

令和元年5月31日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10143

研究課題名(和文) 腫瘍随伴性マクロファージをターゲットとした悪性黒色腫新規免疫療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel immune therapy for melanoma by targeting tumor associated macrophages

研究代表者

藤村 卓 (Fujimura, Taku)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：50396496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：当該研究は、皮膚悪性腫瘍における腫瘍随伴性マクロファージの役割を探索する研究であり研究期間中に論文責任者として国際誌に15本研究論文を掲載した。中でもこの研究で発見した現象は、実臨床で使用を目指した臨床研究であるインターフェロンベータを用いた抗PD1抗体強化療法の開発に発展した。さらに、本研究課題の研究中に発見した、活性化した腫瘍随伴性マクロファージが産生するsCD163およびCXCL5は、抗PD1抗体使用患者において、治療効果の予測や副作用発症の予測に使用可能であることが明らかとなり、現在、別途行っている抗PD1抗体の治療効果判定の体外診断薬の開発における理論的根拠となる基礎データとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該研究により、ほとんど全ての皮膚悪性腫瘍において、CD163陽性腫瘍随伴性マクロファージが腫瘍間質に存在することが明らかとなった。さらに、悪性黒色腫においては、この腫瘍随伴性マクロファージ由来であるsCD163が健常人に比べて有意に上昇していること、悪性黒色腫においては抗PD1抗体の使用前後に変動し、この変動により抗PD1抗体の治療効果を予想できることが推測される基礎データを取ることができた。これらの基礎データをもとにして、臨床研究を行い、現在、国際特許1件と特願2件を確保した。今後、本データは免疫チェックポイント阻害薬の効果予測のバイオマーカーを決定するに当たり、重要なデータとなりうる。

研究成果の概要(英文)：We have developed several novel systems for tumor immunology fields, especially in the areas of tumor associated macrophages. During this period, we have published 15 research studies about tumor associated macrophages. Among them, we have determined safety dose of IFN-beta in combination with anti-PD1 antibodies, which is based on the logics of tumor associated macrophages. Moreover, we also found the release of sCD163 and CXCL5 from tumor associated macrophages, which could be the biomarker for the prediction of the efficacy of anti-PD1 antibodies for the treatment of advanced, unresectable melanoma patients. Furthermore, we found that these biomarkers are also useful for the prediction of immune related adverse events in patients with melanoma who treated with anti-PD1 antibodies. According to these results, today, we have set up a clinical research for the development of optimal immune therapy using anti-PD1 antibody.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：悪性黒色腫 免疫療法 腫瘍随伴性マクロファージ 皮膚悪性腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍随伴性マクロファージをターゲットとした悪性黒色腫新規免疫療法の開発

2. 研究の目的

本研究は腫瘍随伴マクロファージをターゲットとした新規悪性黒色腫治療法の開発を目的として、マウスと人の細胞を用いて研究を行った。

3. 研究の方法

B16F10 黒色腫由来マクロファージおよびヒト単球由来 M2 マクロファージを用いて、各種薬剤に対する反応性および活性化に伴う産生物質を検証した。

治療効果は主に B16F10 melanoma の in vivo モデルを用いた。

ヒト臨床検体は主に治療後の病理組織および治療前後の患者血清を用いて各種アッセイを行った。

4. 研究成果

本研究は、皮膚悪性腫瘍における腫瘍随伴性マクロファージの役割を探索する研究であり、研究期間中に論文責任者として、国際誌に 15 本研究論文を掲載した。中でも、この研究で発見した現象は、実臨床で使用を目指した臨床研究であるインターフェロンベータを用いた抗 PD1 抗体強化療法の開発に発展した。さらに、本研究課題の研究中に発見した、活性化した腫瘍随伴性マクロファージが産生する sCD163 および CXCL5 は、抗 PD1 抗体使用患者において、治療効果の予測や副作用発症の予測に使用可能であることが明らかとなり、現在、別途行っている抗 PD1 抗体の治療効果判定の体外診断薬の開発における理論的根拠となる基礎データとなった。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 15 件)

