

厚生労働科学研究費補助金
労災疾病臨床研究事業

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

令和 3 年度～令和 5 年度
総合研究報告書

研究代表者 森本 幾夫

令和 6(2024)年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

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	1
---	---

研究代表者 森本 幾夫
順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座 特任教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	17
--------------------	----

I. 総合研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金

総合研究報告書

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

研究代表者 森本 幾夫 順天堂大学大学院医学研究科

免疫病・がん先端治療学講座 特任教授

研究要旨

悪性胸膜中皮腫は主にアスベストばく露によって起こる難治性悪性腫瘍であり、現時点で満足できる治療法はなく、新たな治療法の確立が望まれている。われわれはヒト化 CD26 抗体 YS110 を開発し、国内でも悪性胸膜中皮腫を対象に第 I/II 相臨床試験を実施した。第 II 相臨床試験の最終患者への投与は既に終了し、結果の集計が完了したところだが、安全性が確認され、フランスでの第 I 相臨床試験と同等の有効性を示唆する結果が得られている。

治療抵抗性の悪性中皮腫患者に対して、CD26 抗体単剤投与でも高い割合で Stable Disease (SD)・Partial Response 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、ヒト免疫化マウスにヒト悪性中皮腫細胞株 H226 と JMN を皮下移入する担がんモデルを確立し、YS110 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 SD 症例で共通して高発現している遺伝子 X を、Progressive Disease (PD)症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 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、サイトカイン・ケモカインの中では SDF-1 α , β /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。

研究分担者

岸本 卓巳：独立行政法人労働者健康安全
機構 アスベスト疾患研究・
研修センター 所長

山田 健人：埼玉医科大学医学部 病理学
教授

波多野 良：順天堂大学大学院医学研究科
免疫病・がん先端治療学講座
特任准教授

研究協力者

藤本 伸一：岡山労災病院 腫瘍内科部長

青江 啓介：山口宇部医療センター 腫瘍
内科 内科系診療部長

伊藤 匠：順天堂大学大学院医学研究科
免疫病・がん先端治療学講座
特任助教

大沼 圭：順天堂大学大学院医学研究科
免疫病・がん先端治療学講座
非常勤講師

金子 有太郎：ワイズ・エー・シー株式会
社 代表取締役 CEO
近畿大学 客員教授(元)

例に First-in-Human 第 I 相臨床試験を実施し、**安全性が確認され、有効性を示唆するデータも得られた**(Br J Cancer 2017)。本邦でも治療抵抗性の悪性中皮腫を対象に第 I 相臨床試験を開始し(第 1~3 コホート)、全 9 例への投与が終了した(Lung Cancer 2019)。本結果から抗体推奨用量を 6mg/kg として開始した第 II 相臨床試験も全 31 例への投与が終了した。国内の臨床試験でもフランスでの臨床試験と同等の有効性を示す結果が得られている(論文投稿中)。重要なことに、CD26 抗体ではフランスでの第 I 相臨床試験 33 例、国内での第 I/II 相臨床試験 40 例中、**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。特記すべきは、国内臨床試験 40 例中、PD-1 抗体(Nivolumab (Nivo))無効例が 13 例含まれており、うち評価可能 11 例中 Partial Response (PR)が 1 例・Stable Disease (SD)が 7 例・Progressive Disease (PD)が 3 例で、72.7% (8/11)が PR・SD であり、**ICI 抵抗性患者にも CD26 抗体が有効である可能性が示唆**された。近年、CTLA-4 抗体、PD-1 抗体などの ICI の登場は、特に悪性黒色腫や肺癌などの領域で治療に変革をもたらした。治療抵抗性の悪性中皮腫 34 例に対する本邦での Nivo の第 II 相臨床試験では無増悪生存期間(PFS)が 6.1 ヶ月と突出して良好な結果が得られているが(Clin Cancer Res 2019)、欧米での治療抵抗性悪性中皮腫に対する臨床試験では、PD-1 抗体は Nivo, Pembrolizumab とともに単剤では PFS 2.6-4.5 ヶ月ほどで、Nivo と CTLA-4 抗体の併用でも悪性中皮腫 38 例で PFS は 6.2 ヶ月である(Front Oncol 2020)。このように一般的に併用療法では単剤よりも 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。ヒト化 CD26 抗体の国内臨床試験でも全 40 例中 Nivo 抵抗性再発例が 13 例含まれていたことから、ICI の治療抵抗性患者の治療

