

201136001A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野)

がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の

臨床応用と新規バイオマーカーの探索

平成23年度

総括・分担研究報告書

平成24(2012)年 5月

研究代表者 小西 郁生

# 目 次

## I. 総括研究報告

1. がん免疫逃避機構を標的にした次世代型治療の臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究  
小西 郁生  
万代 昌紀  
松村 謙臣  
濱西 潤三 ----- 1

## II. 分担研究報告

1. がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究  
清水 章 ----- 13
2. がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究  
岡崎 拓 ----- 15
3. PD-1欠損マウスを用いた、バイオマーカー探索の基礎的検討  
竹馬 俊介 ----- 18

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 21

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 23

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(がん関係研究分野)

がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の臨床応用と新規バイオマーカーの探索

研究者名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	小西 郁生	京都大学大学院 医学研究科 婦人科学産科学	教授
研究分担者	万代 昌紀	京都大学大学院 医学研究科 婦人科学産科学	講師
	清水 章	京都大学大学院 医学研究科 探索医療開発学	教授
	岡崎 拓	徳島大学 医学研究科 免疫・分子生物学	教授
	竹馬 俊介	京都大学大学院 医学研究科 免疫ゲノム医学	助教
	松村 謙臣	京都大学大学院 医学研究科 婦人科学産科学	助教
	濱西 潤三	京都大学大学院 医学研究科 婦人科学産科学	助教

# I. 総括研究報告書



# 厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)

H23年度 総括研究報告書

がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の  
臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究

研究代表者 小西 郁生

研究分担者 万代 昌紀

研究分担者 松村 謙臣

研究分担者 濱西 潤三

京都大学大学院 医学研究科 婦人科学産科学

## 研究要旨

高齢化社会の中で、がんによる死亡は増加し続けており、難治性がん患者に対する新規治療法の開発は急務である。そのなかで、がんの免疫療法は難治性がんに対する新規治療として注目されてきたが現在まで期待されたほどの効果を得られてない。我々はその原因の一つとして、抗がん剤抵抗性の難治性卵巣がんでは、免疫抑制因子 Programmed cell death 1 (PD-1) のリガンド PD-L1 を発現して宿主免疫から逃れる、免疫逃避機構の存在が重要であることを示した。さらに PD-L1 シグナルを阻止することでがん免疫の再活性化を目指す全く新しい概念に基づいた免疫治療の研究開発を行ってきた。このような、分子シグナルを標的とする治療法の開発においては、従来のように縮小効果のみを指標にした開発プロセスでは不十分であり、より詳細な解析に基づいた作用メカニズム、副作用の発現機序、治療効果予測を確立することで、はじめて効率的な臨床導入が可能になる。一方、このような研究は、企業単独で行うことは難しく、大学のような学術的な役割をもつ研究機関が主体となって複合体を形成し、有機的に研究を進めることが必要である。

本研究は、平成 23 年度 9 月から開始した、プラチナ耐性再進行・再発卵巣がんに対して完全ヒト型抗 PD-1 抗体を用いた医師主導第 II 相治験に併せて、同時に臨床・基礎両面から包括的で詳細な免疫学的解析を行い、治療効果予測や効果判定、有効患者選択、副作用などのバイオマーカーを同定し、得られた成果により迅速な薬剤承認申請に結び付けることを目的とする。すなわち、企業から薬剤と治験に必要な安全性情報の提供を受け、臨床部門としての産婦人科と大学内トランスレーショナルリサーチ部門を中心に治験を行うと共に、さらに免疫基礎部門が協力して治療前後の検体を用いたマイクロアレイ解析等、基礎・臨床両面から免疫学的解析を行って、新規がん免疫療法におけるバイオマーカーの開発を同時に行う。これにより、将来的に卵巣がんのみでなくあらゆるがん腫において、抗体療法の安全な臨床適用が可能と

なる。さらに当研究によって、我が国が米国などに遅れをとっているがんの免疫療法が新たな治療モダリティとして広く受け入れられ、また単に薬剤のみでなく、メカニズム解析に基づく有効なバイオマーカーをともに提供するという新しい薬剤・医療開発のかたちをもたらし、国内・外問わずその学術的影響は大きいと考えられる。

#### A. 研究目的

がんによる死亡は年々増加しており、卵巣癌を含む難治性がんに対する早急な対応が求められている(厚生労働白書 21)。免疫療法は有望な新規治療と考えられているが、現在まで期待通りの臨床効果を得られていない。その最大の理由として、癌細胞がみずから免疫を抑制し、宿主免疫から逃れる『免疫逃避機構』の存在がある。我々は、これを司る代表的な免疫抑制因子の Programmed cell death 1 (PD-1) およびそのリガンド PD-L1・L2 に関する研究を継続しており、その同定から機能解析、さらにマウスにおける癌治療実験での有効性を明らかにした。特に卵巣癌の多くが PD-L1 を発現し腫瘍局所での免疫能を低下させ、患者の予後を不良にしていることを示してきた。そこで現在、我々はこの PD-1/PD-L1 経路を阻害して免疫の再活性化を誘導するという、免疫療法では全く新しい概念に基づいた癌治療の臨床応用を目指している。

