

研究結果の概要

(研究代表者)

機関名	順天堂大学大学院医学研究科
部署・職名	免疫病・がん先端治療学講座 特任教授
氏名	森本幾夫

研究課題名 (課題番号) : 悪性胸膜中皮腫のヒト化 CD26 抗体療法確立のための予後・治療効果予測バイオマーカーの開発 (180101-01)

研究実施期間 : 令和2年4月1日から令和3年3月31日まで

【研究目的】

悪性胸膜中皮腫は現時点で効果的な治療法はなく、予後は極めて不良で労災疾病行政上も大きな問題であり、有効な新規治療法の確立は急務である。研究代表者は抗腫瘍効果の強いヒト化 CD26 抗体の開発に成功し、悪性中皮腫における CD26 発現の解析、抗体の抗腫瘍作用機構の解明に取り組み、この抗体は抗体医薬特有の ADCC に加え、CD26 陽性腫瘍に結合することで腫瘍の増殖抑制に働くこと、さらに近年では腫瘍免疫の促進にも働きうることを明らかにしてきた。さらに、抗体療法の確立に不可欠な病理組織の CD26 発現診断用抗体、可溶性 CD26/DPP4 値測定系を開発した。フランスにてヒト化 CD26 抗体の治療抵抗性悪性中皮腫を中心とした First-in-Human 第 I 相臨床試験を施行した。免疫チェックポイント阻害薬のような特記すべき有害事象もなく、有効性を示唆するデータも得られたが(Br J Cancer. 2017)、どの患者が CD26 抗体療法の適用となるかが課題とされた。

フランスでの臨床試験患者血清を解析し、CD26/DPP4 値の変動解析が Stable Disease(SD)/Progressive Disease(PD)の予測バイオマーカーとなる可能性が示唆された($p<0.016$)。この予備結果の実証、及び新規治療効果予測バイオマーカーの確立を目指し、本邦で 2017 年から開始した悪性中皮腫の第 I/II 相臨床試験(第 I 相 9 例が 2018 年中に終了し、第 II 相も 2019 年度内に全 31 例への抗体投与が終了)の検体を用いて、(1)病理組織での解析で腫瘍周囲に浸潤する免疫細胞の解析、(2)total40 症例で Partial Response(PR)または SD が 4 サイクル以上持続した CD26 抗体治療が特に有効だった検体を中心として①血清バイオマーカー及び②末梢血リンパ球バイオマーカー解析を行う。また、国内臨床試験において PD-1 抗体抵抗例に対しても CD26 抗体が有効な症例が認められた。そこで、ヒト化 CD26 抗体と免疫チェックポイント阻害薬との併用効果を検討するためにヒト免疫化マウスへの悪性中皮腫株 JMN 担癌モデルを構築し、(3)ヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果を検討する。これにより安全かつ革新的な CD26 抗体療法の確立と抗体療法適用患者の適切な選択を可能にする。

【研究方法】

- 国内第 I 相パート(9 例)および第 II 相パート(31 例)の計 40 症例を用いて、中皮腫組織に浸潤する免疫細胞を解析し、SD 及び PD との関係を解析する。
- 国内の第 I/II 相臨床試験患者の抗体投与前後 (Day0,15,29) 並びに SD、PR となった患者ではその持続期間中の血清を用いて①可溶性 CD26 タンパク量②DPP4 酵素活性、ならびに CD26/DPP4 によって制御される各種③サイトカイン④ケモカインの経時変化を、研究代表者等が開発した測定系および Bio-Plex システムを用いて解析する。
- 国内の第 I/II 相臨床試験患者の CD26 抗体投与前の末梢血中 CD4 および CD8T 細胞を用いて、末梢血 T 細胞のフェノタイプと CD26 抗体治療の有効性との関係を明らかにする。そのため①末梢血中の免疫細胞組成②T 細胞の CD26 およびケモカインレセプター発現③細胞傷害性エフェクター T 細胞および制御性 T 細胞の割合④主要な免疫チェックポイント分子の発現を解析する。
- 免疫不全マウスの NOG マウスに低線量放射線を照射してヒト臍帯血 CD34+造血幹細胞を移入してヒト免疫化マウスを作製し、その後ヒト悪性中皮腫株 JMN 細胞を皮下移入し、ヒト化 CD26 抗体及びマウス抗ヒト PD-1 単クローン抗体を複数回投与してその併用効果を解析する。

