

20133200/B

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～25 年度 総合研究報告書

平成 26(2014)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
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 ----- 21

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 25

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 28

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	近畿大学医学部産科婦人科	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
	松村 謙臣	京都大学大学院 医学研究科 婦人科学産科学	准教授
	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
	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. 総合研究報告書

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)
総合研究報告書

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 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現行の抗がん治療(手術、化学療法、放射線治療)に代わるあるいは補完するような新規治療法の開発が求められている。近年のがん分子生物学の急速な進歩とともに、がんに対する免疫応答やそのメカニズムを応用した新規治療が非常に注目されている。我々は卵巣がんにおいて、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、その進展や転移過程において重要な分子であることを示してきた。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 年度から開始した、プラチナ製剤耐性の進行・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開発も並行して行うことも期待できる。

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。

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：マウス卵巣癌細胞において PD-L1 発現による免疫への作用メカニズム解明を行い、さらに *in vivo* にて同系マウスへの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における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 PD-L1、PD-L2 をはじめとする卵巣癌細胞における複数の免疫抑制因子の発現および、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) ヒト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-L1 発現に関連する遺伝子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データを用いて、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遺伝子群(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遺伝子群 (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。

③卵巣癌における PD-L1 発現測定の精度管理確立の検討
免疫組織染色による PD-L1 発現解析・評価の精度管理法の確立
腫瘍組織の PD-L1 発現が治療効果予測のバイオマーカーであることが示唆されており、免疫染色の精度管理向上を検討した。

3) 卵巣癌に対する医師主導治験の被験者検体を用いたバイオマーカー探索
本公募申請以前(平成 21 年)から当院臨床研究総合センター(旧探索医療センター)との共同研究により、抗 PD-1 抗体 (Nivolumab) 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ると同時に、被験者検体の採取を行うための疫学研究整備を行った。

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 UMIN000005714)」を医師主導治験として開始した。被験者検体を、治験薬投与前後や治療効果を認めた症例について、(1) 血清サイトカインや血球分画解析および(2) 末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析を行った。なお現在治験中であるため、一部のみの解析。

(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なう。

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。

②卵巣癌患者における免疫状態の評価法の確立:

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) ヒト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-L1 発現に関連する遺伝子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/ERK 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いた。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いことから、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可能性が示唆された。

③卵巣癌における PD-L1 発現測定の精度管理確立の検討

従来当研究室での免疫染色による PD-L1 発現解析・評価法を、より臨床的に「診断グレード grade」へ近づけるべく、今後は某検査会社と基礎研究室との共同研究によって精度管理確立を進める予定にしている。また本治験腫瘍検体や次相試験 (現在未定) においても検証できる準備を始めている。

2) 卵巣癌に対する治験と被験者検体採取

医師主導治験のための組織の構築、プロトコル作成、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「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」の治験登録開始 (UMIN 登録 UMIN000005714) 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。現在なお試験中であるため、前例の解析は終了していないが、(1)採血検体を用いて、血清サイトカイン測定および血球分画解析にて、被験者検体の治験経過中に、血清サイトカイン測定および血球分画解析を行った結果、治験薬投与前後でサイトカインが有意に変化した症例はなかった。

(2)末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析

被験者検体の末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析を行った結果、治験薬の投与前後において、既報の免疫抑制関連の遺伝子群が有意に変化することがわかった。一方で、T cell gene signature や B cell gene signature については、有意な変化はなかった。すなわち抗 PD-1 抗体投与により、新たに別の免疫抑制因子が発動もしくは顕在化し、新たながん免疫抑制が働く可能性が示唆された。また、それらと治療に反応しなかった無効例との比較によって、有効例で、サイトカイン gene signature が上昇していることがわかった。まだプレリミナリーな結果であるが、有効例では末梢血における末梢血単核球分画におけるサイトカイン gene signature を検出することにより、治療効果予測ができる可能性が示唆されており、今後追試していく予定である。またさらに登録終了後に全症例を対象に有効性と安全性 (有害事象) について、末梢血を用いた網羅的解析を行う予定にしており、上記だけでなくさらなる新規細胞分画、遺伝子、遺伝子群 gene signature を探索していく予定である。

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であり、またヒトでの抗 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。

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 PD-L1 を軸とした腫瘍局所の免疫環境の解明によって、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進展や転移、抗がん剤治療への効果にも関与している可能性を示すことができた。さらに、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、抗 PD-1 新規治療や現行の抗がん剤治療の補完を念頭に病態解明から治療開発をすすめることは非常に重要であると考えられる。

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

<英文>

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 α 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 morphogenetic 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 Dec;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. et al 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).
 15. 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, Thierry 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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

24. Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Yoshioka Y, Konishi I. [Immunological aspect of metastasis of ovarian cancer]. *Nihon Rinsho*. 2012 Jun;70 Suppl 4:5 07-11. Japanese. No abstract available. PMID: 23156299
25. Matsumura N, Mandai M, Baba T, Konishi I. [Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in ovarian cancer]. *Nihon Rinsho*. 2012 Jun;70 Suppl 4:4 98-501. Japanese. No abstract available. PMID: 23156297
26. Baba T, Ogawa M, Konishi I. [Clinical biomarkers of endometrial cancer]. *Nihon Rinsho*. 2012 Jun;70 Suppl 4:3 72-6. Japanese. No abstract available. PMID: 23156273
27. Konishi I. [Cervical cancer treatment: current perspective]. *Nihon Rinsho*. 2012 Jun;70 Suppl 4:1 91-3. Japanese. No abstract available. PMID: 23156240
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. Kobayashi F, Kondoh E, Hamanishi J, Kawamura Y, Tatsumi K, Konishi I. Pyomayoma 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
34. 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;9 7(10):E1862-70. doi: 10.1210/jc.2012-1268. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791762
35. 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
36. 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
 37. Kondoh E, Shimizu M, Kakui K, Mikami Y, Tatsumi K, Konishi I. Deciduous 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
 38. 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
 39. Horie A, Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, Hattori A. Laeverin/aminopeptidase Q induce 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
 40. Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Matsumura N, Baba T, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Konishi I, Togashi K. Assessment of the early predictive power of quantitative magnetic resonance imaging parameters during neoadjuvant chemotherapy for uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 May;24(4):751-7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000124.
 41. Fujii S, Kido A, Mikami Y, Matsumura N, Konishi I, Togashi K. Peritumoral enhancement in endometrial cancer on dynamic contrast-enhanced imaging: Radiologic-pathologic correlation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 May;40(5):1445-9. doi: 10.1111/jog.12318. Epub 2014 Mar 9.
 42. Koshiyama M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Konishi I. Two cases of recurrent ovarian clear cell carcinoma treated with sorafenib. *Cancer Biol Ther.* 2014 Jan;15(1):22-5. doi: 10.4161/cbt.26608. Epub 2013 Oct 21.
 43. Yamaguchi K, Huang Z, Matsumura N, Mandai M, Okamoto T, Baba T, Konishi I, Berchuck A, Murphy SK. Epigenetic determinants of ovarian clear cell carcinoma biology. *Int J Cancer.* 2013 Dec 31. doi: 10.1002/ijc.28701. [Epub ahead of print]
 44. Yamanoi K, Matsumura N, Kido A, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Abou Taleb H, Togashi K, Konishi I. A novel diagnostic criterion for lymphnode metastasis in cervical cancer using multi-detector computed tomography. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec;131(3):701-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.014. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24145112
 45. Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: a retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec;131(3):574-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.036. Epub 2013 Sep 7.
 46. Taga A, Kondoh E, Hamanishi J, Kawasaki K, Fujita K, Mogami H, Konishi I. Transverse fundal uterine incision for delivery of extremely low birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov 7.