1. [Fujimura T](#), et al. Association of baseline serum levels of CXCL5 with the efficacy of nivolumab in advanced melanoma. *Front Med* 2019; 6: 86.
2. Okabe T, [Fujimura T](#), et al. First-in-human clinical study of novel technique to diagnose malignant melanoma via thermal conductivity measurements. *Sci Rep* 2019; 9: 3853.
3. [Fujimura T](#), et al. BRAF kinase inhibitors for the treatment of melanoma: developments from early stage animal studies to phase II clinical trials. *Exp Opin Invest Drugs* 2019; 28: 143-148.
4. [Fujimura T](#), et al. Serum level of soluble CD163 may be a predictive marker of the effectiveness of nivolumab in patients with advanced cutaneous melanoma. *Front Oncol* 2018, 8: 530.
5. Tanita K, [Fujimura T](#), et al. Minocycline decreases Th2 chemokines from M2 macrophages: possible mechanisms for the suppression of bullous pemphigoid by traditional bullous disease drugs. *Exp Dermatol* 2018; 27(11):1268-1272.
6. Okabe T, [Fujimura T](#), Okajima J, Aiba S, Maruyama S. Non-invasive Measurement of Effective Thermal Conductivity of Human Skin with a Guard-heated Thermistor Probe. *Int J Heat Mass Trans* 2018; 126: 625-635.
7. [Fujimura T](#), et al. Serum soluble CD163 and CXCL5 could be predictive markers for immune related adverse event in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *Oncotarget* 2018; 9: 15542-15551.
8. [Fujimura T](#), et al. Tumor-associated macrophages: Therapeutic targets for skin cancer. *Front Oncol*

2018; 8: 3.

9. Fujimura T, et al. Cytotoxic anti-melanoma drugs suppress the activation of M2 macrophages. *Exp Dermatol* 2018; 27: 64-70.
10. Kabayashi Y, Fujimura T, et al. The expression of matrix metalloproteinases in receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)-expressing apocrine-origin cancer. *Anticancer Research* 2017; 38 (1) 113-120.
11. Furudate S, Fujimura T, et al. Immunomodulatory effect of imiquimod through CCL22 produced by tumor-associated macrophages in B16F10 melanomas. *Anticancer Res* 2017; 37: 3461-3471. IF: 1.895
12. Fujimura T, et al. Phase I study of nivolumab combined with IFN- $\alpha$  for patients with advanced melanoma. *Oncotarget* 2017; 8: 71181-71187.
13. Fujimura T, et al. Possible mechanisms of the crosstalk between Langerhans cells and regulatory T cells in extramammary Paget's disease by receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)/ RANK pathways. *Brit J Dermatol* 2017; 176: 387-394.
14. Fujimura T, et al. A possible interaction between periostin and CD163+ skin-resident macrophages in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2016; 26: 1193-1198.
15. Furudate S, Fujimura T, et al. Tumor-associated M2 macrophages in mycosis fungoides acquired immunomodulatory function by interferon alpha and interferon gamma. *J Dermatol Sci* 2016; 83: 182-189.

(学会発表)(計 20 件)

