

201239001A

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 24 年度

総括・分担研究報告書

平成 24(2013)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 ----- 14
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 ----- 16
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 ----- 20

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 23

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 24

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 近畿大学医学部産科婦人科(H25.1.1所属変更)	講師 教授
	清水 章	京都大学 臨床研究総合センター 開発企画部	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	講師
	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)
H24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実用化においては、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必要がある。

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 抗体を用いた臨床第 II 相医師主導治験の実施と同時に、臨床・基礎両面から包括的な免疫学的解析を行うことにより、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有効性や安全性に関す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。またメカニズム解析に基づき、既存の治療法との相乗効果を期待した併用療法による新規治療法の実用化も並行して行うことも可能となる。

以上から、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、有用なバイオマーカーと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。このような背景の中で、免疫療法は有望な新規治療の一つとして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がん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 相医師主導試験を行う過程で、これまで当科で治療してきた卵巣癌腫瘍検体や採血検体を用いた PD-1/PD-L1 経路にかかわる網羅的遺伝子解析による患者選択マーカーの探索および動物実験を用いた検証だけでなく、実際の試験薬投与前後での被験者検体を用いて、直接的に新規試験薬のバイオマーカーを探

索することである。すなわち、試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、試験と同時に試験者の検体を用いて、オーミクス解析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、単に薬剤の試験にとどまらず、薬剤を有効に臨床導入するためのコンパニオン診断薬に資するマーカーを探索することにより、新たな診断・治療プラットフォームの一括した提供を目指す。

B. 研究方法

1)卵巣癌細胞株および臨床検体を用いたバイオマーカー探索

①卵巣癌細胞株を用いた PD-1/PD-L1 シグナル関連遺伝子発現メカニズムの解明とバイオマーカー探索

これまでの研究成果から、がん細胞の表面上に PD-1 リガンドが発現している場合には抗 PD-1 阻害抗体の治療効果が期待できる可能性が示唆されているが、どの程度の卵巣癌で発現が認められるのかは、またどのようなメカニズムで発現しているのかは知られていない。そこで、ヒト卵巣癌細胞株を含む悪性腫瘍細胞株 990 株の DNA 発現遺伝子発現マイクロアレイ (CCL) を用いて、PD-L1 発現とそれに相関する遺伝子・遺伝子群の発

現を解析した。さらに PD-L1 高発現の細胞株について遺伝子変異解析もおこなった。さらに細胞株への各種サイトカイン (IL-2, IL-6, IL-10, TNF α , TGF- β , INF- γ ,) 添加による PD-L1 発現の誘導性を検討した。

②卵巣癌腫瘍部およびがん性腹水(腹膜播種)細胞の PD-L1/PD-1 経路の解析と阻害検討

次に当科での 50 症例の卵巣癌腫瘍部の DNA 発現マイクロアレイによる PD-L1 発現を検討したが、免疫細胞の PD-L1 発現が無視できなく、正確な腫瘍の PD-L1 発現の正確な評価が困難であった。そこで、卵巣癌細胞株の DNA 発現マイクロアレイから PD-L1 高発現株に特徴的な複数の gene signature (PD-L1 signature) の同定を検討した。さらに免疫細胞から IFN- γ による発現が変化する gene signature (IFN- γ signature) を rIFN- γ 添加による不死化卵巣上皮細胞の培養細胞を用いて検討した。腫瘍内の免疫状態を腫瘍組織の遺伝子マイクロアレイにより評価できるようにした。これらを用いて、卵巣癌組織の遺伝子発現マイクロアレイにより簡便かつ正確に、腫瘍の PD-L1 発現やその発現を誘導する局所環境にあるかどうかを評価するシステムを構築できた。なおこれらの gene signature をスコア化できる ssGSEA 解析によって、PD-L1 スコアと予後との関係を検討した。

2) 卵巣癌に対する治験と被験者検体採取

当院臨床研究総合センター(旧探索医療センター)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 シグナルを標的とする再発・進

行卵巣癌に対する抗 PD-1 抗体を用いた免疫療法治験のための準備を進め、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届出後、治験登録開始の準備を進めた。本研究補助をもとに、平成 23 年 9 月より本研究補助を頂き、「再発・進行卵巣癌に対する抗 PD-1 抗体を用いた免疫療法の臨床第 II 相試験治験登録開始(UMIN 登録 5714)」を医師主導治験として開始した。