本研究における第1の目的は、本研究期間内に当科で行う卵巣癌患者を対象にした抗 PD-1 抗体を用いた臨床第 II 相医師主導治験を行う過程で、治験薬投与前後での被験者検体を用いて、直接的に新規治験薬のバイオマーカーを探索することである。すなわち、治験薬の有効性を検証するだけでなく、有効な患者を選択するためのマーカーや早期に有効性を予測するサロゲートマーカーの検索が極めて重要であると考え、治験と同時に治験者の検体を用いて、オーミク

ス解析(ゲノムシーケンス解析やマイクロアレイ解析)等による詳細かつ網羅的な免疫学的解析を行ない、治療上有効なバイオマーカーを同定する。これらによって得られた解析データから、単に薬剤の治験にとどまらず、薬剤を有効に臨床導入するための診断・治療プラットフォームを一括した提供を目指す。

#### B. 研究方法

1) 免疫学的評価法の確立のための基礎的検討

①卵巣がん治療モデルにおけるバイオマーカー探索:マウス卵巣癌細胞株 HM-1 および ID8 について、レンチウイルスベクターにより PD-L1 の強制発現細胞株および、PD-L1 発現抑制株を作成し、それぞれに対して細胞傷害アッセイを行い、さらにそれぞれ同系マウスへの腹腔内投与による腹膜播種に対する腫瘍増殖抑制の有無および生存期間を検討した。次に腫瘍の PD-L1 発現による免疫細胞(脾臓細胞)の遺伝子発現の変化の網羅的解析を行い、PD-1/PD-L1 経路阻害におけるゲノムワイドな遺伝子発現変化を検討した。

②卵巣癌患者における免疫状態の評価法の確立

本研究における治験対象者のコントロールとして、卵巣癌患者 70 例の腫瘍部の免疫状態や末梢血中の各種免疫細胞(末梢血単球分画:PBMC)の免疫染色や網羅的遺伝

子解析により、個別の患者の局所および全身の免疫状態を評価する。すなわち卵巣癌細胞における免疫抑制因子 PD-L1、PD-L2、Transforming Growth Factor (TGF) - $\beta$ 1、Cyclooxygenase (COX) -1、COX-2、UL-16 binding protein-2 (ULBP2) の発現および、腫瘍内浸潤免疫細胞 (CD4、CD8、CD57 [NK 細胞]、CD1a [樹状細胞]、Foxp3 [制御性 T 細胞]、PD-1 陽性細胞) の免疫組織染色を行い、これら多因子による階層的クラスター解析を用いて卵巣癌症例をその免疫状態によりグループ化し、各グループ間の臨床病理因子 (含腹膜播種) および予後との関係を検討した。

## 2) 卵巣癌に対する治験の開始と被験者検体採取

本公募申請以前 (平成 21 年) から当院探索医療センターの支援により、卵巣癌の腹膜播種、遠隔転移の癌免疫逃避機構に関わる PD-1/PD-L1 シグナルを阻害する抗 PD-1 抗体を用いて、化学療法抵抗性の再発・進行卵巣癌患者を対象とした新規免疫療法の第 II 相臨床試験の準備を進め、医師主導治験のための組織の構築、プロトコール作成、学内医の倫理委員会・治験審査委員会の承認を得て、平成 23 年 6 月に医薬品医療機器総合機構に治験届を受理して頂いた後、治験登録開始の準備を進めた。

### (倫理面への配慮)

本研究において、臨床研究に関する倫理指針に準拠し、治験は GCP 基準を順守し、学内倫理委員会および治験審査委員会の承認ののち、厚生労働省医薬品医療機器総合機構に届出を行ない、承認を受けて行

なう。重篤な有害事象が発生した場合、院内のみならず、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度により厚生労働省にも報告し、適切に対応する。また治験以外の臨床研究は、学内医の倫理委員会の承認のもと、所定文書にて患者の同意を得て行なう。さらに本研究における動物実験は、厚生労働省の所管する実施期間における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠し、本学動物実験施設の定める実験動物取扱い手順に則って行う。