A. 研究目的

悪性中皮腫は主に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 年以上に渡り 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、悪性中皮腫における CD26 の発現、抗体の抗腫瘍作用機構を明らかにしてきた(Clin Cancer Res 2007, PLoS One 2013, Nat Immunol 2015)。フランスにて治療抵抗性の悪性中皮腫を中心とした計 33

をいかに向上させるかも今後、克服すべき課題といえる。

以上から、**多くの悪性中皮腫患者に、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を行う。

(1)ヒト免疫化マウスを作製し、このマウスを用いたヒト悪性中皮腫細胞株担癌モデルにおいてヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果およびその抗腫瘍作用メカニズムを検討する。

(2)CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者の(1)中皮腫組織、(2)血清、(3)末梢リンパ球を用いた解析を実施し、CD26 抗体の有効性予測バイオマーカーの探索を行う。

B. 研究方法

各分担研究報告書に著述

(倫理面への配慮)

ヒト臍帯血 CD34 陽性造血幹細胞および成人健常者の末梢血を用いた研究については、森本が講座責任者である順天堂大学大学院医学研究科で本研究を行うための研究計画書等を倫理審査委員会へ提出し、承認を得ている(順大医倫第 2018127 号, 第 2020280 号, 2020291 号)。またヒト化 CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験の患者検体を用いたバイオマーカー探索研究については、臨床試験審査委員会、各治験実施施設内の治験審査委員会にて、試験の実施と合わせてバイオマーカー探索用採血・腫瘍組織検体の提供について協議され、実施承認を取得済みである。研究対象者に対する人的擁護上の配慮及び研究により研究対象者が受ける不利益、利益等の説明を行い、書面でのインフォームド・コンセントを得ている。

動物実験の実施はいわゆる 3R に基づいて行い、順天堂大学医学部実験動物委員会に

実験計画書を提出し審議の上、承認されている(承認番号: 2023031)。

C. 研究結果

1) ヒト免疫化マウスの作製

ヒト化 CD26 抗体はマウス CD26 には結合しないため、ヒトの悪性中皮腫を用いる必要があり、PD-1 抗体との併用効果を検討するためには、ヒト免疫細胞が生着したヒト免疫化マウスを作製する必要がある。そこで、重度の免疫不全マウスである NOG マウスに低線量の放射線を照射し、ヒトの造血幹細胞を移植することでヒト免疫化マウスの作製を試みた。ヒト臍帯血造血幹細胞分画の解凍と洗浄条件を検討し、高い確率でヒト T 細胞が発生する方法を確立した。ヒト造血幹細胞を移植して 10 週間経過するまではマウスの血中のヒト免疫細胞の約 90%が B 細胞(CD19 陽性)で、10 週以降はヒト CD4 T 細胞(CD3 陽性 CD4 陽性)・CD8 T 細胞(CD3 陽性 CD8 陽性)の割合が徐々に増えていき 13 週目ではヒトの血球細胞の約 10-15%が T 細胞、17 週目では約 25-35%が T 細胞であることを確認した。

悪性中皮腫細胞株 JMN(肉腫型)および H226(上皮型)は、*in vivo* での増殖が非常に遅く、腫瘍を形成するまでに 5-6 週間かかるため、マウス体内でヒト T 細胞の細胞数が増えてくる造血幹細胞移植 13 週目に悪性中皮腫細胞株を皮下移入した。

2) ヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果の検討

JMN および H226 をヒト免疫化マウスの側腹部に皮下移入して 5 週間経過し、小さな腫瘍形成を確認した時点から、control

human IgG₁, ヒト化 CD26 抗体(以下、CD26 抗体)単独, mouse anti-human PD-1 mAb (以下、PD-1 抗体)単独, CD26 抗体と PD-1 抗体の併用をそれぞれ 200 μ g/dose で週 2 回投与を続けた。腫瘍サイズを週に 2 回採寸した結果、control 抗体投与群と比較して、CD26 抗体単独、PD-1 抗体単独それぞれで腫瘍増殖の抑制が見られたが、併用投与群ではさらに腫瘍サイズが小さいことが示された。

解剖する 9 週時点での腫瘍体積および回収した腫瘍重量の両方で、control 群と CD26 抗体単独群、または control 群と PD-1 抗体単独群の間に有意差は認められない一方、control 群と併用投与群の間で $p<0.05$ の有意差が認められ(Fisher の多重比較検定)、CD26 抗体と PD-1 抗体との相乗効果が示された。JMN と比較して H226 の方が併用投与の効果が顕著で、5 匹中 3 匹は腫瘍サイズが縮小した。