(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、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に準じ、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なう。

C. 研究結果

1)卵巣癌細胞株および臨床検体を用いたバイオマーカー探索

①卵巣癌細胞株を用いた PD-1/PD-L1 シグ

ナル関連遺伝子発現メカニズムの解明とバイオマーカー探索

悪性腫瘍細胞株の DNA 発現遺伝子発現マイクロアレイ解析の結果、PD-L1 を高発現している悪性腫瘍細胞株の割合および、そのうち卵巣癌細胞株の割合はそれぞれ 10%以下でありそれ以外は低発現もしくは無発現であった。

また遺伝子変異サブ解析にてこれら高発現の細胞株はすでに報告のある MAPK や RAS/MEK/ARK 経路の変異を認めるものが多かったが、代表的な変異様式にないものも含まれており、これらについて追加解析を予定している。一方で、これまでに腫瘍部組織の検討では約 70%の症例で PD-L1 が高発現していたことから、培養条件での細胞株と生体内の腫瘍細胞では PD-L1 発現率にかなりの相違があることが判明した。

さらに、各種サイトカイン添加による卵巣癌細胞株における PD-L1 の誘導性について検討した結果、他のサイトカインでは誘導されないが IFN- γ 存在下でのみ PD-L1 発現が誘導されるものが多かった。以上から、生体内では oncogenic に PD-L1 を発現しているがん細胞よりも、生体内の宿主との免疫反応において発現が上昇しているがん細胞のほうが多いことが示唆された。さらに抗 PD-1 抗体治療の有効性が期待できるバイオマーカーの一つとして PD-L1 発現と合わせて、その信号の上流にある IFN- γ および IFN- γ 関連遺伝子 (gene signature) は重要な因子であることがわかった。

②卵巣癌腫瘍部およびがん性腹水(腹膜播種)細胞の PD-L1/PD-1 経路の解析と阻害検討

卵巣癌細胞株の DNA 発現マイクロアレイから PD-L1 高発現株に特徴的な PD-L1 関連遺伝子群 (signature) の同定をした。さらに不死化卵巣上皮細胞への rIFN- γ 添加後に発現変化する複数の遺伝子から gene signature (IFN- γ signature) を同定した。

これらの gene signature を用いて、腫瘍と免疫細胞が混在する腫瘍組織の遺伝子マイクロアレイデータを検討する際に、腫瘍内の免疫状態を簡便かつ正確に、腫瘍の PD-L1 発現やその発現を誘導する局所環境にあるかどうかを評価するシステムを構築できた。なおこれらの gene signature をスコア化できる ssGSEA 解析によって、PD-L1 スコアが高い症例は予後不良であることがわかり、これまでの研究成果を裏付ける結果となるとともに、腫瘍部マイクロアレイを用いた症例選別 (PD-L1 signature 高発現、IFN- γ signature 高発現) に有用なバイオマーカーとなることが示唆された。

2) 卵巣癌に対する治験と被験者検体採取

現在までに登録予定の半数の被験者登録がすでに終了している。医師主導治験と並行して腫瘍組織検体を順次同意のもと確保するとともに、有効性および有害事象との相関について、治験薬に関連したオミクス解析の準備を行っている。とくに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を採取し、血清、血球、血球 RNA に分けて保存している。これまでに、重篤な有害事象症例や治療効果があった被験者検体を元にサイトカインアッセイや DNA 発現マイクロアレイ解析をまとめて行う予定である。すでに、少量の事前準備

検体からの RNA 抽出、DNA 発現マイクロアレイ解析に成功している。

D. 考察

本治験で用いられている抗 PD-1 抗体は、阻害抗体であり、卵巣癌よりも先行して他種のがんで臨床試験が先行しており、世界中で革新的な変化を与える治療法であると期待されている。

しかしながら、先行している国外の治験同様、当科での検討にても、本治験薬が、全ての患者に対して有効性を示すわけではない。そこで今回、単一遺伝子の動きだけでなく、複数個の共通した遺伝子変化 (gene signature) を、新たなバイオマーカーとしてとらえる、という全く新しいコンセプトを見出すことができた。

