

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08785

研究課題名（和文）免疫老化スコア化システムを用いた食道癌薬物療法の有効性予測

研究課題名（英文）Predicting the Efficacy of Esophageal Cancer Drug Therapy Using the Immune Aging Scoring System

研究代表者

吉村 清（Yoshimura, Kiyoshi）

昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・教授

研究者番号：30346564

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：急速に高齢化するがん患者に対して薬物療法の年齢の制限・限界が、暦年齢とパフォーマンスステータスなどで評価されているが、客観的に評価できる指標が必要ではないかと考え免疫老化に注目した。免疫老化をT細胞における免疫老化と免疫状態に影響を与える腸内細菌を年齢層ごとに検索し免疫老化が副作用と有効性のバランスを客観的に評価できるかを検索する。解析に少数例かつ多因子を正確に評価する方法とし機械学習と一個抜き交差検証を併用する。本研究では高齢化する切除不能食道がん化学療法を安全かつ有効に行う新しい指標を作ることで社会に迅速に還元できる研究である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫老化は免疫学において以前から確認されている現象であるが、がん患者におけるデータはまだない。また、現時点で治療効果と関連が報告されている免疫チェックポイント分子の発現率や腸内細菌叢の多様性など、がん治療に関連する免疫学的因子が加齢の影響を受けるか否かについてもデータがない。そのため研究の独自性は高いと考える。また、加齢による生体の変化は確実に存在しており、高齢化に伴って高齢患者が増加している現代において、本研究が及ぼす影響は大きい。そのため、本研究が創造する新たな価値は高いと考える。

研究成果の概要（英文）：Although the age limit and limitation of drug therapy for rapidly aging cancer patients are evaluated based on calendar age and performance status, we focused on immune senescence because we thought that an objective evaluation index was needed. We searched for immune aging in T cells and intestinal bacteria that affect immune status in each age group to see if immune aging can be objectively evaluated in terms of the balance between side effects and efficacy. The analysis will use a combination of machine learning and one-by-one cross-validation as a method to accurately evaluate a small number of cases and multiple factors. This research will contribute to society by creating a new index for the safe and effective chemotherapy treatment of unresectable esophageal cancer in an aging population.

研究分野：腫瘍免疫学、腫瘍内科学

キーワード：加齢 がん免疫

1. 研究開始当初の背景

高齢者への薬物療法の適応は暦年齢、PS、臓器機能、合併症などから総合判断される。加齢の影響を科学的に評価し、治療のリスクとベネフィットを予測する客観的指標はないため、新たな指標の確立が必要と考えられる。

免疫系は個体の加齢に伴って変化し、「免疫老化」と総称される。主に胸腺の退縮によって T 細胞が最も影響を受けると考えられており、加齢に伴う慢性炎症も影響し、Naïve T 細胞の減少、Memory T 細胞の増加、老化 T 細胞の増加などが報告されている。高齢者でも末梢血中の T 細胞数は保たれるため、免疫老化は T 細胞の量ではなく機能(質)の変化がメインと考えられている。免疫老化によって多面的にネオアンチゲンに対する応答性が低下しうることから、免疫老化は ICI の作用にも負の影響を与える可能性がある。

急速な高齢化、ICI の導入により、高齢がん患者に対して ICI が積極的に行われるようになってきた。ICI 単剤療法、ICI と chemo therapy の併用療法が増えていくなかで、加齢の影響に関する新たな客観的指標が必要と考えた。がんの病勢、慢性炎症や免疫老化などを含む宿主の状態によって免疫疲弊・免疫老化の程度には個体差が生じるため、加齢による影響は大きく年齢階級別に差が生じやすいと考えられる。

2. 研究の目的

免疫ステータスを年齢階級別に評価することで、がん薬物療法の年齢限界に対する新たなバイオマーカーの創出につながると考えた。

3. 研究の方法

病理診断で固形癌と診断されている 38 歳から 88 歳までの 42 名のがん患者から薬物療法開始前・2ヶ月時点で PBMC、便検体、唾液を採取した。免疫系は相互関係がある因子であるため、単因子だけでなく多因子での解析が必要と考え、DeLong 法を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) CD8+ T cell において Naive T cell は加齢とともに減少傾向を認め、CD4+ T cell において Central memory T cell は加齢とともに増加傾向を認めた

(2) 治療の影響は、CD8+ T cell は cytotoxic agent 投与後に高齢者ほど減少するが、ICI 投与後には減少を認めない。また、CD4+ T cell は ICI/Cytotoxic Agent いずれの投与後にも高齢者ほど増加した。

(3) 臨床効果との関連は、irAE 発症例は CD4+ T cell と CD4+ Central Memory T cell が ICI 投与後に増加・維持した症例に多かった。CD4+ Central Memory T cell は ICI 投与前・後ともに比率が高い症例では irAE 発症が多かった。同症例は DCR も良好であった。高齢者ほど CD4+ CM T cell は増加しており、ICI/Cytotoxic agent 投与後に増加傾向を認めることから、ICI の作用においても免疫老化が影響している可能性が示唆された。

