

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09953

研究課題名（和文）抗腫瘍免疫回避を含む白血病治療抵抗性モデルの構築と機序の解明

研究課題名（英文）Resistant mechanisms and models by evading anti-leukemia immunity

研究代表者

南陽介（Minami, Yosuke）

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・科長

研究者番号：60513752

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：急性骨髄性白血病（Acute Myeloid Leukemia; AML）において、残存白血病細胞の抗腫瘍免疫回避を含めた詳細な機序について、遺伝子発現プロファイルを用いた網羅的解析や表面マーカー解析等を行った。より正確な制御性T細胞の解析系を用いて、検討施行した。多染色フローサイトメトリーを用いた免疫解析パネルを作成し、骨髄と末梢血における制御性T細胞のプロファイルの違いについて注目し解析を行ったが、著明な変化は認められなかった。

また、PD-1抗体（ニボルマブ）投与前後の免疫プロファイルについても検討し、新たな効果/抵抗性のマーカーについても検討を行い継続している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性骨髄性白血病（Acute Myeloid Leukemia; AML）において、再発率の高さが臨床上的の問題点であり、治療後の残存と耐性機序の解明が求められている。

PD-1抗体（ニボルマブ）の新たな効果/抵抗性のマーカーについて明らかにすることは、新たな治療法の進歩につながる。

研究成果の概要（英文）：Using cells derived from patients with Acute Myeloid Leukemia; AML, we examined Treg cells and immune effects on leukemia by FCM and NGS assays.

Tumor cells use immune-checkpoint pathways to evade the host immune system and suppress immune cell function. These cells express programmed cell-death protein 1 ligand 1 (PD-L1)/PD-L2, which bind to the programmed cell-death protein 1 (PD-1) present on cytotoxic T cells, trigger inhibitory signaling, and reduce cytotoxicity and T-cell exhaustion. Immune-checkpoint blockade can inhibit this signal and may serve as an effective therapeutic strategy in patients with solid tumors. Several trials have been conducted on immune-checkpoint inhibitor therapy in patients with leukemia. We examine the biomarker during PD-1 antibody therapy.

研究分野：白血病分子標的療法

キーワード：白血病 分子標的療法 抗腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia; AML) に対する治療において、従来の抗がん剤治療により一度は寛解に至るものの再発率が高いことが課題とされている。加えて、造血幹細胞移植など治療強度の高い治療選択が困難な高齢者 AML の予後は、依然として極めて不良である。白血病の耐性・残存を克服し得る新たな分子標的療法として、薬剤の耐性・残存につながる特性そのもの (静止状態の維持、ニッシェによる保護、活性酸素による酸化ストレスなどに対するラジカルスカベンジャー産生やアルデヒドログナーゼなど解毒酵素の活性上昇、薬剤排出活性の上昇など) を持ち合わせていることが示されつつある白血病幹細胞 (leukemia stem cells; LSC) 様細胞を標的とした治療への期待が高まっている。これらの特性を共有する細胞群に対する有効な治療法が、近年画期的な治療法が見出されていない再発・難治性 AML に対する突破口となることが期待される。また、残存白血病細胞が抗腫瘍免疫を回避している可能性については、示唆されるに留まり、詳細な機序については明らかにされていない。菊繁、赤司らによって、AML 幹細胞に対する選択的発現を見出された TIM-3 は、モノクローナル抗体を用いた AML 免疫不全マウスモデルなどにおいて優れた効果が認められ、LSC 様細胞の治療標的として有望視されている (Kikushige Y, *et al. Cell Stem Cell*, 2010, 2015)。TIM-3 は、腫瘍浸潤性リンパ球や制御性 T 細胞において、免疫チェックポイント分子として機能する PD-1 と重複発現していることも示されつつあり、その抗腫瘍免疫回避に関わる側面について検討を進めることは、意義深いと考えられる。

2. 研究の目的

AML において、再発率の高さが臨床上の問題点であり、治療後の残存と耐性機序の解明が求められている。細胞株やプライマリー細胞を、骨髄ストローマ細胞共培養や次世代免疫不全マウスへ移植・継代する系を用い、抗がん剤や分子標的薬剤に対するより妥当な治療抵抗性モデルの開発を継続する。残存白血病細胞の抗腫瘍免疫回避を含めた詳細な機序について、遺伝子発現プロファイルを用いた網羅的解析や表面マーカー解析等を行う。治療抵抗性モデルを用い、薬剤スクリーニング系から得られた新規分子標的薬候補や免疫チェックポイント阻害薬を含む治療抵抗性克服療法に対する基礎的な基盤を創出する。

3. 研究の方法

AML において、残存白血病細胞の抗腫瘍免疫回避を含めた詳細な機序について、遺伝

子発現プロファイルを用いた網羅的解析や表面マーカー解析等を行った。より正確な制御性 T 細胞の解析系について施行した。

TIM-3やPD-1/PD-L1など、腫瘍浸潤性リンパ球・腫瘍関連マクロファージ・制御性T細胞分画に特異的な発現が報告および示唆されている表面マーカーの発現パターンについて網羅的な解析を行った。そのなかで、アザシチジン治療経過中において、制御性T細胞分画の抑制が認められた。現在、更なる検体の解析を進めている。そこから更に、免疫チェックポイント阻害薬などの効果を評価するとともに、治療反応性に伴うバイオマーカーの検討をGSEAなど含め並行して進める準備を開始している。

4 . 研究成果

多染色フローサイトメトリーを用いた免疫解析パネルを作成し、骨髄と末梢血における制御性 T 細胞のプロファイルの違いについて注目し解析を行ったが、著明な変化は認められなかった。

また、PD-1 抗体 (ニボルマブ) 投与前後の免疫プロファイルについても検討し、新たな効果/抵抗性のマーカーについても検討を行い継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Terao Toshiki, Minami Yosuke	4. 巻 8
2. 論文標題 Targeting Hedgehog (Hh) Pathway for the Acute Myeloid Leukemia Treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 312~312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8040312	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shinohara Haruka, Sugito Nobuhiko, Kuranaga Yuki, Heishima Kazuki, Minami Yosuke, Naoe Tomoki, Akao Yukihiro	4. 巻 110
2. 論文標題 Potent antiproliferative effect of fatty acid derivative AIC 47 on leukemic mice harboring BCR ABL mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 751~760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13913	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Minami Yosuke	4. 巻 108
2. 論文標題 Guest editorial: chronic myeloid leukemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 353~354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2521-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inoue Ai, Kobayashi Chiharu I., Shinohara Haruka, Miyamoto Kenichi, Yamauchi Nobuhiko, Yuda Junichiro, Akao Yukihiro, Minami Yosuke	4. 巻 108
2. 論文標題 Chronic myeloid leukemia stem cells and molecular target therapies for overcoming resistance and disease persistence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 365~370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2519-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Masaya, Imagawa Jun, Yosuke Minami, et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia	6. 最初と最後の頁 353 ~ 360.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2018.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔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
---------------------------	-----------------------	----