研究結果の概要（総合研究報告）

（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）：悪性胸膜中皮腫に対するヒト化抗 CD26 抗体と免疫チェックポイント阻害薬との革新的併用療法の開発（210901-02）

研究実施期間：令和3年4月1日から令和6年3月31日まで

【研究目的】

胸膜中皮腫はアスベスト暴露により発症する難治性がんであり、予後は極めて不良で労災疾病行政上も大きな問題となっている。研究代表者は CD26 の抗体開発、cDNA の単離を世界に先駆けて行い (Immunol Rev 1998)、30 年に渡り CD26 研究を続け、特に CD26 のヒト免疫及びがんにおける機能、臨床応用の研究で世界をリードしている。抗腫瘍効果の強いヒト化 CD26 抗体を開発し、中皮腫における CD26 の発現、抗体の抗腫瘍作用機構を明らかにしてきた。中皮腫に対する CD26 抗体の臨床試験では**免疫チェックポイント阻害薬(ICI)で報告されているような自己免疫疾患様の有害事象はなく、安全性が証明**されている。さらに CD26 抗体が **ICI 抵抗性の中皮腫患者にも有効である可能性が示唆**された。併用療法では単剤よりも無増悪生存期間(PFS)は向上するものの副作用出現率も上昇するため、更なる治療手段の改善が必要である。また、ICI の治療抵抗性患者の治療をいかに向上させるかも今後、克服すべき課題といえる。ヒト化 CD26 抗体単剤でも有効性を示す結果は得られているが、**多くの中皮腫患者により長期間抗腫瘍効果を発揮できる、有効かつ安全な新規治療法の確立**を最終的な目標とし、CD26 抗体と ICI との併用療法の開発に取り組む。また、胸膜中皮腫に対する CD26 抗体単剤の国内第 I/II 相臨床試験の患者検体を用いて、CD26 抗体が有効な患者を選択できるバイオマーカーの探索も継続して行う。

【研究方法】

- ヒト免疫化マウスを用いた担癌モデルの作製
- 腫瘍浸潤リンパ球の解析
- マウス血清中の可溶性ヒト/マウス CD26 値とその DPP4 酵素活性値の測定
- マルチプレックスアッセイによるマウス血清中ヒトサイトカイン・ケモカインの定量
- 国内第 I/II 相臨床試験患者の腫瘍病理組織の DNA マイクロアレイ解析と遺伝子発現解析
- 国内第 I/II 相臨床試験患者の血清検体の可溶性 CD26 値と DPP4 酵素活性値、サイトカイン・ケモカインの経時的解析

【研究成果】

ヒト免疫化マウスにヒト中皮腫細胞株 H226(上皮型)および JMN(肉腫型)を皮下移入する担癌モデルを確立し、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的な腫瘍増殖抑制効果が認められるデータが得られ、非臨床 POC データを取得した。このモデルにおいて、CD26 抗体投与によりヒト T 細胞の腫瘍内浸潤が促進されるメカニズムの詳細を明らかにしたが、CD26 抗体はさらに T 細胞の活性化亢進に働くとも考えられた。また、国内第 I/II 相臨床試験の患者血清を解析した結果、YS110 投与によって血清中の Th1 遊走ケモカイン濃度が顕著に増加する一方で、Th2 遊走ケモカイン濃度は減少することを見出し、CD26 抗体は腫瘍に浸潤する免疫細胞を変化させ、癌微小環境のサイトカイン・ケモカイン産生にも影響する可能性が考えられ、極めて多様な抗腫瘍作用メカニズムを持つことが示唆された。

また、ヒト化 CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者の(1)腫瘍病理組織、(2)血清、(3)末梢血リンパ球を用いてバイオマーカー探索研究を実施した結果、(1)腫瘍病理組織の解析からは CD26 抗体有効例で共通して高発現している遺伝子 X を、無効例で共通して高発現している遺伝子 Y を見出した。免疫染色及び in situ hybridization によりホルマリン固定・パラフィン包埋中皮腫組織における X と Y のタンパクレベル・mRNA レベルでの発現量評価を試みたが、さらなる発現量評価方法の検討が必要である。また、(2)血清の解析からは、CD26 抗体有効例では無効例よりも CD26 抗体投与後の血清中の可溶性 CD26 量と DPP4 酵素活性値が低いことが示され、CD26 抗体投与後の血清中の可溶性 CD26 量・DPP4 酵素活性の測定が CD26 抗体の有効性予測バイオマーカーになり得ることを明らかにした。また、サイトカイン・ケモカインの多項目解析を行った結果、CD26 抗体有効例では SDF-1 α ,8/CXCL12 や MCP2/CCL8 の血清中濃度が無効例よりも低値を示す傾向が見られ、抗体の有効性を予測できる候補分子となることを見出した。

【結論】

ヒト T 細胞と B 細胞が生着した免疫化マウスの作製に成功し、ヒト中皮腫細胞株 H226 と JMN 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 抗体との併用効果についての非臨床 POC データを取得した。CD26 抗体投与によってヒト T 細胞の腫瘍内浸潤が促進されるメカニズムの詳細を明らかにした。ヒト化 CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者の(1)腫瘍病理組織、(2)血清、(3)末梢血リンパ球を用いたバイオマーカー探索研究の結果、(1)腫瘍病理組織の解析からは有効例で共通して高発現している遺伝子 X を、無効例で共通して高発現している遺伝子 Y を見出した。また、(2)血清の解析からは抗体投与後の血清中の可溶性 CD26 量・DPP4 酵素活性の測定が CD26 抗体の有効性予測バイオマーカーになり得ること、サイトカイン・ケモカインの中では SDF-1 α ,8/CXCL12 や MCP2/CCL8 などが有効性を予測できる候補分子となることを見出した。これらの成果が今後の CD26 抗体療法開発に繋がることを期待する。

【今後の展望】

CD26 抗体は極めて多様なメカニズムで抗腫瘍作用を発揮すると考えられ、CD26 抗体が T 細胞の活性化を亢進するメカニズムや腫瘍関連線維芽細胞への影響など、ICI との併用の相乗効果のさらなるメカニズム解明を進める。CD26 抗体療法が有効な患者を選択できるバイオマーカーを同定できれば、CD26 抗体と PD-1 抗体との併用療法が期待できる患者、PD-1 抗体が無効でも CD26 抗体による治療が期待できる患者の割合を予測することへの応用も期待されるため、今回の DNA マイクロアレイ解析により得られた候補分子 X と Y の発現評価を腫瘍組織で行える方法を確立したい。

胸膜中皮腫に対する CD26 抗体と PD-1 抗体 Pembrolizumab との併用の国内第 II 相医師主導治験の実施に向けて、準備を進める予定である。