3) 腫瘍浸潤リンパ球の解析

H226 及び JMN をヒト免疫化マウスに皮下移入して 9 週間後にマウス皮下の腫瘍を回収して病理学的解析とフローサイトメトリーによる腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の割合の解析を行い、残りは TIL の精製に用いてフェノタイプの解析、mRNA 発現解析を行った。

まず腫瘍内に浸潤したヒト CD4 T 細胞と CD8 T 細胞の細胞数と割合の解析を行った。JMN では CD26 抗体と PD-1 抗体の併用投与により、腫瘍内のヒト CD8 T 細胞の割合が control IgG 投与群と比べて有意に増加した($p=0.019$)。一方で、JMN よりもよい強い抗腫瘍効果が認められた H226 では、CD26

抗体と PD-1 抗体の併用投与により、腫瘍内のヒト CD8 T 細胞の割合が control IgG 投与群と比べて有意に増加するとともに($p=0.040$)、ヒト CD4 T 細胞の割合もいずれの群と比べても有意に増加していた。特に、併用投与によって腫瘍サイズが縮小した個体では、ヒト CD4 T 細胞の浸潤が顕著に増加していたことから、少なくともこのモデルでは CD8 T 細胞だけでなく CD4 T 細胞の浸潤も促進することが、腫瘍免疫を亢進するうえで重要であることが示唆された。

次に、腫瘍内に浸潤したヒト CD4 T 細胞・CD8 T 細胞のエフェクター機能を中心としたフェノタイプ解析を行った。まず代表的な細胞傷害性因子である Granzyme B の細胞内発現をフローサイトメトリーで解析した結果、ヒト CD4 T 細胞ではいずれの群でもほとんど発現が認められなかったが、ヒト CD8 T 細胞では陽性細胞が検出され、control 抗体投与群と比較して、CD26 抗体単独、PD-1 抗体単独それぞれで Granzyme B 陽性細胞の割合が増加し、併用投与群ではさらに増加することが示された。次に、腫瘍から精製したヒト T 細胞にタンパク質分泌阻害剤の monensin (GolgiStop)存在化で PMA と ionomycin の刺激を加えて培養し、細胞内サイトカイン(ヒト IFN- γ および TNF- α)発現をフローサイトメトリーで解析した。IFN- γ と TNF- α はヒト CD4 T 細胞と CD8 T 細胞の両方で陽性細胞が検出され、control 抗体投与群と比較して、CD26 抗体単独、PD-1 抗体単独それぞれで CD4 T 細胞・CD8 T 細胞両方の IFN- γ と TNF- α 陽性細胞の割合が増加し、併用投与群ではさらに増加することが示された。これらの結果から、CD26 抗体は腫瘍内へのヒト T 細胞浸

潤を促進するとともに、PD-1 抗体だけでなく CD26 抗体単独でもヒト CD4 T 細胞・CD8 T 細胞の活性化が亢進され、PD-1 抗体と併用投与することでより強く活性化が誘導されることが示された。

4) CD26 抗体が腫瘍内へのリンパ球浸潤を促進するメカニズムの解析

CD26 抗体投与によって腫瘍内へのヒト T 細胞の浸潤が促進するメカニズムとして、まず CD26 分子に含まれる DPP4 酵素活性への影響が考えられる。生体内では様々なタンパク質・ペプチドが DPP4 酵素の基質となり、免疫細胞の遊走に重要な役割を持つケモカインも含まれ、その多くが DPP4 による切断を受けると活性が低下することが報告されている(J Leukoc Biol 2016)。さらに、DPP4 と結合親和性が高いケモカインの上位 5 種はいずれも T 細胞遊走ケモカインである(J Leukoc Biol 2016)。マウスに同種同系のマウスがん細胞株を移入し、そこに DPP4 酵素阻害薬である sitagliptin を混餌投与すると、DPP4 によるケモカインの切断が阻害され、活性が維持されることで腫瘍内への免疫細胞浸潤が増加することが示されている(Nat Immunol 2015, 2019)。また、研究代表者らがフランスで実施した CD26 抗体の第 I 相臨床試験において、SD 症例では PD 症例と比較して、CD26 抗体投与後の血清中 DPP4 酵素活性が低いことを見出した(Biomark Res 2021)。以上より、CD26 抗体の抗腫瘍作用メカニズムの一つに DPP4 酵素活性の低下と、引き続いての腫瘍内への免疫細胞浸潤の増加が考えられた。

