

京都大学
KYOTO UNIVERSITY

2024年4月2日

報道関係者各位

近畿大学
京都大学
シスメックス株式会社

世界初、オプジーボ等の効果を免疫チェックポイント関連因子^{*1}から予測 非小細胞肺癌^{*2}の治療方針検討に役立つ研究成果

近畿大学医学部（大阪府大阪狭山市）内科学教室（腫瘍内科部門）主任教授 林秀敏、近畿大学病院（大阪府大阪狭山市）がんセンター特任教授 中川和彦、京都大学大学院医学研究科がん免疫 PDT 研究講座（京都府京都市）特定教授 茶本健司、京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター（京都府京都市）センター長・京都大学高等研究院（京都府京都市）特別教授 本庶佑らの研究グループは、シスメックス株式会社（兵庫県神戸市）との共同研究により、非小細胞肺癌に対するオプジーボ（一般名：ニボルマブ）をはじめとする抗 PD-1 抗体^{*3}の効果を、血液中の「免疫チェックポイント関連因子」から予測できる可能性があることを明らかにしました。本研究成果は、今後、非小細胞肺癌の治療方針検討の際に役立つものであると期待されます。

本件に関する論文が、令和 6 年（2024 年）4 月 2 日（火）AM2:00（日本時間）に、国際的な臨床医学の学術誌“Journal of Clinical Investigation（ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲイション）”にオンライン掲載されました。



幅広いがんの治療薬として使用されているオプジーボ（一般名：ニボルマブ）

1. 本件のポイント

- 「免疫チェックポイント関連因子」から、オプジーボなど抗 PD-1 抗体の非小細胞肺癌に対する効果を予測できることを明らかに
- 既存のバイオマーカーと異なり血液を用いて解析するため、リアルタイムに患者の免疫状態を予測可能
- 今後、非小細胞肺癌の治療方針を検討する際に役立つ研究成果

2. 本件の背景

平成 30 年（2018 年）にノーベル医学・生理学賞を受賞した、京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター長・京都大学高等研究院特別教授 本庶佑による「PD-1」という分子の発見で、外科手術や放射線治療法、抗がん剤などの化学療法が主流だったがん治療が大きく革新されました。PD-1 は、免疫細胞の表面に存在する「免疫チェックポイント」と呼ばれるタンパク質の一つで、ここのがん細胞が作る PD-L1 というタンパク質が結合すると、免疫が抑制されてがん細胞が増殖します。PD-1 と PD-L1 の結合を阻害する「抗 PD-1 抗体」は、がん細胞に対する免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すことから、さまざまながんの治療薬として実用化されており、代表的な治療薬として「オプジーボ（一般名：ニボルマブ）」が広く知られています。

こうした抗 PD-1 抗体は効果が非常に高い一方、長期的に有効性が得られる患者の割合は約 10～20%であるため、どのような患者に抗 PD-1 抗体が有効かを予測することが、治療方針を決定するうえで重要です。腫瘍組織を用いて抗 PD-1 抗体の有効性を予測する手法はあるものの、精度が十分でなく、また、腫瘍組織からリアルタイムに免疫状態を把握することはできないため、血液を用いて患者の免疫状況を予測できるバイオマーカーが求められています。

3. 本件の内容

研究グループは、平成 27 年（2015 年）12 月から、肺癌の 8～9 割を占める非小細胞肺癌のうち進行性の患者を対象として、抗 PD-1 抗体のバイオマーカーを探索する医師主導治験^{※4}を行いました。50 例の進行性非小細胞肺癌患者に対してオプジーボ（ニボルマブ）による治療を行い、治療前の血液を採取しました。京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センターとシスメックス株式会社は、これまでに共同開発にて可溶性免疫チェックポイント関連因子（PD-L1、PD-1、CTLA-4）を精密に測定する方法を開発しており、採取した血液を用いて、血球の遺伝子解析と、血漿中の

可溶性免疫チェックポイント関連因子の測定等を行いました。その結果、血漿中の PD-L1 と CTLA-4 の濃度を確認することで、抗 PD-1 抗体の有効性を予測できる可能性が示唆されました。