またさらに PD-1 のノックアウトマウスでは、多種の自己免疫疾患が認められることもあり、今後想定していないような有害事象が発生することも危惧される。そのため、効果だけでなく、特に重篤や、頻度が高い有害事象については、それらを規定するようなバイオマーカーも同時並行で今後検討する必要があると考えられる。

治験後半開始にあたり、被験者検体からの比較オミクス解析が可能となるため、より多くの情報が今後抽出できる可能性があり、今回得られた解析方法を駆使してさらなるバイオマーカー探索と検証を行っていく。

E. 結論

卵巣癌における腫瘍局所の免疫環境は、発がん課程から、さらに腫瘍細胞の宿主免疫への働きかけから変化することが示唆され、さらにその変化が卵巣癌の典型的な転移様

式である腹膜播種に関与していることが新たに示すことができた。今後は、実際の被験者検体を用いて、免疫環境の変化をより詳細にとらえ、治療および有害事象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

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

1. Tan TZ, Miow QH, Huang RY, Wong MK, Ye J, Lau JA, Wu MC, Bin Abdul Hadi LH, Soong R, Choolani M, Davidson B, Nesland JM, Wang LZ, Matsumura N, Mandai M, Konishi I, Goh BC, Chang JT, Thiery JP, Mori S. Functional genomics identifies five distinct molecular subtypes with clinical relevance and pathways for growth control in epithelial ovarian cancer. *EMBO Mol Med.* 2013 May 13. doi: 10.1002/emmm.201201823. [Epub ahead of print] PMID: 23666744
2. Kharma B, Baba T, Mandai M, Matsumura N, Murphy SK, Kang HS, Yamanoi K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Konishi I. Utilization of genomic signatures to identify high efficacy candidate drugs for chemo-refractory endometrial cancers. *Int J Cancer.* 2013 Apr 18. doi: 10.1002/ijc.28220. [Epub ahead of

- print]PMID: 23595697
3. Shitano F, Kido A, Fujimoto K, Umeoka S, Himoto Y, Kiguchi K, Kondoh E, Mikami Y, Konishi I, Togashi K. Decidualized adenomyosis during pregnancy and post delivery: three cases of magnetic resonance imaging findings. *Abdom Imaging*. 2013 Feb 21. [Epub ahead of print]PMID: 23429961
 4. Mikami Y, Minamiguchi S, Teramoto N, Nagura M, Haga H, Konishi I. Carbonic anhydrase type IX expression in lobular endocervical glandular hyperplasia and gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix. *Pathol Res Pract*. 2013 Mar;209(3):173-8. doi: 10.1016/j.prp.2012.12.003. Epub 2013 Feb 4.PMID: 23391777
 5. Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, Yoshioka Y, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Murakami R, Yamamoto A, Kharma B, Kosaka K, Konishi I. PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction. *Clin Cancer Res*. 2013 Mar 15;19(6):1363-74. doi: 0.1158/1078-0432.CCR-12-2199. Epub 2013 Jan 22.PMID: 23340297
 6. Furuta N, Kondoh E, Yamada S, Kawasaki K, Ueda A, Mogami H, Konishi I. Vaginal delivery in the presence of huge vulvar varicosities: a case report with MRI evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Apr;167(2):127-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.024. Epub 2012 Dec 31.PMID: 23287636
 7. Chigusa Y, Kondoh E, Mogami H, Nishimura F, Ujita M, Kawasaki K, Fujita K, Tatsumi K, Konishi I. TP-Binding Cassette Transporter A1 Expression Is Decreased in Preeclamptic Placentas. *Reprod Sci*. 2012 Dec 28. [Epub ahead of print]PMID: 23275468
 8. Suzuki A, Kariya M, Matsumura N, Baba T, Yagi H, Mandai M, Konishi I, Fujii S. Expression of p53 and p21(WAF-1), apoptosis, and proliferation of smooth muscle cells in normal myometrium during the menstrual cycle: implication of DNA damage and repair for leiomyoma development. *Med Mol Morphol*. 2012 Dec;45(4):214-21. doi: 10.1007/s00795-011-0562-3. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23224600
 9. Mandai M, Matsumura N, Baba T, Suzuki A, Konishi I. Clinical management of fallopian tube cancer]. *Nihon Rinsho*. 2012 Jun;70 Suppl 4:664-9. Japanese. No abstract available. PMID: 23156329

10. Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Yoshioka Y, Konishi I.
[Immunological aspect of metastasis of ovarian cancer].
Nihon Rinsho. 2012 Jun;70 Suppl 4:507-11. Japanese. No abstract available. PMID: 23156299
11. Matsumura N, Mandai M, Baba T, Konishi I.
Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in ovarian cancer].
Nihon Rinsho. 2012 Jun;70 Suppl 4:498-501. Japanese. No abstract available. PMID: 23156297
12. Baba T, Ogawa M, Konishi I.
[Clinical biomarkers of endometrial cancer].
Nihon Rinsho. 2012 Jun;70 Suppl 4:372-6. Japanese. No abstract available. PMID: 23156273
13. Konishi I.
[Cervical cancer treatment: current perspective].
Nihon Rinsho. 2012 Jun;70 Suppl 4:191-3. Japanese. No abstract available. PMID: 23156240
14. Kawamura A, Kondoh E, Hamanishi J, Kawamura Y, Kusaka K, Ueda A, Kawasaki K, Fujita K, Mogami H, Konishi I. Cervical clamp with ring forceps to prevent prolapse of an intrauterine balloon in the management of postpartum hemorrhage.
J Obstet Gynaecol Res. 2013 Mar;39(3):733-7.
doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02017.x.
Epub 2012 Oct 29. PMID: 23106866
15. Huang RY, Chen GB, Matsumura N, Lai HC, Mori S, Li J, Wong MK, Konishi I, Thiery JP, Goh L. Histotype-specific copy-number alterations in ovarian cancer. BMC Med Genomics. 2012 Oct 18;5:47.
doi: 10.1186/1755-8794-5-47. PMID: 23078675
16. Ueda Y, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Suzuki A, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I.
Adenoid cystic carcinoma of skene glands: a rare origin in the female genital tract and the characteristic clinical course. Int J Gynecol Pathol. 2012 Nov;31(6):596-600.
doi:10.1097/PGP.0b013e31824d357e. PMID: 23018210
17. Yamanoi K, Mandai M, Suzuki A, Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I.
Synchronous primary corpus and ovarian cancer: High incidence of endometriosis and thrombosis.
Oncol Lett. 2012 Sep;4(3):375-380.
Epub 2012 Jun 22. PMID: 22970036
18. Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi

- T, Yokota H, Satoh T, Nogawa T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: a retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecol Oncol*. 2012 Nov; 27(2):338-44. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.012. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22910693
19. Kobayashi F, Kondoh E, Hamanishi J, Kawamura Y, Tatsumi K, Konishi I. Pyomyoma during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Jan;39(1):383-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01947.x. pub 2012 Jul 29. PMID: 22845799
20. Chigusa Y, Tatsumi K, Kondoh E, Fujita K, Nishimura F, Mogami H, Konishi I. Decreased lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) and low Nrf2 activation in placenta are involved in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):E1862-70. doi: 10.1210/jc.2012-1268. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791762
21. Ueda Y, Kondoh E, Kakui K, Hamanishi J, Ueda M, Nishikawa A, Tatsumi K, Konishi I. Serial magnetic resonance imaging of placenta percreta with bladder involvement during pregnancy and postpartum: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Jan;39(1):359-63. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01899.x. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22672446
22. Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kasai M, Ichimura T, Sudo T, Nishimura R, Ishiko O, Shiozawa T, Kanai Y, Yaegashi N, Aburatani H, Konishi I. Potential role of LMP2 as an anti-oncogenic factor in human uterine leiomyosarcoma: morphological significance of calponin h1. *FEBS Lett*. 2012 Jun 21;586(13):1824-31. doi: 10.1016/j.febslet.2012.05.029. Epub 2012 May 29. PMID: 22659265
23. Kondoh E, Shimizu M, Kakui K, Mikami Y, Tatsumi K, Konishi I. Deciduositis can cause remarkable leukocytosis and obscure abdominal pain. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Dec;38(12):1376-8. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01879.x. Epub 2012 May 21. PMID: 22612308
24. Taki M, Baba T, Mandai M, Suzuki A, Mikami Y, Matsumura N, Konishi I. Solitary fibrous tumor arising slowly in the vulva over 10 years: case report and review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 May;38(5):884-8. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01792.x. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22449361