そこで、ヒト免疫化マウスのシステムにおける CD26 抗体の DPP4 酵素活性への影響

を解析した。まず腫瘍内および脾臓のヒト CD4 および CD8 T 細胞膜上の CD26 発現の解析を行った結果、CD26 抗体単独または CD26 抗体と PD-1 抗体の併用投与群では、脾臓および腫瘍内のヒト CD4 ・CD8 T 細胞のいずれも細胞膜上の CD26 の発現が顕著に低下していることが示された。フローサイトメトリーにはマウスに投与しているヒト化 CD26 抗体とはエピトープが異なる抗体を使用しているため、ヒト化 CD26 抗体が結合することで細胞膜上から細胞内への CD26 分子の移行が起こっていることが予想される。JMN および H226 を皮下移入して形成した腫瘍の細胞膜上の CD26 発現に関しても、CD26 抗体単独または CD26 抗体と PD-1 抗体の併用投与群で細胞膜上の CD26 の発現低下が示された。さらに、マウス血清中のヒト可溶性 CD26 量を測定した結果、CD26 抗体単独または CD26 抗体と PD-1 抗体の併用投与群で control 抗体投与群の約 70%近く可溶性 CD26 量が低下することを示した。以上のことから、このヒト免疫化マウスモデルでも CD26 抗体投与によって、ヒト T 細胞やヒトがん細胞の細胞膜上の CD26 分子と血清中のヒト可溶性 CD26 の量が大幅に減少し、DPP4 酵素活性の低下が起こっていると考えられる。

次に、Bio-Plex システムによりヒト免疫化マウス血清中のサイトカイン・ケモカイン 40 種類の多項目解析を行った。このモデルにおいて、control 抗体投与群と比較して、CD26 抗体単独、PD-1 抗体単独それぞれで Th1 遊走ケモカインである CXCL9/MIG と CXCL10/IP-10、Th2 遊走ケモカインである CCL17/TARC と CCL22/MDC の血清中濃度が増加することを明らかにした。以上より、

CD26 抗体投与によって腫瘍内へのヒト T 細胞浸潤を促進するメカニズムとして、細胞膜上や血液中の CD26 分子数が減少することで DPP4 酵素活性の低下し、DPP4 によるケモカインの切断と活性低下が起こりにくくなることに加え、このモデルでは CD26 抗体投与によって CXCL9, CXCL10, CCL17, CCL22 の血中濃度も増加することが関係していると考えられる。

5) ヒト化 CD26 抗体の新たな抗腫瘍作用メカニズムの可能性

これまでに CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者の血清や末梢血リンパ球を用いて、CD26 抗体の予後・治療効果を予測し得るバイオマーカーの探索を試みてきた。血清中のサイトカイン・ケモカインの中で CD26 抗体投与によって絶対量が大幅に増加するもの、減少するものがあることを見出した。中でも、代表的な Th1 細胞遊走ケモカインである MIG/CXCL9 と IP-10/CXCL10 は CD26 抗体投与によって血清中濃度が顕著に増加したのに対し、代表的な Th2 細胞遊走ケモカインである TARC/CCL17 と MDC/CCL22 の血中濃度は減少することを見出し、上皮型・二相型・肉腫型の組織型に分けて解析した場合でも、いずれの組織型でもほとんどの患者で共通して変化していることが示された。

これらの結果から、CD26 抗体は DPP4 酵素活性を低下させることで、酵素によるケモカインの切断とそれにとまなう活性低下を妨げるだけでなく、ケモカイン産生量自体にも影響を与えることで、腫瘍周囲に浸潤する免疫細胞を変化させることが予想された。

6) CD26 抗体が腫瘍浸潤 T 細胞の活性化を亢進するメカニズムの解析

上述のように、CD26 抗体は腫瘍内へのヒト T 細胞浸潤を促進するとともに、PD-1 抗体だけでなく CD26 抗体単独でもヒト CD4・CD8 T 細胞の活性化が亢進され、PD-1 抗体と併用投与することでより強く活性化が誘導されることが示された。CD26 抗体投与によって、何故ヒト CD4 および CD8 T 細胞の活性化が亢進されるのかについては現在もメカニズム解明に取り組んでいるところである。