1. 藤村卓、他：非侵襲熱物性計測による皮膚腫瘍の鑑別機器の開発：第 34 回日本臨床皮膚科学会総会、2018 年 4 月
2. 武田佳奈、藤村卓、他：乳癌術後放射線療法後に生じた胸部血管肉腫の 1 例：第 34 回日本臨床皮膚科学会総会、2018 年 4 月
3. 佐藤遥太、藤村卓、他：東北大学皮膚科における皮膚 T 細胞リンパ腫に対するベキサロテン使用経験：第 34 回日本臨床皮膚科学会総会、2018 年 4 月
4. 藤村卓、他：ニボルマブに伴う免疫関連副作用予測システムの開発：第 117 回日本皮膚科学会総会、2018 年 5 月
5. 佐藤遥太、藤村卓、他：非侵襲熱物性計測による皮膚腫瘍の鑑別機器の開発：第 117 回日本皮膚科学会総会、2018 年 5 月
6. 谷田佳世、藤村卓、他：ダブラフェニブ、トラメチニブ療法により Vogt-小柳原田型ぶどう膜炎を呈した根治切除不能悪性黒色腫の 2 例：第 117 回日本皮膚科学会総会、2018 年 5 月
7. 武田佳奈、藤村卓、他：ニボルマブ使用後に全身性白斑を呈した進行期肺がんの一例：第 117 回日本皮膚科学会総会、2018 年 5 月
8. 藤村卓：進化し続ける悪性黒色腫の治療：理想的免疫療法をめざして：第 34 回日本皮膚科学会悪性腫瘍学会、2018 年 7 月
9. 佐藤遥太、藤村卓、他：ニボルマブ後にダブラフェニブ・トラメチニブ療法を使用した 4 例(遥太)：第 34 回日本皮膚科学会悪性腫瘍学会、2018 年 7 月
10. 谷田佳世、藤村卓、他：東北大学におけるポテリジオを投与した菌状息肉腫の 3 例(3 例)(谷田)：第 34 回日本皮膚科学会悪性腫瘍学会、2018 年 7 月
11. 大内謙太郎、藤村卓、他：イピリムマブ、イミキモド併用療法が著効を示した悪性黒色腫多発 in-transit 転移の 1 例：第 34 回日本皮膚科学会悪性腫瘍学会、2018 年 7 月
12. 神林由美、藤村卓、他：大腸癌を合併した浸潤性乳房外パジェット病の 1 例：第 34 回日本皮膚科学会悪性腫瘍学会、2018 年 7 月
13. 藤村卓、他：エリ布林・メシル酸塩を使用したタキサン系抗癌剤抵抗性皮膚血管肉腫の 3 例：第 82 回皮膚科学会東部支部大会、2018 年 10 月
14. 小野寺真由子、藤村卓、他：ニボルマブにより多発ケラトアカントーマを発症した咽頭癌の 1 例：第 82 回皮膚科学会東部支部大会、2018 年 10 月
15. Fujisawa Y, Yoshino K, Fujimura T, et al. The efficacy of eribulin methylate for patients with paclitaxel-resistant cutaneous angiosarcoma: interim result of multi-center, prospective

observational study. ESMO congress 2018.

16. 藤村卓：皮膚 T 細胞性リンパ腫治療におけるベキサロテンの役割：第 70 回皮膚科学会西部支部大会、2018 年 11 月
17. 天貝諒、藤村卓：イピリムマブ・低線量放射線療法が有効であった抗 PD1 抗体抵抗性根治切除不能悪性黒色腫の 2 例：第 70 回皮膚科学会西部支部大会、2018 年 11 月
18. Fujimura T, et al. Safety dose and prediction of immune-related adverse event of nivolumab combined with IFN-beta in patients with advanced melanoma. 48<sup>th</sup> ESDR annual meeting.
19. Tanita K, Fujimura T, et al. Immunomodulatory effects of bexarotene on tumor-associated macrophages in patients with mycosis fungoides. 48<sup>th</sup> ESDR annual meeting.
20. Fujimura T, et al. Phase I study of the nivolumab combined with IFN-beta in patients with advanced melanoma. 76<sup>th</sup> ESDR annual meeting.

〔図書〕(計 1 件)

1. Fujimura T, Enk AH. Myeloid derived suppressor cells. Immunology of the skin. 2016; 179-192.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2 件)

名称:免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測方法

発明者:藤村卓

権利者:藤村卓、東北大学

種類:特願

番号:2018-215880

出願年:2018 年

国内外の別: 国内

名称:血中ケモカインを用いた免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測

発明者:藤村卓

権利者:藤村卓、東北大学

種類:特願

番号:2019-082206

出願年:2019 年

国内外の別: 国内

○取得状況(計 1 件)

名称:Method of predicting immune-related adverse event in use of immune checkpoint inhibitor

発明者:藤村卓

権利者:藤村卓、東北大学

種類:PCT

番号:USA application number: 16314474

取得年:2019

国内外の別:海外

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:神林 由美

ローマ字氏名:Kambayashi Yumi

所属研究機関名:東北大学医学系研究科

部局名:皮膚科学分野

職名:助教

研究者番号(8 桁):50755303

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。