さらに、免疫細胞の一つで、がん細胞を攻撃する T 細胞の遺伝子発現解析を行ったところ、免疫チェックポイント関連因子の濃度と T 細胞の疲弊度合い^{*5}が関連していることも明らかになりました。本研究は、今後、非小細胞肺がんの治療方針を検討する際に役立つものと期待されます。

4. 論文概要

掲載誌：Journal of Clinical Investigation (インパクトファクター：15.9@2022)

論文名：Soluble immune checkpoint factors reflect exhaustion of antitumor immunity and response to PD-1 blockade

(可溶性免疫チェックポイント関連因子は抗腫瘍免疫の疲弊度合いと PD-1 阻害による有効性を反映する)

著者：林秀敏^{1*}、茶本健司^{2,3*}、波多江龍亮²、黒崎隆¹、富樫庸介^{4,5}、福岡和也⁶、後藤恵⁷、千葉康敬⁶、富田秀太⁸、大田隆代⁹、原谷浩司¹、高濱隆幸¹、谷崎潤子¹、吉田健史¹、岩朝勤¹、田中薫¹、武田真幸^{1,10}、平野智子²、吉田博徳¹¹、小笹裕晃¹¹、阪森優一¹²、坂井和子⁴、樋口景子⁷、宇賀均⁷、角中ちひろ⁷、平井豊博¹¹、西尾和人⁴、中川和彦¹¹、本庶佑^{2†} *共同筆頭著者 †共同責任著者

所属：1 近畿大学医学部内科学教室 (腫瘍内科部門)、2 京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター、3 京都大学大学院医学研究科がん免疫 PDT 研究講座、4 近畿大学医学部ゲノム生物学教室、5 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍微小環境学分野、6 近畿大学病院臨床研究センター、7 シスメックス株式会社、8 岡山大学病院ゲノム医療総合推進センター、9 和泉市立総合医療センター腫瘍内科、10 奈良県立医科大学医学部がんゲノム・腫瘍内科学講座、11 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学、12 京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

5. 研究詳細

研究グループは、バイオマーカーの探索を行うために、以下のコホート研究^{*6}を実施しました。

- ・コホート A : 進行性非小細胞肺がんの患者 50 例に対して、オプジーボ (ニボルマブ) の有効性のバイオマーカーを探索する医師主導治験 (Nivolution 試験)

- ・コホート B・C : 抗 PD-1 抗体薬もしくは抗 PD-L1 抗体薬の治療を受けた進行性非小細胞肺癌患者を、後ろ向きに解析^{※7}した研究
- ・コホート D : 細胞障害性抗がん剤の治療を受けた非小細胞肺癌患者を、後ろ向きに解析した研究
- ・コホート E : 分子標的治療の治療を受けた進行性非小細胞肺癌患者を、後ろ向きに解析した研究

すべての患者の血液を採取し、得られた血漿からシスメックス株式会社の全自動免疫測定装置 HISCL™を使用して、可溶性 PD-L1、PD-1 および CTLA-4 といった可溶性免疫チェックポイント関連因子を測定しました。その結果、腫瘍の PD-L1 発現が高い、もしくは T 細胞の浸潤が多い腫瘍がある患者では、可溶性免疫チェックポイント関連因子の濃度が高いことと、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬に対する不応答性が相関することがわかりました。特に、可溶性 PD-L1 と可溶性 CTLA-4 の濃度の組み合わせから、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の不応答性を高い精度で予測できることが明らかになりました。しかし、細胞傷害性抗がん剤や分子標的治療を受けた患者には、この関連性が見られませんでした。

さらに追加研究として、近畿大学病院（大阪府大阪狭山市）腫瘍内科、京都大学医学部附属病院（京都府京都市）呼吸器内科、和泉市立総合医療センター（大阪府和泉市）腫瘍内科にて、抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体による治療を受けた患者（コホート B、C）の治療前血液から、可溶性免疫チェックポイント関連因子を測定したところ、コホート A の研究と結果が一致し、免疫チェックポイント関連因子から、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の治療効果予測が可能であることが示されました。

