

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09364

研究課題名（和文）糖鎖解析による転移性尿路上皮癌に対する免疫CP阻害剤の新たなコンパニオン診断開発

研究課題名（英文）Development of a new companion diagnostic for immune CP inhibitors for metastatic urothelial cancer using glycan analysis

研究代表者

橋本 安弘（Hashimoto, Yasuhiro）

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60322939

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：近年保険適応になったことで転移性尿路上皮癌患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与する機会が多くなった。劇的に効果のある症例も散見されるが、半数以上は効果不十分であり治療前に効果判定を予測するバイオマーカーの必要性を痛感している。われわれは血清N-結合型糖鎖の網羅的質量解析による免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測をするバイオマーカーの開発を考えた。血清イムノグロブリン分画の26種のN型糖鎖をキャピラリー電気泳動システムGly-QとDataRobotを用いた機械学習により2種類の糖鎖が治療効果判定の候補として挙げることができた。今後も症例数を増やして検討していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移性の尿路上皮癌は予後不良の疾患である。免疫CP阻害剤はその転移性尿路上皮癌に使用されるが、非常に効果のある症例もある反面、半数以上は効果不十分である。今回の我々の検討では特徴的な糖鎖の変化と免疫CP阻害剤の治療効果が相関する可能性があることが示された。機器の普及など課題はあるが、本研究成果の学術的意義や社会的意義は非常に大きいと思われる。

研究成果の概要（英文）： In recent years, there has been an increase in the use of immune checkpoint inhibitors for patients with metastatic urothelial carcinoma due to their inclusion in insurance coverage. While some cases have shown dramatic effectiveness, more than half exhibit insufficient response, underscoring the need for biomarkers to predict efficacy before treatment initiation. We have contemplated the development of biomarkers for predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors through comprehensive mass analysis of serum N-linked glycans.

Using the Gly-Q capillary electrophoresis system and machine learning with DataRobot, we identified two types of glycans from the 26 N-glycan structures in serum immunoglobulin fractions as potential candidates for assessing treatment efficacy. We plan to further investigate by increasing the number of cases in the future

研究分野：泌尿器腫瘍学

キーワード：糖鎖解析 尿路上皮癌 免疫CP阻害剤

1. 研究開始当初の背景

ペンプロリズマブが転移性尿路上皮癌に対して保険適応となり使用する機会が非常に多くなってきている。劇的に効果のある症例もあるが、効果不十分な症例も少なくなく、またこれまで経験したことのないような免疫関連副作用に悩まされることもたびたび見られる。

肺癌においてはペンプロリズマブを使用するにあたり PD-L1 の免疫染色によるコンパニオン診断が行われ、これ自体が保険適応になっているが、日本では尿路上皮癌患者に対してペンプロリズマブを使用するにあたりコンパニオン診断はなされず、また病理組織表標本における PD-L1 の染色性と治療効果とが必ずしも一致しないという報告もある。

我々はこれまでに泌尿器癌と糖鎖について様々な取り組みを行ってきた。従来、血清中に存在する糖タンパク糖鎖の糖鎖構造を決定することは非常に困難であったが、最近、質量解析技術の進歩に伴い、僅かなサンプル量(10 マイクロリットルの血清)でも血清 N-結合型糖鎖を質量分析装置によって網羅的に分析して、構造決定ができるようになった。私たちの研究グループでは、これまで、腎細胞癌の診断、予後予測(Hatakeyama et al, J. Urol. 2013), 尿路上皮癌患者の予後予測(Oikawa et al, Eur Urol Focus. 2017.) および前立腺癌の去勢抵抗性予測(Matsumoto et al, Sci Rep. 2019.) における有用性を報告してきた。

本研究では、転移性尿路上皮がん患者の免疫チェックポイント阻害剤での治療前後の血清を利用して血清 N-結合型糖鎖の網羅的質量解析によって免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する新規診断マーカーの開発を行い、今後の治療に活用したいと考えている。

2. 研究の目的

本研究では、N-結合型糖鎖を短時間で網羅的に解析可能なキャピラリー電気泳動装置(GlyQ)による糖鎖解析を用いて転移性尿路上皮癌患者に対する免疫 CP 阻害剤の治療効果判定のバイオマーカー開発を目的とした。

3. 研究の方法

免疫 CP 阻害剤を使用した転移性尿路上皮癌患者の血清免疫グロブリンを用いて N 型糖鎖解析を実施した。得られた定量データから、ROC 解析、Decision Curve 解析、ロジスティック解析にて治療効果と関連する糖鎖候補を検討し画像診断との診断能を比較した。解析には機械学習ソフト(Datarobot)も使用した。

4. 研究成果

転移性尿路上皮癌患者で免疫 CP 阻害剤使用者(20例)の治療前の血清で Gly-Q の糖鎖解析を行った。観察期間役年で CR は 2 例(10%) PR 2 例(10%) SD 9 例(45%) PD 7 例(35%)であった。非常に症例が少ないが 20 例の血清について糖鎖解析を行った。その結果 CR 群ではその他の PR、SD、PD 群と比較して A2(2,6)と GOP8 が非常に高い傾向にあった。しかし症例数も少ないこともあって機械学習ソフト(Datarobot)による解析を行ったが有意差はなかった。免疫グロブリンの N-glycan signature を基盤とした機械学習による転移性尿路上皮癌患者で免疫 CP 阻害剤使用者の血清を用いて糖鎖解析を行った。CR 症例では A2(2,6)と GOP8 が非常に高い傾向にあることが分かったが症例数が少ないこともあり有意な差は認めなかった。今後症例数を増やして検討する予定である。