(4) PD-1 は、CD8+ T cell で加齢とともに増加傾向を認めた。Tim-3 は、CD4/8+ T cell いずれも加齢とともに MFI が増強した。特に CD4+ T cell が優位であった。また、PFS が良好な症例では ICI 投与後に上昇傾向を認めた。

上記の統計学的解析を現在進めている。また、再検査により精度を高めている。

(5) 免疫老化に関係する腸内細菌として Veillonella や Streptococcus を調べることは、簡便かつ客観的な加齢の評価指標として有用であることを見出した。

現在本研究に関しては、免疫解析の部分を論文投稿し査読終了し論文内容を修正・加筆中である。腸内細菌と老化に関する論文は、論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Otsuka Koji, Isobe Junya, Asai Yoshiyuki, Hosonuma Masahiro, Kuramasu Atsuo, Baba Yuta, Murayama Masakazu, Narikawa Yoichiro, Toyoda Hitoshi, Funayama Eiji, Tajima Kohei, Shida Midori, Horiike Atsushi, Goto Satoru, Murakami Masahiko, Kim Yun-Gi, Tsunoda Takuya, Yoshimura Kiyoshi	4. 巻 73
2. 論文標題 Butyricimonas is a key gut microbiome component for predicting postoperative recurrence of esophageal cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 73:23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-023-03608-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 Hosonuma Masahiro, Hirasawa Yuya, Kuramasu Atsuo, Murayama Masakazu, Narikawa Yoichiro, Toyoda Hitoshi, Baba Yuta, Isobe Junya, Funayama Eiji, Tajima Kohei, Shida Midori, Hamada Kazuyuki, Tsurui Toshiaki, Kobayashi Shinichi, Tsunoda Takuya, Yoshimura Kiyoshi	4. 巻 115
2. 論文標題 Nivolumab receptor occupancy on effector regulatory T cells predicts clinical benefit	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 752 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.16061	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 Tsurui Toshiaki, Hirasawa Yuya, Kubota Yutaro, Yoshimura Kiyoshi, Tsunoda Takuya	4. 巻 16
2. 論文標題 Anti-EGFR antibody monotherapy for colorectal cancer with severe hyperbilirubinemia: A case report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Oncology	6. 最初と最後の頁 557 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4251/wjgo.v16.i2.557	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 Masuda Jun, Sakai Hitomi, Tsurutani Junji, Yoshimura Kiyoshi, Imamura Chiyo K, Miura Sakiko, Yamochi Toshiko, Kawabata Hidetaka, Yasojima Hiroyuki, Tomioka Nobumoto, Yoshimura Kenichi, Takano Toshimi	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy, safety, and biomarker analysis of nivolumab in combination with abemaciclib plus endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a phase II study (WJOG11418B NEWFLAME trial)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e007126 ~ e007126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2023-007126	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 Yoshimura Kiyoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Association of microbiota with cancer treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 341 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-023-02302-4	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 Hosonuma Masahiro, Yoshimura Kiyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between pH regulation of the tumor microenvironment and immunological state	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1175563	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9件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 Differences in PD-1 occupancy on target immune cells affect efficacy.
3. 学会等名 第1回日本がん免疫学会国際がん免疫シンポジウム (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 腸内細菌によるがん免疫の修飾
3. 学会等名 第21回日本臨床腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 腸内細菌がかえるがん治療の未来
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会、市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 ICIの効果を増強するために便移植に向けた腸内細菌の探索
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤と併用による便移植のための腸内細菌の探索(Exploring Gut Microbiome for Fecal Transplantation in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors)
3. 学会等名 第82回日本癌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 腸内細菌叢がもたらす免疫チェックポイント阻害剤への影響
3. 学会等名 第31回日本乳癌学会学術総会ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 便移植に向けた抗PD-1抗体療法下の効果を修飾する腸内細菌の探索
3. 学会等名 第27回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 腸内細菌によるがん免疫微小環境の修飾
3. 学会等名 第44回癌免疫外科研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村清
2. 発表標題 がん微小環境における免疫オーケストラのコンマス
3. 学会等名 第45回日本癌局所療法研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 馬場勇太、吉村清	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 129
3. 書名 実験医学2024年1月号	

1. 著者名 吉村清、柴田 昌彦、他	4. 発行年 2023年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 152
3. 書名 Oncologic Emergency A to Z : 腫瘍緊急を知る	

〔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
研究分担者	浅井 義之 (Asai Yoshiyuki) (00415639)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	角田 卓也 (Tsunoda Takuya) (30275359)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究分担者	平澤 優弥 (Hirasawa Yuya) (30834121)	昭和大学・医学部・研究生 (32622)	

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
---------	---------