

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07360

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を規定する分子機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanisms that define therapeutic responsiveness to immune checkpoint inhibitors

研究代表者

雨宮 貴洋（Amemiya, Takahiro）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20778617

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は最近、Lewis lung carcinoma (LLC)の増殖に伴って変化するタンパク質として見出されたIL1RAPが免疫チェックポイント阻害剤の治療応答性と相関することを示した。本研究では、免疫チェックポイント阻害剤投与患者を対象として臨床研究を実施し、IL-1シグナル伝達経路分子が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関与していることを示した。また、LLCにおいて発現が増加しているアドレノメジュリンにより、IL1RAPの発現が低下することを見出した。引き続き、分子メカニズムを特定するための検討を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤の開発により、複数のがん種において治療成績は大きく向上してきているが、治療応答性の良好な群と不良な群に分かれることが問題となっており、その解明が急務である。本研究によって、IL-1シグナル伝達経路分子が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関与している可能性が示された。今後、その作用メカニズムを明らかにすることで、治療成績の向上に繋がる可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：We recently identified IL1RAP, a protein found to be altered during Lewis lung carcinoma (LLC) growth, correlates with therapeutic responsiveness to immune checkpoint inhibitors. We conducted a clinical study in patients treated with immune checkpoint inhibitors and demonstrated that IL-1 signaling pathway molecules are involved in therapeutic responsiveness to immune checkpoint inhibitors in this study. In addition, we found that adrenomedullin, whose expression is increased in LLC, decreased the expression of IL1RAP. Further continued studies will be conducted to identify molecular mechanisms.

研究分野：医療薬学

キーワード：がん 免疫チェックポイント阻害剤 治療応答性 個別化医療

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、免疫チェックポイント阻害剤の開発によって、複数のがん種において治療成績は大きく改善するようになった。しかしながら、治療応答性の良好な患者群と不良な群に分かれることが問題となっており、抗がん薬物療法の治療成績をさらに向上させるためには、免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を規定する分子機構を解明することが急務である。

現在、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の評価に関しては、腫瘍組織の評価のみに基づく層別化が主流であり、患者の免疫系に関する評価は十分に行われていない現状がある。例えば、がん細胞に PD-L1 が高発現するケースでは、腫瘍組織の PD-L1 ステータスに基づく患者層別化が試みられており、例えば非小細胞肺癌において PD-L1 ステータスが 50%以上の患者に対して化学療法剤にペンブロリズマブを加えると、全生存期間、無増悪生存期間共に延長するが、奏効率は 47.6% (L.Gandhi et al, NEJM 2018) で、腫瘍の PD-L1 高発現が治療の決定要因とはならない。また、がん抗原の生成に関わると考えられる腫瘍組織における体細胞変異数が多い患者では、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が高くなるという報告も出てきている (NA Rizvi et al, Science 2015) が、全ゲノム解析の臨床現場への実装はハードルが高いことに加え、このような判定指標を用いてもなお、奏効率は約 6 割にとどまり、腫瘍組織を解析するのみでは治療応答性を評価するには不十分な現状がある。

2. 研究の目的

本研究では、上記背景に基づき、患者の免疫応答の側面も考慮に入れて免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を規定する分子機構を明らかにすることを目標とした。

3. 研究の方法

実験に使用する C57BL/6 マウスは、日本 SLC より購入し、最低 7 日間馴化後、7 週齢にて実験に使用した。抗 PD-1 抗体に対する治療応答性が低い癌として知られている Lewis lung carcinoma (LLC), MC-38 および B16F10 を用いて免疫応答性評価マウスモデルを作製し、回収した血清について ELISA を用いて解析を行った。次に、免疫チェックポイント阻害剤投与患者の血清を収集し、治療応答の良好な群と不良な群に分類し、IL-1 シグナル伝達経路分子の測定を行った。また、Hepa 1-6 細胞に対してアドレノメジュリンを添加後に RNA を抽出し RT-PCR を行った。

4. 研究成果

(1) 担癌マウスにおける血清中 IL-1R2 の変化

これまでに、抗 PD-1 抗体に対する治療応答性が LLC と比較して高い癌として知られている MC38 や LLC と同様に治療応答性が低い B16F10 を用いて、担癌マウスを作製し、血清中 IL1RAP の定量を行った。その結果、IL1RAP は抗 PD-1 抗体に対する治療応答性が高い MC38 と比較して、治療応答性が悪い LLC および B16F10 において大きく変動していた。そこで、IL-1RAP と機能的に関連の深い IL-1R2 について、同様の解析を行った結果、抗 PD-1 抗体に対する治療応答性が高い MC38 と比較して、治療応答性が悪い LLC および B16F10 において大きく変動していた。従って、IL-1 シグナル伝達経

路分子が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関与している可能性が考えられた。

(2) IL-1 シグナル伝達経路分子の発現変動は、免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性と相関する

免疫チェックポイント阻害剤投与患者において、IL-1 シグナル伝達経路分子と治療応答性との相関を明らかにするため、臨床研究を実施した。肺癌又は腎癌の進行あるいは再発に対する標準治療として、免疫チェックポイント阻害剤を投与した患者 50 名を対象に、患者の血清を治療開始直前から治療終了時まで定期的に収集し、治療応答の良好な群と不良な群に分類し、IL-1 シグナル伝達経路分子の測定を行った。その結果、IL1RAP, IL-1R1 および IL-1R2 が治療不応群と比較して、治療応答性の良好な群において治療開始前から有意に高く、治療抵抗性を示す段階で低下することが明らかとなった。また、IL-1 β が治療不応群と比較して、治療応答性の良好な群において治療開始前から有意に低く、治療抵抗性を示す段階で上昇することが明らかとなった。さらに、本研究のバリデーションを行うため、免疫チェックポイント阻害剤を投与した患者 20 名を対象に臨床研究を行った結果、上述と同様の結果が得られた。これらの結果から、IL-1 シグナル伝達経路分子が免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性に関与していることが示された。

(3) IL-1 シグナル伝達経路分子の発現変動に寄与する因子の検討

IL-1 シグナル伝達経路分子の発現変動に寄与する因子を検討するため、LLC と MC38 の遺伝子発現量の比較を行った。その結果、LLC においてアドレノメジュリンの発現が増加していることが明らかとなった。そこで、Hepa 1-6 細胞に対してアドレノメジュリンを添加後に RNA を抽出し RT-PCR により IL1RAP isoform 2 mRNA を定量した結果、有意に低下することが明らかとなった。以上の結果より、アドレノメジュリンが IL-1 シグナル伝達の調節に関与している可能性が考えられた。現在はアデノウィルスを用いてアドレノメジュリンの遺伝子発現を抑制した Hepa 1-6 細胞を作製し、IL-1 シグナル伝達経路分子の発現変動の検討を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 BIOMARKER FOR PREDICTING RESPONSE TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR	発明者 雨宮貴洋、本間雅、 苅谷嘉顕、鈴木洋史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/031229	出願年 2024年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------