また、腫瘍のサイズ、腫瘍組織内の PD-L1 発現、および腫瘍組織と末梢血 CD8⁺T 細胞（CD8 という特異的なタンパク質を発現するがん細胞傷害性 T 細胞）の遺伝子発現の解析から、可溶性免疫チェックポイント関連因子の濃度が高い患者の T 細胞では、免疫疲弊因子^{※8}の遺伝子発現が高いことが明らかになりました。このことは、血中の可溶性免疫チェックポイント関連因子の濃度は、がんを攻撃する T 細胞の疲弊度合いと関連していることを示唆しています。

本研究により、可溶性免疫チェックポイント関連因子の濃度は T 細胞の過疲弊に関連しており、特に PD-L1 と CTLA-4 の組み合わせにより、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬への不応答性患者を特定できることが明らかになりました。現在、進行性非小細胞肺癌患者における抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果予測バイオマーカーとして腫瘍組織の PD-L1 発現が臨床で使用されていますが、その精度は十分ではありません。本研究における

血漿中の可溶性免疫チェックポイント関連因子測定は、腫瘍組織の PD-L1 発現のバイオマーカーを補完できる可能性があり、将来の治療戦略において有用であることが示唆されました。

6. 研究代表者のコメント



本庶 佑 (ほんじょ たすく)

所 属：京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター
京都大学高等研究院

職 位：特別教授

学 位：医学博士

コメント：本研究は、がん免疫治療の効果予測へ向けた重要な一歩です。



林 秀敏 (はやし ひでとし)

所 属：近畿大学医学部内科学教室 (腫瘍内科部門)

職 位：主任教授

学 位：博士 (医学)

コメント：京都大学本庶研究室における PD-1 の発見を契機として開発されてきた抗 PD-1 抗体は、進行非小細胞肺癌治療で幅広く使用されています。本研究は血液検体を利用した悪性腫瘍に対する免疫環境 (リンパ球の疲弊具合) の簡便な評価と免疫チェックポイント阻害薬の有効性の予測について報告した論文です。本庶先生の提案のもとで京都大学とシスメックス社の開発した可溶性 PD-1、PD-L1、CTLA-4 測定法がニボルマブの有効性を予想できるか検討するため、近畿大学にて行われた医師主導治験 (Nivolution 試験) の臨床結果及び、京都大学、近畿大学を中心とした施設による追加研究の結果がもととなっています。本研究結果により、肺癌患者さんに対して免疫チェックポイント阻害薬の有効性を侵襲性が少ない方法で効率的に予測できる可能性があります。また同時に今後の血液検体を利用した腫瘍免疫研究への発展が期待されます。

7. 用語説明

※1 免疫チェックポイント関連因子：

免疫応答を制御する分子のこと。持続的に抗原刺激が起こると、免疫細胞である T 細胞の膜表面に発現し、T 細胞の細胞増殖能やサイトカイン産生能、細胞傷害性が低下する。

※2 非小細胞肺がん：

肺がんの 8~9 割を占め、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんなどに分類される。

- ※3 抗 PD-1 抗体：
免疫チェックポイント阻害剤の一つ。がん細胞を攻撃する T 細胞を阻害する、PD-1 と PD-L1 の結合を阻止する。抑えられていた T 細胞の働きを亢進させ、抗腫瘍効果を発揮させる。

- ※4 医師主導治験：
企業等が主体で行う治験と異なり、企画・立案から管理まで医師自らが行う治験のこと。

- ※5 T 細胞の疲弊度合い：
T 細胞は、過剰な抗原刺激を受けると機能不全や、機能障害に陥る。その機能障害の度合いのことを示す。

- ※6 コホート研究：
疾病の要因と発症の関連を調べるための観察的研究の手法の一つ。

- ※7 後ろ向きに解析：
疾病の要因と発症の関連等を調べるための観察的研究の手法の一つで、過去にさかのぼって解析する。

- ※8 免疫疲弊因子：
T 細胞が疲弊し機能不全に陥る際に発現する遺伝子であり複数の遺伝子で定義されている。

以上

本プレスリリースは、ステークホルダーの皆さまに企業活動をお伝えするために実施しています。当社製品や研究開発の情報を含む場合がありますが、これらは製品に関するプロモーションや広告、医学的なアドバイス等を目的とするものではありません。また、掲載されている情報は、発表日現在の情報です。その後予告なしに変更されることがございますので、あらかじめご了承ください。