## C. 研究結果

### 1) 免疫学的評価法の確立のための基礎的検討

①卵巣がん治療モデルにおけるバイオマーカー探索: マウス卵巣癌細胞株の PD-L1 過剰発現株および発現抑制株を用いて CD8T 細胞による細胞傷害アッセイを行った結果、PD-L1 過剰発現株において免疫活性が抑制される一方、PD-L1 発現抑制株では促進され、腫瘍増殖は抑制され生命期間も延長した。すなわち卵巣癌細胞の PD-1/PD-L1 経路の有無により、接触する免疫細胞 (CD8+T 細胞) の機能が大きく変化することから、免疫細胞の遺伝子発現もダイナミックに変化している可能性が示唆された。そこで担癌状態にあるマウス脾臓細胞や、腫瘍に接触させた免疫細胞の網羅的遺伝子発現解析をおこない、複数個の特徴を持つ遺伝子群 (gene signature) を抽出することが出来た。今後 PD-1/PD-L1 経路阻害に共通の因子を抽出する予定である。

### ②卵巣癌患者における免疫状態の評価法の確立:

卵巣癌患者の組織標本・血液・腹水などを採取し、末梢血中の各種免疫細胞の免疫染色やオーミクス解析による免疫学的機能解析による個別の患者の免疫状態を探索した。その結果、これまでに卵巣癌組織における局所免疫状態を解析において卵巣癌患者は免疫関連の 11 因子の発現(免疫染色)のクラスター解析にて、免疫状態から 4 群(クラスター)に分かれた。そのうち CD8T 細胞含め免疫細胞浸潤が多いクラスター1は、免疫抑制因子の発現が高い他の 3 群に比して有意に予後良好であった。一方、他の 3 クラスターは免疫細胞浸潤が少なく複数の免疫抑制因子の発現が高かった。特にクラスター4は腫瘍の PD-L1 発現が比較的高い集団であることから、PD-1 経路阻害が有望である集団として抽出された。

## 2) 卵巣癌に対する治験の開始と被験者検体採取

本研究補助を頂き、平成 23 年 9 月より予定通り、医師主導臨床第 II 相試験にて治験登録開始(UMIN 登録 5714)と並行して治験薬投与に伴う被験者の血液中の変化を網羅的に解析し各種バイオマーカーを探索するために、被験者からの血液検体採取も同時に開始した。

## D. 考察

卵巣がん治療モデルにおいて、PD-1/PD-L1 経路の有無により、対応する免疫細胞の遺伝子変化の詳細が解析可能となったことから、今後実際のヒトでの抗 PD-1 抗体による PD-1 経路阻害によるものと共通の遺伝子・遺伝子群を抽出することができる。さらに卵巣癌患者における免疫状態の評価

法からは、卵巣癌の腫瘍局所における免疫環境は患者の予後を左右する重要な要素であり、また PD-1/PD-L1 経路阻害が有効である可能性のある患者のグループが抽出できたことから、本解析は予後評価や治療法選択の指標に役立つ可能性が示唆された。今後は、これらの実験系を用いて、治験薬投与患者や抗がん剤治療患者(コントロール)の免疫学的パラメーターを検討する予定である。

## E. 結論

卵巣癌における腫瘍局所の免疫環境は、腫瘍細胞の免疫への働きかけから変化することが示唆され、さらにその変化が患者予後に影響を与える可能性が示されたことから、本治験薬投与による免疫環境の変化を数多くとらえ、治療のバイオマーカー探索を行うことは非常に重要であることがわかった。

## F. 健康危険情報

竹馬研究分担者研究成果から、不顕性感染などの微生物学的因子が、PD-1 抗体療法の際に自己免疫病を誘発する可能性が報告されたため、治験登録時に慎重に対応する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami



- M, Akazawa K, Tsuda H, Moriya T, Tajima A, Inoue I, Tanaka K.  
High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by down-regulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res.* 2012 Jan 12. [Epub ahead of print]
2. Yamamura S, Matsumura N, Mandai M, Huang Z, Oura T, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Kang HS, Okamoto T, Abiko K, Mori S, Murphy SK, Konishi I. The activated transforming growth factor-beta signaling pathway in peritoneal metastases is a potential therapeutic target in ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2012 Jan 1;130(1):20-8.
  3. Horiuchi A, Hayashi T, Kikuchi N, Hayashi A, Fuseya C, Shiozawa T, Konishi I.  
Hypoxia upregulates ovarian cancer invasiveness via the binding of HIF-1 $\alpha$  to a hypoxia-induced, methylation free hypoxia response element (HRE) of S100A4 gene. *Int J Cancer.* 2012 Jan 27. doi: 10.1002/ijc.27448.
  4. Yoshioka Y, Ono M, Osaki M, Konishi I, Sakaguchi S.  
Differential effects of inhibition of bone morphogenic protein (BMP) signalling on T-cell activation and differentiation. *Eur J Immunol.* 2011 Dec 5. [Epub ahead of print]
  5. Takahashi Y, Sasaki H, Mogami H, Hamada S, Konishi I.  
Adjuvant combined paclitaxel and carboplatin chemotherapy for glassy cell carcinoma of the uterine cervix: report of three cases with clinicopathological analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Dec;37(12):1860-3.
  6. Takahashi Y, Mogami H, Hamada S, Urasaki K, Konishi I.  
Alpha-fetoprotein producing ovarian clear cell carcinoma with a neometaplasia to hepatoid carcinoma arising from endometriosis: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Dec;37(12):1842-6.
  7. Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Konishi I.  
Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the carcinogenesis and cancer. *Cancer Lett.* 2011 Nov. 28;310(2):129-33.
  8. Ikeuchi T, Koyama T, Tamai K, Fujimoto K, Mikami Y, Konishi I, Togashi K.  
CT and MR features of struma ovarii. *Abdom Imaging.* 2011 Nov 4.
  9. Shimizu M, Kondoh E, Ueda M, Kakui K, Tatsumi K, Konishi I.  
Secondary postpartum hemorrhage due to uterine artery pseudoaneurysm rupture in von Willebrand disease. *J Obstet*

