

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09359

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害薬の治療効果と宿主HLA及び腫瘍免疫微小環境の統合解析

研究課題名（英文）Comprehensive analysis of the association of treatment efficacy from immune checkpoint inhibitors with host-HLA and tumor environment

研究代表者

近藤 恒徳（Kondo, Tsunenori）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：50301544

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）：本研究ではHLA及び腫瘍微小環境が免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の効果と相関するかどうか解析を行った。ICIを使用した39症例の腎細胞がん患者の末梢血からDNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いてHLAタイピングを行なった。このデータと治療効果及び予後情報との相関を解析することで、治療効果と関連するHLA-Cのサブタイプを同定することができた。さらに腫瘍浸潤免疫細胞をフローサイトメトリーで解析しICIの治療効果と統合して解析することで、免疫細胞浸潤が豊富な症例でICIの治療効果が高いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究の社会的意義は、ICI治療におけるHLAと腫瘍微小環境の重要性を明らかにすることで今後の個別化されたがん治療に向けた情報として重要な点にある。特定のHLAサブタイプや免疫細胞浸潤の程度が治療効果に影響を与える可能性を示し、将来的にはICI治療の効果を最大化し、患者の生活の質を向上させる治療戦略を開発する基盤を提供することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed whether HLA (human leukocyte antigen) and the tumor microenvironment correlate with the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs). We extracted DNA from peripheral blood of 39 cases of renal cell carcinoma patients treated with ICIs and performed HLA typing using next-generation sequencing. By analyzing the correlation between this data and treatment outcomes and prognosis information, we were able to identify HLA-C subtypes associated with treatment efficacy. Furthermore, by analyzing tumor-infiltrating immune cells using flow cytometry and integrating with ICI treatment outcomes, we suggested that ICIs have a higher treatment efficacy in cases with abundant immune cell infiltration.

研究分野：泌尿器科

キーワード：腎癌 HLA 腫瘍微小環境 免疫細胞 網羅的遺伝子発現解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の抗 PD-1 抗体ニボルマブは、2016 年に国内で血管新生阻害薬による治療後の進行性腎細胞がんを適応症として承認され、2018 年には抗 CTLA-4 抗体イピリムマブとの併用が承認された。ICI の併用療法は、標準治療であったスニチニブの単剤療法と比較して有意な全生存期間の延長を示したが、治療効果を示す患者は一部であり、ICI が有効である患者を予測するバイオマーカーの探索が進められている。

ICI に反応性を示す非小細胞肺癌やメラノーマでは、CD8⁺ T 細胞の抗原認識と関連する主要組織適合性複合体クラス I (HLA-I) の遺伝子型、並びに HLA-I 遺伝子座の接合性や体細胞喪失が ICI の予後と関連していることが報告されている (*Science*. 2018;359:582-587)。腎細胞がんにおいても、ICI 治療後の進行群 (PD) では 33% が HLA-I 遺伝子のヘテロ接合性の喪失を示したのに対して、奏功 + 安定群 (CR+PR+SD) では 6% に留まっていたことが報告されており (*J Immunother Cancer*. 2020;8:e000319)。HLA-I による腫瘍抗原提示が ICI の治療効果に大きく影響すると推察される。これらの結果は、腎細胞がんにおいても特定の HLA-I 遺伝子型が ICI の反応性と関連している可能性を示唆している。また、非小細胞肺癌やメラノーマと比較して、腎細胞がんでは体細胞突然変異の負荷 (Tumor mutation burden: TMB) が少なく (*Nature*. 2013;499:43-49, *Cancer Immunol Res*. 2016;4:820-822)、腫瘍微小環境における細胞障害活性 (グランザイム A 及びパーフォリンの発現量) が高く (*Cell*. 2015;160:48-61) 顕著な T 細胞浸潤も認められている (*Genome Biol*. 2016;17:231)。さらには、肺癌やメラノーマでは T 細胞浸潤が多い腫瘍の方が予後が良い傾向にあるが、腎細胞がんでは逆に予後不良である (*Clin Cancer Res*. 2017;23: 4416-4428, *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67:113-125)。これらの知見から腎細胞がんは他の腫瘍型とは異なる免疫学的背景や腫瘍微小環境があり、ICI の反応性の根底に異なる分子メカニズムが存在する可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、HLA サブクラスと ICI の治療効果および腫瘍浸潤免疫細胞と臨床病理学的特徴について解析する。

3. 研究の方法

ICI 治療を行う予定の腎細胞がん患者 44 名から末梢血を採取し、DNA の抽出を行った。抽出した DNA を次世代シーケンサーにて解析し HLA タイピングを行った。44 症例のうち、予後解析可能であった 39 症例において Progression free survival (PFS) 及び Overall survival (OS) との相関を解析した。

外科切除した腎腫瘍 140 検体をシングルセルサスペンションとし、-80 に保存した。これらの検体から腎細胞がんと診断され、術前に全身治療を受けていない 116 検体を選別し、腫瘍浸潤免疫細胞をフローサイトメトリーで解析した。腫瘍浸潤免疫細胞と臨床病理学的所見との相関を解析した。

4. 研究成果

39 症例の腎細胞がん患者の HLA タイピングと ICI 治療における PFS 及び OS との相関を解析した。本研究では、ICI 治療として ICI の併用療法 (I0-I0) と ICI とチロシキナーゼインヒビター (TKI) の併用療法 (I0-TKI) を解析した。I0-I0 が 24 症例、I0-TKI が 15 症例であった。I0-I0 及び I0-TKI はまとめた全症例中で、少なくとも 1 つのアレルにおいて HLA 遺伝子のヘテ

口接合性が喪失しているのは28症例であり、HLA遺伝子のヘテロ接合性の喪失がないものは11症例であった。上記2群でPFS及びOSの評価を行なったが有意な差を認めなかった。また少なくとも2つのアレルにおいてHLA遺伝子のヘテロ接合性が喪失しているのは16症例であり、HLA遺伝子のヘテロ接合性の喪失がない又は1つのアレルでHLA遺伝子の接合性が喪失しているものは23症例であった。上記2群においてもPFS及びOSの評価を行なったが有意な差を認めなかった。10-10症例に限定したコホートで解析した場合及び10-TKI症例に限定したコホートで解析した場合でもPFS及びOSとの相関は認めなかった。続いて各アレルにおいてPFS及びOSと相関するサブタイプを探索したところ、10-10コホートにおいてPFS及びOSと相関するHLA-Cのサブタイプを同定することができた。

次に腫瘍浸潤免疫細胞をフローサイトメトリーにて解析し、腫瘍微小環境のphenotypingを行った。116検体を解析し、unsupervisedにclusteringを行うと、免疫細胞浸潤が豊富なImmune hot clusterと免疫細胞浸潤が乏しいImmune cold clusterに別れることが分かった。さらにこれらのphenotypingとICIの治療効果との相関を解析すると、Immune hot clusterの方が有意にPFSが良好であった。

本研究によって、ICIの治療効果発現にはHLA及び腫瘍微小環境の両者とも重要であることが示唆された。今後、さらに多検体を用いて詳細な解析を行うことによって、腎細胞がんにおけるICIの効果発現のメカニズム解明が進むことが期待される。

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

〔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	雑賀 寛 (Saika Hiroshi) (10815004)	東京女子医科大学・医学部・非常勤講師 (32653)	
研究分担者	福田 洋典 (Fukuda Hironori) (60848951)	東京女子医科大学・医学部・助教 (32653)	

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