

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06135・19K21250

研究課題名(和文)がん免疫チェックポイント阻害剤の新しいバイオマーカー

研究課題名(英文)Novel biomarkers for the immune checkpoint inhibitors for cancer

研究代表者

小林 弘一 (Kobayashi, Koichi)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：60817162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：現在のところ免疫チェックポイント阻害剤の効果は患者の一部に限られており、その有効性を事前に予測する事は現時点では極めて難しい。本研究において我々が最近発見した主要組織適合遺伝子複合体(MHC) class I発現の主要制御因子であるNLRC5の活性が免疫チェックポイント阻害剤の効果に必須である事を検証した。免疫チェックポイント阻害剤治療(anti-CTLA、anti-PD1)にて効果が認められた患者群とそのコントロール群において、NLRC5の発現に統計的に有意な差が得られた。これらの結果は、NLRC5が免疫チェックポイント阻害剤治療の有用なバイオマーカーとなりうる事を示す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、NLRC5の発現が免疫チェックポイント阻害剤の効果に必要なかを検証するために、ヒト癌患者サンプルおよび動物モデルを用いて実験解析し、免疫チェックポイント阻害剤の効果予測のための新たなバイオマーカーを開発することが目的であった。研究の結果、NLRC5の発現度およびDNAメチル化が癌患者生存予測のためのバイオマーカーとして有用であることが分かり、今後の癌患者治療において極めて重要な発見になったことが示された。

研究成果の概要(英文)：We recently found that NLRC5/MHC class I transactivator (CITA) is a mastery transcriptional coactivator of MHC class I genes as well as genes involved in the MHC-I dependent antigen presentation pathway. Moreover, we discovered that NLRC5-mediated MHC class I transactivation pathway constitutes a major mechanism for immune evasion in multiple cancers and NLRC5 expression was significantly associated with activation of CD8 cytotoxic T cells and patient survival in melanoma and other cancers. In this proposal, we analyzed the effectiveness of NLRC5 as a prognostic and predictive biomarker in melanoma. We have analyzed the melanoma patient cohort who received anti-CTLA4 therapy or anti-PD1 therapy. Our data showed that the expression level is associated with the response to checkpoint blocking therapies. This study suggests that NLRC5 expression would be an useful biomarker to determine the appropriate therapy for the cancer patients.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 NLRC5 MHC class I バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

MHC class I 分子の転写メカニズムは長きに渡って不明であった。最近の我々のグループによる NLRC5 / CITA の機能の発見は、MHC class I 分子経路への理解を大きく変えるものであり、我々のグループは当分野をリードしてきている。我々は NLRC5 が MHC class I の主要転写制御因子であることを見出した。さらに、NLRC5 の NTP 分解活性がその機能および核内移行に必要であること、他の転写因子と共に活性転写因子複合体をプロモーター上で形成することにより、MHC class I および MHC-I 抗原提示経路の主要分子群の発現を誘導することを発見した。これらの発見は他のグループにより追試され、in vivo での NLRC5 の機能は我々および他グループによる NLRC5 欠損マウスを用いた個別の研究にて確認されてきている。また、我々は NLRC5 の発現、機能異常が癌の免疫逃避メカニズムであることを初めて見出し、癌免疫でもこの分野をリードしてきている。チェックポイント阻害剤の効果予測バイオマーカーとしては PD-1/PDL-1 の発現、ネオ抗原量、TCR シークエンス等が提唱されてきているが、信頼度は低く、最近のチェックポイント阻害剤投与患者数の著しい増加を考えると新しいバイオマーカーの開発は必須である。

2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害剤の登場は、癌の治療を取り巻く状況を一変させた。新しい免疫チェックポイント阻害剤が試される予定もある上に、さらに多くの癌腫へと、その適応が拡大されつつある。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤の効果は患者の一部に限られており、その有効性を事前に予測する事は現時点では極めて難しい。本研究は我々が最近発見した主要組織適合遺伝子複合体(MHC) class I 発現の主要制御因子である NLRC5 の活性が免疫チェックポイント阻害剤の効果に必須である事を検証する事が目的である。これらの研究から免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測するための新たなバイオマーカーが開発されることが期待され、癌患者を治療開始前に分子生物学的診断し、チェックポイント阻害剤適応患者をよりの確に選択することが可能になりうる。

3. 研究の方法

免疫チェックポイント阻害剤による悪性黒色腫の治療を受けた患者のサンプル、RNAseq データおよび臨床データを用いて、NLRC5 の発現レベルとメチル化レベルが免疫チェックポイント阻害剤の治療効果と相関するかを検証した。患者群は、CR (complete response)、PR (partial response)、SD (stable disease with overall survival greater than 1 year)に分類された。ロジスティック回帰分析と機械学習アルゴリズムを用いて予測モデルを構築し、ROC カーブ解析を行い、予測特異性、予測感受性、カットオフ値、AUC (Area under curve)値を求め、Mann-Whitney (one tailed)テストを用いて NLRC5 発現レベルと治療応答との関係を検証した。

4. 研究成果

データ解析可能なコホートの一部を用いて、免疫チェックポイント阻害剤治療(anti-CTLA)にて効果が認められた患者群(n=14)とそのコントロール群において、NLRC5 の発現に差が認められるかを検討した。効果が認められた患者群では NLRC5 遺伝子の高発現が統計的に有意に(p=0.033)認められた。NLRC5 の制御遺伝子である MHC class I 遺伝子(HLA-B)でも高発現が統計的に有意に(p=0.042)認められた。これらの結果は NLRC5 遺伝子の発現レベルがチェックポイント阻害剤効果と相関する可能性を示している。同様な結果が、anti-PD1 治療の患者群

においても認めることができた。これらの結果は、の発現レベルが免疫チェックポイント阻害剤治療の効果を予測する上で有用なバイオマーカーとなりうる事を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Vijayan Saptha, Sidiq Tabasum, Yousuf Suhail, van den Elsen Peter J., Kobayashi Koichi S.	4. 巻 71
2. 論文標題 Class I transactivator, NLRC5: a central player in the MHC class I pathway and cancer immune surveillance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunogenetics	6. 最初と最後の頁 273 ~ 282
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00251-019-01106-z	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 該当する

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