Gynaecol Res.2011 ec;37(12):1887-90.  
Epub 2011 Oct 14.

10. Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, Kurosawa K, Kashima H, Yamada T, Kaku T, Mikami Y, Kiyokawa T, Tsuda H, Ishii K, Togashi K, Koyama T, Fujinaga Y, Kadoya M, Hashi A, Susumu N, Konishi I.

Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology magnetic resonance imaging findings. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Oct;21(7):1287-96.

11. Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I.

etal Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Sep;37(9):1174-97.

12. Miyamoto T, Kashima H, Suzuki A, Kikuchi N, Konishi I, Seki N, Shiozawa T.

Laser-captured microdiscion-microarray analysis of the genes involved in endometrial carcinogenesis: stepwise up-regulation of lipocalin2 expression in

normal and neoplastic endometria and its functional relevance. *Hum Pathol*. 2011 Sep; 42(9):1265-74.

13. Hamanishi J, Mandai M, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I.

The comprehensive assessment of local immune status of ovarian cancer by the clustering of multiple immune factors. *Clin Immunol*. 2011 Dec; 141(3):338-47. Epub 2011 Sep 2.

14. Satoh H, Baba T, Mandai M, Suzuki A, Matsumura N, Konishi I.

Primary squamous cell carcinoma of fallopian tube accompanied by gastric metaplasia of female genital tract: case report and review. *J Obstet Gynecol Res*. 2011 Aug;37(8).

#### <和文>

1. 「卵巣癌の播種・進展と免疫環境との関連分子を標的とした免疫法の開発」  
万代昌紀、濱西潤三、安彦郁、松村謙臣、馬場長、小阪謙三、吉岡弓子、小西郁生 産婦人科の実際 61 巻 2 号 201-205、2012
2. 「【特集】稀な婦人科がんの診療ストラテジー：8 子宮内膜間質肉腫（低悪性度）」鈴木彩子、万代昌紀、小西郁生 産婦人科の実際 60 巻 8 月号 1163-1167、2011
3. 「「今月の臨床 子宮頸癌—予防と妊孕

- 性温存のための治療戦略」: 予防戦略  
2. HPV ワクチンの投与対象」  
鈴木彩子, 小西郁生  
臨床婦人科産科 65 巻 10 号
4. 「子宮体癌の術前評価と手術方法の選択」 馬場 長、万代昌紀、小西郁生  
OGS now 子宮体癌・卵巣癌の手術  
基本術式と腫瘍進展に応じた戦略,  
メジカルビュー社, p8-13, 2011
5. 「再発卵巣癌・腹膜癌に対するペグ化リ  
ポソーマルドキソルビシンの治療効果と  
有害事象の解析」 原田 文、松村謙臣、  
小林史昌、馬場 長、鈴木彩子、小阪  
謙三、万代昌紀、小西郁生  
産婦人科の進歩 63 巻 3 号, p277-83,  
2011
6. 「当科における進行子宮頸癌に対する  
手術療法についての検討」  
上田優輔、鈴木彩子、松村謙臣、馬場  
長、小阪謙三、万代昌紀、小西郁生  
産婦人科の進歩 63 巻 3 号, p364-67,  
2011
7. 「トラケクトミー手術手技を学ぶ 広汎  
性子宮頸部摘出術(radical trachelec-  
tomy)における骨盤内リンパ節郭清術」  
小西郁生、鈴木彩子、松村謙臣、馬場  
長、万代昌紀 産婦人科の進歩 63 巻 3  
号, p378-81, 2011
8. 「子宮ポリープ状異型腺筋腫(atypical  
polypoid adenomyoma, APAM)の取り扱い」馬場 長、小西郁生  
産婦人科の進歩 63 巻 2 号, p197-201,  
2011
9. 「エンドメトリオーシスと卵巣癌 子宮内  
膜症から発生する卵巣癌の生物学的  
特徴 明細胞腺癌に高発現する  
HNF-1 $\beta$  遺伝子の機能解析から」  
万代昌紀、岡本尊子、松村謙臣、山口  
建、馬場 長、濱西潤三、小西郁生  
日本エンドメトリオーシス学会誌  
32 巻, p39-42, 2011
10. 「【婦人科がんの Molecular Biology】  
cancer stem cell」万代昌紀、馬場 長、  
松村謙臣、小西郁生  
産科と婦人科 78 巻 1 号, p95-100,  
2011
11. 「【卵巣がんに関する最新トピックス】 卵  
巣類内膜腺癌 update」  
万代昌紀、鈴木彩子、松村謙臣、馬場  
長、小西郁生  
産婦人科の実際 59 巻 10 号,  
p1485-92, 2011
12. 「広汎子宮全摘術一本手術を安全に始  
めるために—第 49 回日本婦人科腫瘍  
学会記録 ミートザエキスパート 14」  
万代昌紀、小西郁生  
日本婦人科腫瘍学会雑誌  
29:286-291, 2011
13. 「卵巣癌の術前評価と手術方法の選択  
OGS NOW 腹式単純子宮全摘術—必  
須術式の完全マスター」  
万代昌紀、小西郁生