25. Horie A, Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, Hattori A. Laeverin/aminopeptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. Hum Reprod. 2012 May;27(5):1267-76. doi: 10.1093/humrep/des068. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22402206

(編), 婦人科がん 最新の研究動向, pp507-511, 日本臨床社, 東京, 2012

6. 万代昌紀、松村謙臣、馬場 長、鈴木彩子、小西郁生: IV. 卵巣がん 卵管癌の臨床診断と治療. 小西郁生 (編), 婦人科がん 最新の研究動向, pp664-669, 日本臨床社, 東京, 2012

<和文>

1. 近藤 英治, 巽 啓司, 小西 郁生: 卵巣腫瘍合併妊娠. 周産期医学編集委員会(編), 周産期医学必修知識(第7版). Pp202-203, 東京医学社、東京、2011
2. 小西郁生: 序文. 小西郁生 (編), 婦人科がん 最新の研究動向, pp1-2, 日本臨床社, 東京, 2012
3. 馬場 長、小川まどか、小西郁生: III. 子宮体がん 子宮体癌の検診・診断 腫瘍マーカー、バイオマーカー. 小西郁生 (編), 婦人科がん 最新の研究動向, pp372-376, 日本臨床社, 東京, 2012
4. 松村謙臣、万代昌紀、馬場 長、小西郁生: IV. 卵巣がん 卵巣癌の転移機構 播種性転移の分子機構. 小西郁生 (編), 婦人科がん 最新の研究動向, pp498-501, 日本臨床社, 東京, 2012
5. 万代昌紀、濱西潤三、安彦 郁、吉岡弓子、小西郁生: IV. 卵巣がん 卵巣癌の転移機構 免疫学的機序. 小西郁生

総説

1. 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: 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治療法の開発. (“婦人科悪性腫瘍の治療開発とそのシーズ”). 産婦人科の実際 61:201-205, 2012
2. 小西 郁生: 婦人科悪性腫瘍の診療 over view. (“婦人科悪性腫瘍の診断治療アップデート”). 産婦人科の実際 61:291-293, 2012
3. 10. 朝倉 寛之, ニコラス S. マクロン, 小西 郁生: 悪性腫瘍患者への ART 治療. (シリーズで学ぶ最新知識“合併症を有する不妊症患者のマネジメント -ART のために-“). 産婦人科の実際 61:1963-1969, 2012
4. 12. 万代 昌紀, 山口 建, 松村 謙臣, 岡本 尊子, 天野 泰彰, 馬場 長, 小西 郁生: 卵巣明細胞腺癌における特異的遺伝子発現と分子標的治療への展開. (“卵巣明細胞腺癌と子宮内膜症-分

