

CAF の多様性による

抗 PD-1 抗体療法の効果予測とそのメカニズムの探索

名古屋大学大学院医学系研究科
化学療法学 大学院生 宮井 雄基
名古屋大学大学院医学系研究科
腫瘍病理学 准教授 榎本 篤

1. 研究の背景・目的

がん促進性の制御性T細胞とがん抑制性のエフェクターT細胞が存在することと同様に、がん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)にもがん促進性CAF とがん抑制性CAF とがあることが示唆されている。

申請者は、CAF における Meflin の陽性率(全CAF のうち Meflin 陽性細胞の占める割合が20%以上を高発現と判定)を評価し、Meflin 高発現群において抗 PD-1 抗体療法の客観的奏功率(ORR)が Meflin 低発現群と比較して有意に高く、Meflin 陽性率は患者の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)と有意に正の相関を示すことを見出していた。

しかしながら、その明らかな分子機序は解明されていない。本研究は、その分子機序の端緒を明らかにし、免疫細胞と同様に CAF にも多様性があることが、免疫チェックポイント阻害薬が奏功する患者の選別法の開発に資する知識的基盤を構築することを目的とした。

2. 研究の対象ならびに方法

A. 抗 PD-1 抗体(ニボルマブあるいはペムブロリズマブ)だけでなく、抗 PD-L1 抗体(アテゾリズマブ)を導入した非小細胞肺癌患者で、CAF における Meflin の陽性率と ORR および OS・PFS を評価した。

B. ヒト非小細胞肺癌の組織検体中に存在する免疫細胞の数量と種類を、各種抗体を用いた免疫組織化学染色で定量し、CAF における Meflin 陽性率との相関を検証した。また、Meflin 野生型およびノックアウトマウスに MC38 細胞を皮下移植したモデルの腫瘍組織中、所属リンパ節、脾臓に存在する免疫細胞の数量と種類を FACS で網羅的に解析した。

C. 抗 PD-1・PD-L1 抗体の投与が開始される非小細胞肺癌症例について、前向き観察研究にて Meflin 陽性率と各アウトカムとの相関を検証する。主要評価項目は ORR、副次評価項目は OS、PFS とした。

3. 研究結果

A. 抗 PD-L1 抗体を使用した患者も含め計 72 人を解析し、Meflin 高発現群では ORR が 32.7%(49 症例中 16 症例)であり、Meflin 低発現群の 0%(23 症例中 0 例)と比較して有意に高かった(p 値 0.00151)。また、CAF における Meflin 陽性率は OS・PFS と有意に正の相関を示した(それぞれハザード比 0.3857(p 値 0.01398)および 0.3758(p 値 0.003176))。

B. ヒト肺がん検体において、Meflin 高発現群と低発現群において、CD3、CD4、CD8、FoxP3 陽性細胞の数や割合に有意な差を認めなかった。しかし、Meflin 野生型およびノックアウトマウスにおける MC38(マウス大腸がん細胞)腫瘍浸潤免疫細胞の FCM 解析で、浸潤免疫細胞のパターンや発現タンパクのプロファイルが大きく異なることが判明している。

C. 多施設共同研究の準備等のため予定より計画が遅れているが、研究計画書は完成し、現在、当院の倫理審査委員会にて審査中である。

4. 考察

B の結果から、Meflin 野生型マウスとノックアウトマウスとで免疫微小環境が大きく異なることが判明した。今後、抗マウス PD-1 抗体の使用前後でどのように免疫微小環境が異なるのかを調査する予定である。また、Meflin 野生型の CAF とノックアウトマウスの CAF とを比較し、どのような違いがあるのか、それらがどのように免疫微小環境に影響を及ぼすかを検討する。さらに、Meflin 野生型マウスとノックアウトマウスとで、腫瘍を移植していない正常マウスにおける脾臓の免疫細胞の FCM 解析を実施し、背景の違いを確認する。

5. 文献

Maeda K et al. Sci Rep, 6:22288 2016

Costa A et al. Cancer Cell, 33:463, 2018

Lakins MA et al. Nat Commun, 9:948 2018

6. 論文発表

1) Significance of Fibroblast Heterogeneity in Predicting Treatment Response

Miyai Y, Enomoto A, Ando Y, Takahashi M

6th JCA-AACR Special Joint Conference Kyoto Tokyu Hotel No.8-4 2018 年 7 月

2) Meflin による抗 PD-1 抗体療法の効果予測

宮井雄基、榎本篤、長谷哲成、長谷川好規、安藤雄一、高橋雅英

第 116 回 日本内科学会講演会 ポートメッセ名古屋 第 168 席 2019 年 4 月

3) Meflin による抗 PD-1 抗体療法の効果予測

宮井雄基、榎本篤、安藤雄一、高橋雅英

第 108 回 日本病理学会総会 東京国際フォーラム P3-253 2019 年 5 月