- マジカルビュー社、pp96-100、2011
14. 「婦人科がん免疫療法の現状」  
万代昌紀  
化療ニュース 19:1-3、2011
  15. 「ゴナドトロピンと卵巣癌の発生」  
万代昌紀、黒田英樹、小西郁生  
産科と婦人科 78:324-331、2011
  16. 「子宮内膜症の癌化における微小環境の役割と遺伝子発現への影響」  
万代昌紀、山口建、松村謙臣、馬場長、濱西潤三、小西郁生  
日本臨床社 子宮腺筋症・子宮内膜症における最新の動向 p109-114、2011
2. 学会発表
1. 「高カルシウム血症を伴った子宮体部癌肉腫の一例」  
第 12 回産婦人科手術・化学療法研究会、平成 24 年 2 月 4 日、京都市 京都大学楽友会館  
高松士朗、松村謙臣、吉岡弓子、馬場長、鈴木彩子、小阪謙三、万代昌紀、小西郁生
  2. 第 63 回 日本産科婦人科学会学術集会 平成 23 年 8 月 29-31 日大阪 大阪国際会議場 高得点演題  
「進行卵巣癌に対する化学療法は腫瘍局所の免疫状態を変化させる」  
濱西潤三、万代昌紀、安彦 郁、松村謙臣、馬場 長、山村省吾、姜 賢淑、吉岡弓子 奈倉道和、小阪謙三、小西郁生
  3. 第 63 回 日本産科婦人科学会学術集会 平成 23 年 8 月 29-31 日  
大阪 大阪国際会議場  
「マウス卵巣癌細胞局所免疫における免疫抑制因子 PD-L1 の影響」安彦 郁、万代昌紀、濱西潤三、吉岡弓子、松村謙臣、馬場 長、山口 建、奈倉道和、天野泰彰、小阪謙三、小西郁生
  4. 第 63 回 日本産科婦人科学会学術集会 平成 23 年 8 月 29-31 日大阪 大阪国際会議場  
「当科における子宮頸癌 IVb 期に対する手術を含めた集学的治療の試み」  
山口綾香、鈴木彩子、松村謙臣、馬場長、上田優輔、松原慕慶、小阪謙三、万代昌紀、小西郁生
  5. 第 63 回 日本産科婦人科学会学術集会 平成 23 年 8 月 29-31 日 大阪 大阪国際会議場 生涯研修プログラム  
2. クリニカルカンファレンス  
2) 腫瘍「こんな症例、手術するかしないか」症例 2 40 歳 既婚経産女性 片側 5cm のチョコレート嚢胞  
鈴木彩子
  6. 第 12 回 JSAWI (Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging) シンポジウム 平成 23 年 9 月 2-3 日 淡路市 淡路夢舞台国際会議  
「術後腹壁創部再発をきたした卵巣明細胞腺癌合併妊娠の 1 例」  
江川絢子、鈴木彩子、馬場 長、松村謙臣、吉岡弓子、小阪謙三、万代昌紀 小西郁生