- 子生物学的アプローチと治療戦略の展望”。産科と婦人科 79:1279-1284, 2012
5. 13. 小西 郁生: HPV ワクチン後の子宮頸がん. (“産婦人科医療の未来の予測”). 産婦人科の実際 61:1429-1434, 2012
6. 14. 松村 謙臣, 馬場 長, 小西 郁生: 卵巣癌. (“産婦人科の薬剤使用プラクティス:病態別処方 婦人科編 腫瘍”). 産婦人科の実際 61:1806-1815, 2012
2. 学会発表
1. 2012年3月31日～4月4日 Chicago Illinois USA
Amerian Association for Caner Research (AACR) Annual meeting
「Methylated-Mediated Repression of ZNF154 in Ovarian Cancer is Associated with Poor Overall Survival」
Takako Okamoto, Ken Yamaguchi, Zhi qing Huang, Regina Whitaker, Ikuo Konishi, Andrew Berchuck and Susan K. Murphy
2. 2012年4月13日～15日 神戸
第64回日本産科婦人科学会学術講演会
「卵巣癌細胞は腹水中で PD-L1 を発現することにより免疫から逃避する」
安彦郁、万代昌紀、濱西潤三、山口建、吉岡弓子、馬場長、松村謙 臣、小阪謙三、小西郁生
3. 2012年4月13日～15日 神戸
第64回日本産科婦人科学会学術講演会
「再発卵巣癌において長期生存をもたらす因子の解析」
大仲恵、吉岡弓子、松村謙臣、馬場長、鈴木彩子、小阪謙三、万代昌紀、小西郁生
4. 2012年4月13日～15日 神戸
第64回日本産科婦人科学会学術講演会
「卵巣明細胞腺癌に特異的に発現する HNF1 β は、ROS 耐性に関与している」
天野泰彰、万代昌紀、山口建、小阪謙三、松村謙臣、馬場長、濱西潤三、吉岡弓子、安彦郁、Hisham Ahed el-sayed abou-taleb、岡本尊子、小西郁生
5. 2012年4月13日～15日 神戸
第64回日本産科婦人科学会学術講演会
「卵巣明細胞腺癌において、HNF1 転写活性による生物学的特徴と、エストロゲン非依存性の腫瘍形成は、協調したメチル化により制御される」
山口建、万代昌紀、松村謙臣、天野泰彰、Hisham Ahed el-sayed abou-taleb、馬場長、濱西潤三、吉岡弓子、鈴木彩子、小阪謙三、小西郁生

6. 2012年5月25日～26日 香川
第17回生殖医学フォーラム
「卵巢癌細胞が腹水中でPD-L1を
発現しCTL機能を障害すること
により腹膜播種が促進される」
安彦郁、万代昌紀、濱西潤三、山
口建、吉岡弓子、馬場長、松村謙
臣、村上隆介、奈倉道和、天野泰
彰、小阪謙三、小西郁生
7. 2012年6月4日～8日 Kuching Sa-
rawak Malaysia
the 10th RCOG International Scientific
Congress
「Biomolecular features of ARID1A,
HNF1 β and ER α in clear cell carcinoma
of the ovary」
Hisham Abou-Taleb, Ken Yamaguchi,
Masaki Mandai, Yasuaki Amano, Kenzo
Kosaka, Noriomi Matsumura, Tsukasa
Baba, Yumiko Yoshioka, Junzo Haman
ishi and Ikuo Konishi
8. 2012年6月13日～15日 Seoul Korea
10th International Conference of the
Asian Clinical Oncology Society
Adjuvant Therapy in Intermediate- or
High-Risk Group of Endometrial Car-
cinoma
「Unresolved Issues in Endometrial
Cancer」
Masaki Mandai, Tsukasa Baba, Budi
man Kharma, Noriomi Matsumura,
Yumiko Yoshioka, Kenzo Kosaka and
Ikuo Konishi
9. 2012年7月19日～21日 東京グラン
ドプリンスホテル新高輪
第52回日本婦人科腫瘍学会学術講演
会
「卵巢癌細胞は腹水中でPD-L1を発現
することにより免疫から逃避する」
安彦郁、万代昌紀、濱西潤三、山口
建、吉岡弓子、馬場長、松村謙臣、村
上隆介、奈倉道和、天野泰彰、小阪謙
三、小西郁生
10. 2012年9月19日～21日 札幌ロイト
ン札幌・さっぽろ芸文館・札幌市教育文
化会館
第71回日本癌学会学術総会
「The BMP signaling pathway leads to
enhanced proliferation in serous ovarian
cancer ----- A potential therapeutic tar
get.」
Peng Jin、吉岡弓子、万代昌紀、松村
謙臣、山口建、馬場長、安彦郁、
Budiman Kharma、濱西潤三、小阪謙
三、小西郁生
11. 2012年9月19日～21日 札幌 ロイト
ン札幌・さっぽろ芸文館・札幌市教育文
化会館
第71回日本癌学会学術総会
「腫瘍局所の免疫状態の解析によ
る、がん免疫逃避を標的とした卵
巢癌の新規治療戦略」
濱西潤三、万代昌紀、安彦郁、松
村謙臣、馬場長、吉岡弓子、山口
建、奈倉道和、小西郁生