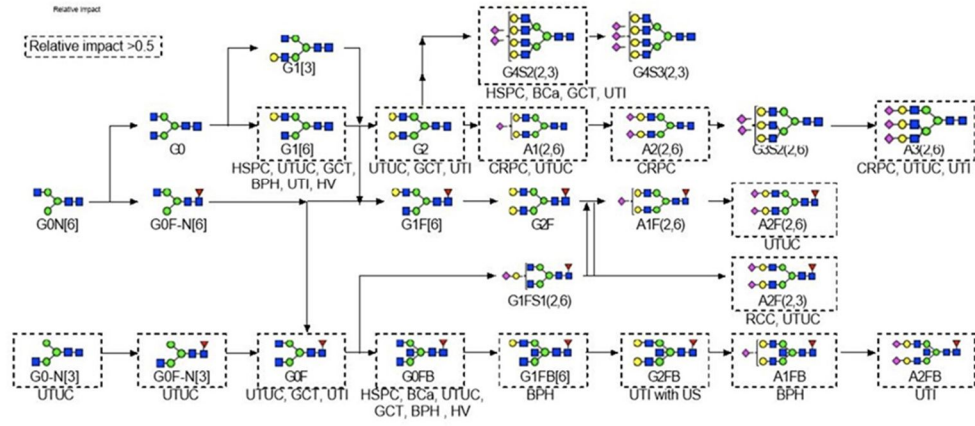


図 1

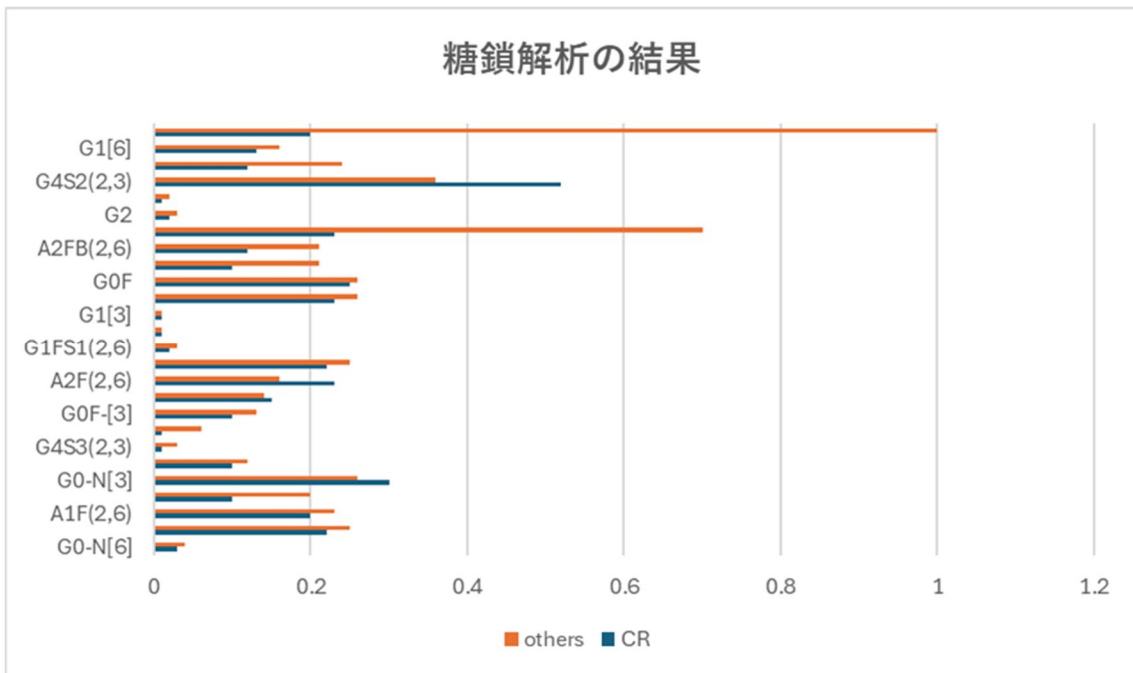


図 2

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoneyama Mihoko Sutoh, Yoneyama Tohru, Tobisawa Yuki, Yamamoto Hayato, Hatakeyama Shingo, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Suzuki Tadashi, Ohyama Chikara	4. 巻 613
2. 論文標題 TMEM2 expression is downregulated as bladder cancer invades the muscle layer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.04.118	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Ozaki Kai, Hatakeyama Shingo, Hamaya Tomoko, Okita Kazutaka, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 29
2. 論文標題 Association of oncological response between the first line chemotherapy and subsequent immune checkpoint inhibitors therapy in patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 362~364
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14778	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 該当する

1. 著者名 Narita Takuma, Hatakeyama Shingo, Numakura Kazuyuki, Kobayashi Mizuki, Muto Yumina, Saito Mitsuru, Narita Shintaro, Tanaka Toshikazu, Noro Daisuke, Tokui Noriko, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Habuchi Tomonori, Ohyama Chikara	4. 巻 28
2. 論文標題 Comparison of pembrolizumab with conventional chemotherapy after first line platinum based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in real world practice: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 899~905
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14601	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 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
研究分担者	山本 勇人 (Yamamoto Hayato) (30532759)	弘前大学・医学研究科・准教授 (11101)	
研究分担者	米山 高弘 (Yoneyama Takahiro) (90374834)	弘前大学・医学部付属病院・准教授 (11101)	

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