7. 第 12 回 JSAWI (Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging) シンポジウム 平成 23 年 9 月 2-3 日, 淡路市 淡路夢舞台国際会議  
「子宮平滑筋肉腫との鑑別が困難であった帝王切開癒痕部留血腫の 1 例」  
川村洋介、鈴木彩子、松村謙臣、馬場長、吉岡弓子、小阪謙三、万代昌紀、小西郁生  
Noriomi Matsumura, Takako Okamoto, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, (Andrew Berchuck), Ikuo Konishi and (Susan K. Murphy)
8. KYOTO UNIVERSITY Global COE “Center for Frontier Medicine” International Symposium/Retreat 2011 2011 年 9 月 9-10 日 淡路市 淡路夢舞台国際会議  
「Role of ICAM-1 and PD-L1 in Association with Tumor-associated Lymphocytes in Endometrial Cancer Progression」  
Budiman Kharma, Tsukasa Baba, Hyun Sook Kang, Kaoru Abiko, Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi, Masaki Mandai, Ikuo Konishi,
9. The 17th ESGO International Meeting of European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) 2011 年 9 月 11-14 日 Milan Convention Center (MIC), Milan, Italy  
「GENOME-WIDE METHYLATION ANALYSES REVEAL HNF1 NETWORK GENES ARE SYNCHRONOUSLY HYPOMETHYLATED IN OVARIAN CLEAR CELL CARCINOMA」  
Ken Yamaguchi, Masaki Mandai,
10. 第 70 回 日本癌学会学術総会 平成 23 年 10 月 3-5 日 名古屋市 名古屋国際会議場  
シンポジウム「婦人科がんにおける基礎から臨床への研究」  
「卵巣癌における局所免疫環境の評価と治療への応用」  
万代昌紀、濱西潤三、安彦 郁、松村謙臣、馬場 長、山口 建、小西郁生
11. 第 70 回 日本癌学会学術総会 平成 23 年 10 月 3-5 日 名古屋市 名古屋国際会議場  
「The carcinogenic environment characterizes ovarian clear cell carcinoma via coordinate epigenetic modifications」  
Ken Yamaguchi, Masaki Mandai, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, Noriomi Matsumura and Ikuo Konishi.
12. 第 70 回 日本癌学会学術総会 平成 23 年 10 月 3-5 日 名古屋市 名古屋国際会議場  
「PD-L1 expression on mouse ovarian cancer cells promotes tumor survival in ascites and tumor progression」  
Kaoru Abiko, Masaki Mandai, Junzo Hamanishi, Yumiko Yoshioka, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Budiman Kharma,



Michikazu Nagura, Yasuaki Amano,  
Kenzo Kosaka, Ikuo Konishi.

大仲 恵、鈴木彩子、松村謙臣、馬場  
長、吉岡弓子、小阪謙三、万代昌紀、  
小西郁生

13. 第 70 回 日本癌学会学術総会 平成  
23 年 10 月 3-5 日 名古屋市 名古屋国  
際会議場  
「Fludarabine therapy in endometrial  
cancer: A possible alternative treatment」  
Budiman Kharm, Tsukasa Baba, Hyun  
Sook Kang, Yumiko Yoshioka, Junzo  
Hamanishi, Noriomi Matsumura, Ken  
Yamaguchi, Masaki Mandai, Ikuo  
Konishi.
14. 京都少子化問題研究会 平成 23 年 10  
月 15 日 京都市  
「子宮平滑筋肉腫との鑑別が困難で  
あった帝王切開痕部留血腫の 1 例」  
川村洋介、鈴木彩子、松村謙臣、馬場  
長、吉岡弓子、小阪謙三、万代昌紀、  
小西郁生
15. 第 49 回 日本癌治療学会学術集会  
平成 23 年 10 月 27-29 日 名古屋市  
名古屋国際会議場  
「子宮体癌・卵巣癌の重複癌の臨床的  
特徴」  
山ノ井康二、鈴木彩子、松村謙臣、馬  
場長、吉岡弓子、小阪謙三、万代昌紀  
小西郁生
16. 第 49 回 日本癌治療学会学術集会  
平成 23 年 10 月 27-29 日 名古屋市  
名古屋国際会議場  
「子宮頸部および体部の小細胞癌に対  
する治療と予後」
17. 2nd Biennial Meeting of Asian Society  
of Gynecologic Oncology (ASGO)  
2011 年 11 月 3-5 日 Ritz Carlton Hotel,  
Seoul, Korea  
「Introduction of laparoscopic pelvic  
lymphadenectomy for endometrial  
carcinoma in a facility in Japan」  
Masaki Mandai, Kenzo Kosaka, Tsukasa  
Baba, Ayako Suzuki, Noriomi  
Matsumura, Ikuo Konishi.
18. 2nd Biennial Meeting of Asian Society  
of Gynecologic Oncology (ASGO)  
2011 年 11 月 3-5 日 Ritz Carlton Hotel,  
Seoul, Korea  
「A study on Long Term Survival after  
Recurrence of Epithelial Ovarian  
Cancer」  
Yumiko Yoshioka, Megumi Onaka,  
Noriomi Matsumura, Akihiko Ueda,  
Tsukasa Baba, Ayako Suzuki, Kenzo  
Kosaka, Masaki Mandai, Ikuo Konishi
19. 2nd Biennial Meeting of Asian Society  
of Gynecologic Oncology (ASGO)  
2011 年 11 月 3-5 日 Ritz Carlton Hotel,  
Seoul, Korea  
「Fludarabine therapy in endometrial  
cancer: A possible alternative treatment」  
Budiman Kharm, Tsukasa Baba, Hyun  
Sook Kang, Yumiko Yoshioka, Junzo  
Hamanishi, Noriomi Matsumura, Ken