12. 2012年9月19日～21日 札幌 ロイトン札幌・さっぽろ芸文館・札幌市教育文化会館
第71回日本癌学会学術総会
「Tumor-associated Lymphocytes Attenuate Tumor Immunity to Promote Progression of Serous Endometrial Cancer via STAT1 pathway」
Budiman Kharma, Tsukasa Baba, Hyun Sook Kang, Masaki Mandai, Junzo Hamanishi, Yumiko Yoshioka, Noriomi Matsumura, Ken Yamaguchi and Ikuo Konishi
13. 2012年9月19日～21日 札幌 ロイトン札幌・さっぽろ芸文館・札幌市教育文化会館
第71回日本癌学会学術総会
「Role of ARID1A to the clinic-pathological characteristics of clear cell carcinoma of the ovary」
Hisham Abou-Taleb, Ken Yamaguchi, Masaki Mandai, Yasuaki Amano, Kenzo Kosaka, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi and Ikuo Konishi
14. 2012年9月28日 Kyoto Tokyo Hotel
ASGO the 2nd International Workshop on Gynecologic Oncology
Topics 3 Translational Research for Ovarian Cancer
「Immunotherapy for recurrent ovarian cancer, a new challenge of strategy」
15. 2012年9月28日 Kyoto Tokyo Hotel
ASGO the 2nd International Workshop on Gynecologic Oncology
「Biology of Ovarian Clear Cell Carcinoma: Microarray Analysis and Bioinformatics」
Noriomi Matsumura
16. 2012年9月28日 Kyoto Tokyo Hotel
ASGO the 2nd International Workshop on Gynecologic Oncology
Radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: to improve the outcome and QOL of NAC
「Evening Seminar: Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) for Cervical Cancer」
Mandai M, Baba T, Matsumura N, Yamanoi K, Kosaka K, Yoshioka Y, Hamanishi J and Konishi I
17. 2012年10月7日 大阪 リーガロイヤルホテル大阪
第127回近畿産科婦人科学会学術集会
「当科における卵巣癌IV期症例の臨床的検討」
高倉賢人、濱西潤三、馬場長、松村謙臣、吉岡弓子、小阪謙三、万代昌紀、小西郁生
18. 2012年10月13日～16日 Vancouver British Columbia Canada
the 14th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society

(IGCS)

「ARID1A status divides morphological subtypes of ovarian clear cell carcinoma」

Hisham Abou-Taleb, Ken Yamaguchi, Masaki Mandai, Yasuaki Amano, Koji Yamanoi, Kenzo Kosaka, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi and Ikuo Konishi

19. 2012年11月17日 大阪 大阪大学
第4回関西婦人科腫瘍・病理懇話会
教育講演:「卵巣がん組織に浸潤する免疫細胞の役割をめぐる話題」
万代昌紀、濱西潤三、安彦郁、村上隆介、吉岡弓子、松村謙臣、馬場長、小西郁生
20. 2012年12月5日～7日 神戸
第41回日本免疫学会学術集会
「PD-L1 expression on ovarian cancer cells promotes peritoneal dissemination」
安彦郁、万代昌紀、濱西潤三、吉岡弓子、Kharma Budiman、小西郁生

知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 臨床研究総合センター 開発企画部 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旨とし、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り得る。

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旨とし、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。

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し、一般的化学療法を受けた患者からの試料とともに解析に資する。このために必要な臨床試験への支援を行い、解析に必要な患者由来試料を蓄積、保管する。

(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、受理されている。他がん種を対象に米国において実施されている臨床試験からの情報等をもとに臨床試験計画書等の改訂を行い、計画変更届等必要な手続きを行った。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ている。

C. 研究結果

抗PD1抗体を投与する医師主導治験は保の順調に実施され、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試料が収集されている。抗PD1抗体を投与する医師主導治験においては、低用量群への被験者登録がほぼ完了し高用量群への移行準備を開始した。

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的確に行われ、順調に試料の収集が行われている。

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。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を、時機を逃さず的確に行うことが不可欠である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Scientific Reports 2 巻, 642 (2012)

Bone 50 巻, 69-78 (2012)

Am. J. Transl. Res. 4 巻, 52-59 (2011)

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

該当なし

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