【研究成果】

- 1) 中皮腫腫瘍部分へのリンパ球並びに CD26 陽性単核細胞（リンパ球と単球等）浸潤について治療効果との比較を試みた。その結果、long SD 5 症例中では腫瘍浸潤リンパ球 3+が 4 症例、+1 が 1 症例であり、治療効果が長い症例では CD26+単核細胞浸潤が多い傾向があった。一方、PD 16 症例では、腫瘍浸潤リンパ球が 3+は 3 症例、+2 は 5 症例、+1 は 8 症例であり、CD26+単核細胞浸潤が少ない傾向が窺われた。これらの結果は、中皮腫においてリンパ球浸潤および CD26 陽性単核細胞の半定量評価が治療効果予測のバイオマーカーとなる可能性を示唆する。
- 2) 今年度は、抗腫瘍効果について最終的な中央判定結果をもとにこれまでの血清解析データを再解析（グループ分け）し、CD26 抗体の有効性予測バイオマーカー候補として SDF-1 α , MIP-1d, MCP1 を見出した。また、Gro-b, CTACK, MCP2 も有効性の予測に役立つ可能性が考えられる。血清中の可溶性 CD26 濃度/DPP4 酵素活性の変動解析については、CD26 抗体の投与量と投与頻度によって血清検体採取のタイミングを再度検討する必要があることが示された。
- 3) 末梢血リンパ球のフェノタイプ解析により、CD26 抗体有効例では特に CD8 T 細胞で細胞傷害性エフェクターT 細胞(CD26 陰性・CD28 陰性・KLRG1 陽性サブセット)の割合が高く、免疫チェックポイント分子の中で PD1 と TIGIT の発現陽性率が高い可能性を見出した。CD26 抗体の臨床応用を目指すうえでこれらのバイオマーカー候補が有効性予測に役立つことを期待する。
- 4) 治療抵抗性の悪性中皮腫患者に対して、CD26 抗体単剤でも高い割合で SD・PR となり抗腫瘍効果は認められたが、より長期間抗腫瘍効果を発揮し、無増悪生存期間を与えられる本抗体を用いた新たな併用療法の開発も重要な課題である。そこで、ヒト免疫化マウスを用いたヒト悪性中皮腫細胞株担癌モデルを確立し、ヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果を検討した結果、それぞれの単剤よりも強い相乗効果が認められる予備実験データを得た。

【結論】

- 1) 中皮腫における腫瘍浸潤リンパ球および CD26 陽性単核細胞数の解析が、本抗体療法の新たなバイオマーカーとなる可能性が示された。
- 2) 今年度は国内第 I/II 相臨床試験の最終集計結果をもとに、これまでの血清及び末梢血リンパ球のデータの再解析を行い、ヒト化 CD26 抗体の予後・治療効果予測バイオマーカー候補として、SDF-1・MIP-1d・MCP1 を見出し、また補足マーカーとして Gro-b・CTACK・MCP2 を見出した。
- 3) 末梢血リンパ球のフェノタイプ解析により、CD26 抗体有効例では特に CD8 T 細胞で細胞傷害性エフェクターT 細胞(CD26 陰性・CD28 陰性・KLRG1 陽性サブセット)の割合が高く、免疫チェックポイント分子の中で PD1 と TIGIT の発現陽性率が高い可能性を見出した。
- 4) ヒト免疫化マウスにヒト悪性中皮腫細胞株を皮下移入する担癌モデルにおいて、ヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果を検討した結果、それぞれの単剤よりも強い腫瘍増殖抑制効果が見られることが示唆された。

【今後の展望】

本研究課題の遂行により、国内第 I/II 相臨床試験は合計 40 症例で症例数の制約がある中、ヒト化 CD26 抗体の有効性を予測し得るいくつかの興味深いバイオマーカー候補を見出した。今後、CD26 抗体の臨床応用を目指すうえでこれらのバイオマーカー候補が有効性予測に役立つことを期待する。

国内第 I/II 相臨床試験において、免疫チェックポイント阻害薬抵抗性患者にもヒト化 CD26 抗体が有効である結果が得られたが、単剤のみよりもより長期間抗腫瘍効果を発揮し、無増悪生存期間を与えられる本抗体を用いた PD-1 抗体との併用など新たな併用療法の開発も重要な課題である。