- Yamaguchi, Masaki Mandai, Ikuo Konishi.
20. 2nd Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO)  
2011年11月3-5日 Ritz Carlton Hotel, Seoul, Korea  
「COMPREHENSIVE METHYLATION ANALYSES REVEAL SYNCHRONOUS HYPOMETHYLATION OF HNF1 NETWORK GENES IN OVARIAN CLEAR CELL CARCINOMA」  
Ken Yamaguchi, Masaki Mandai, Noriomi Matsumura, Takako Okamoto, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, (Andrew Berchuck), Ikuo Konishi and (Susan K. Murphy)
21. 第125回 近畿産科婦人科学会学術集会 腫瘍研究部会 平成23年11月6日 大阪国際交流センター  
「初期子宮体癌症例に対する腹腔鏡下骨盤リンパ節郭清術の導入」  
万代昌紀、小阪謙三、松村謙臣、馬場長、鈴木彩子、吉岡弓子、小西郁生
22. 第8回 婦人科がん会議 平成23年11月11-12日 那覇 全日空ホテルズ ラグナガーデンホテル  
シンポジウム「卵巣明細胞腺癌に対する分子標的療法の展望－臨床試験実施の可能性を探る」  
「卵巣明細胞腺癌に特異的に発現する遺伝子群 OCCC signature の同定とその応用」
- 万代昌紀、山口 建、松村謙臣、馬場長、岡本尊子、濱西潤三、小阪謙三、(Susan K. Murphy)、小西郁生
23. 第3回 京都婦人科鏡視下手術研究会 平成23年11月19日 京都  
「当科におけるロボット支援手術の導入」  
万代昌紀、小阪謙三、松村謙臣、馬場長、鈴木彩子、吉岡弓子、小西郁生
24. 第40回日本免疫学会学術集会 平成23年11月27-29日 千葉市 幕張メッセ  
「卵巣癌細胞のPD-L1発現は腹水中での腫瘍の生存を促進する」  
安彦 郁、万代昌紀、濱西潤三、吉岡弓子、Budiman Kharma、馬場 長、小西郁生
25. 第40回日本免疫学会学術集会 平成23年11月27-29日 千葉市 幕張メッセ  
「Role of ICAM-1 and PD-L1 in Association with Tumor-associated Lymphocytes in Endometrial Cancer Progression」  
Budiman Kharma, Tsukasa Baba, Hyun Sook Kang, Kaoru Abiko, Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi, Masaki Mandai and Ikuo Konishi
26. 第34回 日本産婦人科手術学会 平成23年11月27日 久留米市 ホテルマリターレ創世  
「当科における腹腔鏡下骨盤リンパ節

- |  |  |
|--|--|
| <p>郭清術導入の試み」<br/>万代昌紀、小阪謙三、馬場長、松村謙臣、鈴木彩子、吉岡弓子、小西郁生</p>   | <p>知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)</p> <p>1. 特許取得<br/>なし</p> <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3. その他<br/>なし</p> |
| <p>27. 第 34 回 日本産婦人科手術学会<br/>平成 23 年 11 月 27 日 久留米市 ホテルマリターレ創世<br/>「有茎性腹膜弁を用いて造膣術を施行した機能性子宮を有する先天性膣欠損症の一例」<br/>渡邊のぞみ、鈴木彩子、松村謙臣、馬場長、佐藤幸保、小阪謙三、万代昌紀、藤原浩、小西郁生</p>   |  |
| <p>28. 第 24 回 日本内視鏡外科学会 平成 23 年 12 月 7-9 日 大阪 大阪国際会議場<br/>「子宮頸癌 IIb 期症例に対し照射前に腹腔鏡下両側卵巣・卵管移動術を施行した 1 例」<br/>万代昌紀、松村謙臣、安本晃司、小阪謙三、鈴木彩子、馬場長、吉岡弓子、小西郁生</p>  |  |
| <p>29. 6th AAGL International Congress on Minimally Invasive Gynecology,<br/>2011 年 12 月 9-11 日 Osaka<br/>「Laparoscopic ovarian/tubal transposition in a case of stage IIb cervical cancer」<br/>Masaki Mandai, Noriomi Matsumura, Koji Yasumoto, Kenzo Kosaka, Ayako Suzuki, Tsukasa Baba, Yumiko Yoshioka and Ikuo Konishi.</p> |  |

## Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の  
臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究

研究分担者 清水 章  
京都大学大学院 医学研究科 探索医療開発学 教授

研究要旨

抗PD1抗体の投与によりがん細胞の免疫逃避を阻止する次世代型免疫治療を実用化することを目指し、治療効果の判定、治療効果の予測に有用な新規バイオマーカーを探索する。プラチナ抵抗性の再発卵巣がんを対象に、遺伝子発現を含む免疫反応の指標となる多数のマーカーを検索し、抗PD1抗体を投与された被験者と投与を受けていない患者のおける差、予後および治療効果との相関など検討することで新規バイオマーカーの探索を試みる。このような解析の前提となる抗PD1抗体を投与された被験者を抗PD1抗体製剤の早期第2相治験を医師主導で行うことによって得る。