47. Amano Y, Mandai M, Baba T, Hamanishi J, Yoshioka Y, Matsumura N, Konishi I.
Recurrence of a carcinoid tumor of the ovary 13 years after the primary surgery: A case report. *Oncol Lett.* 2013 Nov;6(5):1241-1244. Epub 2013 Aug 6. PMID: 24179502 [PubMed]
48. Okamoto T, Mandai M, Matsumura N, Yamaguchi K, Kondoh H, Amano Y, Baba T, Hamanishi J, Abiko K, Kosaka K, Murphy SK, Mori S, Konishi I.
Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma. *Mol Carcinog.* 2013 Sep 17. doi: 10.1002/mc.22072. [Epub ahead of print] PMID: 24105991
49. Takamatsu S, Matsumura N, Baba T, Mandai M, Mikami Y, Konishi I.
Humoral hypercalcemia caused by uterine corpus carcinosarcoma consisting of squamous cell carcinoma in its epithelial component. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jan;40(1):263-7. doi: 0.1111/jog.12136. Epub 2013 Sep 5.
50. Kawamura Y, Kondoh E, Hamanishi J, Kawasaki K, Fujita K, Ueda A, Kawamura A, Mogami H, Konishi I.
Treatment decision-making for post-partum hemorrhage using dynamic contrast-enhanced computed tomography. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jan;40(1):67-74. doi: 10.1111/jog.12123. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23937115
51. Nishikawa A, Kondoh E, Hamanishi J, Yamaguchi K, Ueda A, Sato Y, Konishi I.
Ileal perforation and massive intestinal haemorrhage from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):20-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.04.018. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23763952
- <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 子宮頸癌一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ピ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. 「トラケレクトミー手術手技を学ぶ広汎性子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)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 β 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－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. 「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
 14. 「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
 15. 「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
 16. 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).
近藤 英治, 巽 啓司, 小西 郁生
Pp202-203, 東京医学社、東京、2011
 17. 婦人科がん 最新の研究動向, 小西郁生:
序文. 小西郁生 (編), pp1-2, 日本臨床社,
東京, 2012
 18. 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
馬場 長、小川まどか、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
 19. IV. 卵巣がん 卵巣癌の転移機構 播種
性転移の分子機構.
松村謙臣、万代昌紀、馬場 長、小西郁生
(編), 婦人科がん 最新の研究動向,
p498-501, 日本臨床社, 東京, 2012
- 総説
1. 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”).
小西 郁生: 産婦人科の実際 61:291-293,
2012
 2. 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-“)
朝倉 寛之, ニコラス S. マクロン,
小西 郁生: 産婦人科の実際 61:1963-19
69, 2012
 3. 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”).
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:
産科と婦人科 79:1279-1284, 2012
 4. HPVワクチン後の子宮頸がん. (“産婦人
科医療の未来の予測”). 小西 郁生
産婦人科の実際 61:1429-1434, 2012
 5. 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”)
松村 謙臣, 馬場 長, 小西 郁生:
産婦人科の実際 61:1806-1815, 2012
- <和文>
1. 「卵巣がんに対する抗PD-1抗体を用い
た新規分子標的治療の医師主導治験」
濱西潤三 小西郁生
京都がん研究会メールマガジン2013年11
月号
 2. 産科と婦人科 80(4): 510 -512 2013
卵巣癌の腫瘍局所における包括的な
免疫環境の解析と治療応用への基礎
的研究 濱西 潤三 産科と婦人科2014年
Vol.81 No.2 2014-01-17
がん免疫療法の最前線 再発・進行卵巣
がんに対する抗PD-1抗体を用いた免疫療法

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)
(総合)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した。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た。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た。

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、このために必須な治療効果の判定、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。目標患者数を達成するための試験期間延長と、他がん種を対象に我が国ならび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た。抗 PD1 抗体を投与する医師主導治験において、

低用量群への被験者登録を完了し、安全性を確認した上で高用量群への移行をおこなった。試験期間を延長し、目標症例数の登録を完了した。

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、目標症例数の被験者登録を完了、試料の収集が順調に行われている。

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かつ、極めて重要な位置を占める。本研究では、このような支援により、治験の完遂が間近であり、収集した試料の解析による、予後および治療効果に関する新規バイオマーカーの探索を可能にした。

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)

Am. J. Transl. Res. 4 巻, 52-59 (2011)

Scientific Reports 2 巻, 642 (2012)

Bone 50 巻, 69-78 (2012)

Annal. Surg. Oncol. 20 巻, 2213-2218 (2013)

Biochem. Biophys. Acta-General Sub. 1830 巻,

4046-4052 (2013)

Tissue Engineer. Part A 19 巻, 17-18, (2013)

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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)
(総合)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いない。我々は、免疫抑制受容体 PD-1 が、がんによる免疫逃避機構に強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。本研究では、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ことを目的とした。また、自己免疫疾患の発症制御において PD-1 と協調的に機能することを見出している免疫抑制受容体 LAG-3 の阻害剤をはじめ、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した。本研究期間内には、マイクロアレイを用いた発現解析により PD-1 と LAG-3 の抑制特性が異なることを見出した。また、PD-1 或いは LAG-3 によって発現誘導が強く抑制される遺伝子の転写調節領域を利用することにより、各々の機能をモニターできるレポーターシステムを構築した。今回得られた情報及び構築したシステムを用いることにより、PD-1 が機能している細胞を分離して解析できるようになれば、抗 PD-1 阻害抗体による治療効果の予測が可能になるとともに、より効果的な治療法の開発につながると期待される。

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、癌細胞がみずから腫瘍免疫応答を抑制し、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。

これまでの我々の基礎検討において、抗 PD-1 抗体による治療効果は、使用するがん細胞株の種類およびマウスの系統によって大きく異なった。そこで、抗 PD-1 抗体による治療効果を治療前或いは治療開始後早期に予測し得るバイオマーカーを探索することが重要である。これまでに、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 阻害抗体が治療効果を示す可能性が高いことを示唆する結果が得られているが、リンパ球側のバイオマーカーについては、ほとんど解析されていない。

PD-1 阻害は、がん免疫を増強する反面、自己