

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32666
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2022
課題番号：19K07783
研究課題名（和文）バイオマーカーとしてのT細胞免疫機能評価システムの構築

研究課題名（英文）Biomarkers for T-cell immune response

研究代表者
岩井 佳子（Iwai, Yoshiko）
日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：90362467
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）：可溶性PD-L1のPD-1結合能に着目して、非小細胞肺癌患者および胃癌患者の血液検体中のPD-L1濃度を測定し、がんの予後、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果および副作用予測における有用性について検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究により、がんの予後および免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測に有用な新しい患者層別化マーカーの発見に至り、現在、論文発表および知的財産権取得に向けて準備を進めている。

研究成果の概要（英文）：Although immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized cancer treatment, only a small subset of patients experience clinical benefits with ICIs. This is because antitumor immune responses vary considerably among individuals and there is currently no good indicator to assess anti-tumor immunity in cancer patients. In this study, we measured the level of soluble PD-L1 in the blood of patients with gastric cancer and non-small cell lung cancer.

研究分野：免疫学

キーワード：がん免疫療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PD-1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤の登場は、がん治療のパラダイムシフトを起こした。申請者は京都大学の本庶佑教授研究室で抗 PD-1 抗体ニボルマブ(商品名オプジーボ)の原型となる抗ヒト PD-1 抗体を作製し、動物モデルでがんや感染症に対する PD-1 抗体の有効性を示した。この基礎医学研究を基盤として、完全ヒト型 PD-1 抗体が開発され、免疫療法はがん治療の第 4 の柱となっている。

これまでの抗がん剤はがん細胞を標的として、直接がん細胞を殺すのに対して、PD-1 抗体はリンパ球を標的として、人の免疫力を高めてがんを治す。このため、従来の抗がん剤はがんが突然変異を起こすとすぐに効かなくなるが、PD-1 抗体はがんが突然変異を起こしても効果が長期間続く。さらに従来の分子標的薬は、ある特定のがんにしか効かないが、PD-1 抗体はさまざまな種類のがんに適応が可能である。PD-1 抗体は、悪性黒色腫に続いて非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、胃癌などで承認され、今後さらにその適応は拡大されつつある。このようにがん治療に革命をもたらしたが、PD-1 抗体の問題点としては、医療費が高く(年間 1000 万円以上)、約 8 割の人には効果がないことがあげられ、有効例を見分けるバイオマーカーの確立が急務となっている。

PD-1 は T 細胞に発現する免疫抑制受容体で、リガンドの PD-L1 と結合すると T 細胞活性化を抑制する。PD-L1 は膜貫通タンパク質で、がん細胞などさまざまな細胞に発現する。膜型 PD-L1(mPD-L1)は複数の機構により、血液中に可溶性 PD-L1(sPD-L1)が分泌される。これまでの研究で、申請者は、可溶性 PD-L1 の中には PD-1 結合能があるものとなないものがあることを発見し、前者を bsPD-L1 (sPD-L1 with PD-1 binding capacity) と名づけた(2018 年 Immunol Lett)。さらに、申請者は、bsPD-L1 を特異的に検出できる新規 ELISA システムを開発した(特許出願済み)。

2. 研究の目的

本研究では、がんをはじめとする T 細胞免疫関連疾患の患者血液検体を用いて bsPD-L1 の測定を行い、疾患の予後、治療効果、副作用予測における有用性について検討を行う。また bsPD-L1 を指標とする T 細胞免疫機能評価システムを改良する。さらに bsPD-L1 の生理的役割を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

がんをはじめとする T 細胞免疫関連疾患の患者血液検体を用いて bsPD-L1 の測定を行い、疾患の予後、治療効果、副作用予測における有用性について検討を行う。研究対象としては 非小細胞肺癌患者血液検体(免疫チェックポイント阻害剤投与前および投与後)、胃癌患者血液検体(術前血液検体および手術切除標本)、肝臓移植患者血液検体(移植前および移植後)を計

画し、これらの患者検体の収集および臨床情報を収集した。 についてはコロナ禍も影響して十分な検体を収集することができなかった。

血液検体については、開発した ELISA システムを用いて、血中 bsPD-L1 の濃度を測定する。あわせて、免疫機能に関連するサイトカインや炎症マーカーについても測定を行う。手術切除標本については、腫瘍組織中における PD-L1 発現を、抗 PD-L1 抗体を用いた免疫組織染色により調べる。また HE 染色により、腫瘍組織中の免疫細胞の浸潤を調べる。免疫細胞の浸潤がみられた場合には、抗 CD3 抗体や抗 CD19 抗体等を用いた免疫組織染色により、免疫細胞の種類を同定した。

以上の測定結果と臨床データを組み合わせて横断的に観察研究を行い、がんの予後と bsPD-L1 値との関連、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果および副作用と bsPD-L1 値との関連、移植拒絶応答と bsPD-L1 値との関連について検討した。

4 . 研究成果

非小細胞肺癌については、72 症例の血液検体（免疫チェックポイント阻害剤投与前および投与後）を収集し、血中 bsPD-L1 の測定および臨床データについて解析を進めている。胃癌については、117 症例の術前血液検体および手術切除標本を収集し、血中 bsPD-L1 の測定、腫瘍組織中における PD-L1 発現、および臨床データについて解析を進めている。肝臓移植については 10 症例の血液検体(術前、術後 7 日および 14 日)を収集し、血中 bsPD-L1 の測定および臨床データについて解析を進めている。

本研究によりがんの予後および免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する患者層別化マーカーの発見に至り、現在、論文発表および特許出願に向けて準備を進めている。さらに上記結果について検証を行うため、症例数を増やして前向き観察研究を計画している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩井佳子
2. 発表標題 がん免疫療法：T細胞免疫応答の制御と最近の進歩
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤文彦、黒田聖子、岩井佳子
2. 発表標題 糖およびアミノ酸代謝によるPD-1の糖鎖修飾およびリガンド結合能の制御
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩井 佳子
2. 発表標題 がん免疫療法の分類と作用機序
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会（第26回教育セミナー）（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------