A. 研究目的

がん細胞が、免疫反応を抑制するPD1-PDL1信号を生成して免疫逃避することを標的とし、抗PD1抗体の投与により免疫逃避を解除する、次世代型の免疫治療を実用化することを目指し、このために必要な治療効果の判定、治療効果の予測に有用な新規バイオマーカーを探索する。

（倫理面への配慮）

必要な倫理委審査（IRB 審査）などを経て治験届をPMDAに提出し、受理された。治験参加者と一般的化学療法を受けた患者からの試料を解析する研究について、別途倫理審査を受け承認を得た。

B. 研究方法

免疫反応は高度に生物種特異的であるので、抗PD1抗体を投与された被験者と一般的化学療法を受けた患者にける差を検索することで、はじめて臨床的に有用な、ヒトにおけるマーカーの探索が可能となる。解析の前提となる抗PD1抗体を投与された被験者を得るために、抗PD1抗体製剤の早期第2相治験を医師主導で実施する。このために必要な臨床試験支援を行う。

C. 研究結果

抗PD1抗体を投与する医師主導治験が開始され、抗PD1抗体を投与された被験者および一般的化学療法を受けた患者からのマーカー探索用資料の収集が開始された。

D. 考察

抗PD1抗体製剤の早期第2相治験を医師主導で実施するため、多岐にわたる臨床試験支援が行われた。



#### E. 結論

高度に生物種特異的なバイオマーカーの探索にはヒトを対象とした研究が必須であるが、その前提となる早期第2相治験を医師主導で実施するためには、多岐にわたる臨床試験支援が不可欠である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

J. Immunol. 186 巻, 6515-6520 (2011)

Exp. Hematol. 39 巻, 424-433 (2011)

J. Transl. Med. 巻, 55 (2011)

##### 2. 学会発表

第18回臨床薬理講習会(平成23年12月、於浜松)「臨床研究の信頼性確保」:臨床研究のプロトコール立案(臨床薬理 43 巻 3号・2012)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

いずれも該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の  
臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究

研究分担者 岡崎 拓  
徳島大学 免疫・分子生物学 教授

研究要旨

がんの免疫療法は難治性がんに対する新規治療法として注目されてきたが、現在まで期待されたほどの効果は得られてない。我々は、免疫抑制受容体 PD-1 (Programmed cell death-1) が、がんによる免疫逃避機構に大きく関与していることを見出したことから、PD-1 阻害によるがん免疫の再活性化を目指した新規治療法の開発を行ってきた。

これまでのマウスを用いた実験、抗 PD-1 阻害抗体単独によりこれまでの我々の基礎検討においてマウスの種や個体によって完全には腫瘍増殖を抑制できないことがあったことから、より効果的に抗 PD-1 抗体による治療成果を得られるような指標となるバイオマーカーの探索が肝要と考えた。抗 PD-1 阻害抗体と組み合わせることにより相乗効果を示す治療法の開発を目的とする。これにより、抗 PD-1 阻害抗体の効果が期待される患者を選別するとともに、抗 PD-1 阻害抗体単独では効果が期待されない患者にはより効果的な治療法を提供することが可能になると期待されるため、その臨床的および学術的意義は大きいと考えられる。

A. 研究目的

がんによる死亡は年々増加しており、難治性がんに対する早急な対応が求められている。免疫療法は有望な新規治療法と考えられているが、現在まで期待通りの臨床効果は得られていない。その最大の理由として、癌細胞がみずから免疫を抑制し、宿主免疫から逃れる『免疫逃避機構』の存在があると考えられる。マウスを用いた実験において、免疫抑制受容体 PD-1 (Programmed cell death-1) の機能を阻害することによりがん免疫が増強され、効率的にがんが拒絶されたことから、がんによる免疫逃避機構において PD-1 が中心的な役割を果たしていると考えられる。そこで、PD-1 阻害

によるがん免疫の再活性化を目指した新規治療法の開発を行ってきた。

しかし、これまでのマウスを用いた実験、これまでの我々の基礎検討においてマウスの種や個体によって完全には腫瘍増殖を抑制できないことがあったことから、より効果的に抗 PD-1 抗体による治療成果を得られるような指標となるバイオマーカーの探索が肝要と考えた。そこで、本研究計画では、モデル動物を用いた実験により、抗 PD-1 阻害抗体による治療効果を予測し得るバイオマーカーを探索するとともに、抗 PD-1 阻害抗体と組み合わせることにより相乗効果を示す治療法の開発を目的とする。