかとなった場合は、CSC特異的抗原ペプチドワクチンを用いて、Tregの誘導を阻害できるかについても検討する。

4. 研究成果

研究期間中に非小細胞肺癌に対する抗PD-1抗体の高い治療効果が報告され、標準治療のひとつとなった。これを受け、上記方法による検討に加えてTeff誘導による抗PD-1抗体治療の効果増強についても検討を行った。ウスを用いてhomeostatic proliferationを利用したナイーブT細胞からのTeffの誘導と抗PD-1抗体治療を組み合わせることで、高い治療効果が得られることを発見した。この治療効果は腫瘍のPD-L1発現に関係なく得られていた。腫瘍組織に浸潤している免疫細胞の検討により、PD-L1は腫瘍浸潤リンパ球に主に発現しており、Teff上のPD-1を介して免疫を抑制している可能性が考えられた。今後はさらに検討を進め、免疫抑制系細胞の解除による治療効果増強を目指している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

渡部聡 (他21名13番目) Clinical and Genetic Implications of Mutation

Burden in Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1564-1571. 査読有.
渡部聡 (他 18 名 8 番目) Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations. *ESMO open*. 2018;23;3(2):e000313. 査読有.
渡部聡 (他 5 名 1 番目) Effect of Lymphodepletion on Donor T Cells and the Role of Recipient Cells Persisting after Cytotoxic Treatments in Cancer Immunotherapies. *Effect of Lymphodepletion on Donor T Cells and the Role of Recipient Cells Persisting after Cytotoxic Treatments in Cancer Immunotherapies*. *Crit Rev Immunol*. 2017;37(1):59-73. 査読有.
渡部聡 (他 16 名 2 番目) A Phase II Study of Irinotecan for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2018 Feb 14;94(4):223-232. 査読有.
渡部聡 (他 17 名 6 番目) Impact of Concurrent Genomic Alterations Detected by Comprehensive Genomic Sequencing on Clinical Outcomes in East-Asian Patients with EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2018 Jan 17;8(1):1005. 査読有.
渡部聡 (他 4 名 3 番目) Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers.

Oncotarget. 2017 Dec 1;8(67):112103-112115. 査読有.
渡部聡 (他 22 名 2 番目) Transfer of in vitro-expanded naïve T cells after lymphodepletion enhances antitumor immunity through the induction of polyclonal antitumor effector T cells. *PLoS One*. 2017 Aug 30;12(8):e0183976. 査読有.
渡部聡 (他 22 名 12 番目) Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):29-39. 査読有.
渡部聡 (他 9 名 8 番目) Effects of sublingual immunotherapy in a murine asthma model sensitized by intranasal administration of house dust mite extracts. *Allergol Int*. 2017 Jan;66(1):89-96. 査読有.
渡部聡 (他 15 名 2 番目) Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors. *BMC Cancer*. 2016 Mar 15;16(1):222. 査読有.
渡部聡 (他 19 名 2 番目) Critical roles of chemo-resistant effector and regulatory T cells in antitumor immunity after lymphodepleting chemotherapy. *J Immunol*. 2015; 195: 726-35. 査読有.

[学会発表](計 4 件)

渡部聡 (他 17 名 2 番目) Critical roles of chemo-resistant effector and regulatory T cells in antitumor immunity after cytotoxic therapy. *American association of cancer*

research、2015年4月20日、フィラデルフィア(USA)。

渡部聡(他14名2番目) Programmed death receptor-1/programmed death receptor ligand-1 blockade improves priming of antitumor effector T cells after cytotoxic therapies. American association of cancer research、2016年4月18日、ニューオーリンズ(USA)。
渡部聡(他8名2番目) PD-1 blockade enhances priming of effector T cells during homeostatic proliferation after cytotoxic therapy. 日本癌学会、2016年10月7日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)。

渡部聡(他14名2番目) Lymphodepletion induces T cell homeostatic proliferation and augments antitumor effects of PD-1/PD-L1 blockade therapy. American association of cancer research、2017年4月5日、ワシントン(USA)。

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 聡 (WATANABE, SATOSHI)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：50529740

(2) 研究分担者

中田 光 (NAKATA, KO)
新潟大学・医歯学総合病院・教授
研究者番号：80207802

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()