研究代表者らはこれまで CD26 抗体の抗腫瘍作用メカニズムとして、CD26 を細胞膜上に発現するがん細胞に抗体が結合することで増殖を直接的に抑制する作用に着目してきたが、DPP4 酵素活性を低下させることがケモカインの活性維持に繋がり免疫細胞の腫瘍内浸潤を促進することに加え、CD26 抗体によって T 細胞遊走ケモカイン産生自体も増加すること、PD-1 抗体だけでなく CD26 抗体によっても T 細胞の活性化が亢進することを見出した。

7) 国内第 I/II 相臨床試験患者の腫瘍病理組織の遺伝子発現解析

本パートの目的は、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探索することである。CD26 抗体の国内臨床試験で腫瘍病理組織のバイオマーカー解析に同意が得られたのは、第 I/II 相全 40 例中 23 例で、23 例中、性別・組織型・Nivolumab 投与の有無が同じ条件で、SD 症例と PD 症例を 3 例以上取れるのは、「男性・上皮型・Nivolumab 投与無し」(SD 6 例/PD 4 例)のみであり、その条件で無増悪生存期間 PFS

が長い SD 3 例と PD 4 例から腫瘍部位を切り出し、Total RNA 抽出、DNA マイクロアレイ解析を行った。

SD 群 3 例と PD 群 4 例との間で遺伝子発現の群比較を行い、PD 群と比較して SD 群で高発現している遺伝子群と SD 群と比較して PD 群で高発現している遺伝子群をヒートマップにまとめた。

SD 症例では抗線維化、炎症亢進、増殖・代謝亢進に関わる遺伝子の発現が高く、SD 症例 3 例に共通して PD 症例よりも顕著に発現が高い遺伝子 X を見出した。また、PD 症例では腫瘍部位を切り出して遺伝子発現解析を行ったが、骨格筋や横紋筋、筋収縮、筋線維芽細胞に関係する遺伝子の発現が高く、PD 症例 4 例に共通して SD 症例よりも顕著に発現が高い遺伝子 Y を見出した。

長期間 PFS が持続する CD26 抗体有効例と PD 症例とを判別できるバイオマーカー候補分子として特に X と Y に着目し、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)中皮腫組織で簡便に発現評価ができる方法として免疫染色の検討を行った。複数の市販の免疫組織染色用抗体、染色条件(抗体濃度や抗原賦活化条件)の検討を行ったが、DNA マイクロアレイの結果と一致して PFS が長い症例では X の発現が顕著に高く、PD 症例では Y の発現が高い結果にはならなかった。

そこで、DNA マイクロアレイ解析と同様に mRNA レベルで発現量を評価する手法として、in situ hybridization を検討した。しかしながら、医療施設によって腫瘍組織の固定の仕方が異なり、mRNA の分解が進んでいる FFPE 標本ではポジティブコントロールである β -actin ですら陰性となるものも多く、FFPE 中皮腫組織の mRNA 発現量を in

situ hybridization で評価することは難しいと考えられ、今後さらなる発現評価方法の検討が必要と考えられる。

8) 国内第 I/II 相臨床試験患者の血清検体の経時的解析

次に、血清検体を用いた解析結果について記載する。CD26 抗体の国内臨床試験で血清のバイオマーカー解析に同意が得られたのは、第 I/II 相全 40 例中 29 例(うち抗腫瘍効果評価可能は 25 例)であった。フランスでの第 I 相臨床試験の血清検体を解析した結果、国内第 I/II 相試験の血清検体においても、同様に SD 症例では PD 症例よりも 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た。

次に、Bio-Plex システムによりサイトカイン・ケモカイン 49 種類の多項目測定を行い、抗腫瘍効果評価可能 25 症例を PR・long SD, short SD, PD に分けて解析を行った。健常者と比較して中皮腫患者は多くのサイトカイン・ケモカインの血清中濃度が高値であった。その中で、PD 症例の平均値が特に高値であり、PR・SD 症例の平均値の方が低値である因子を複数種類見出したが、各群の個体差が大きいこともあり PD 群と PR・SD 群とで有意差は認められなかった。単独で CD26 抗体有効例を判別できるバイオマーカーになるサイトカイン・ケモカインは見出せなかったが、SDF-1 α , β /CXCL12 や MCP2/CCL8 など複数の候補因子の血清中濃度を調べることで、有効性を予測できる可能性も考えられ、さらに症例数を増やしての解析が期待される。

9) 国内第 I/II 相臨床試験患者の末梢血リン

パ球のフェノタイプ解析

末梢血リンパ球のバイオマーカー解析に同意が得られたのは、国内第 I/II 相全 40 例中 28 例(うち抗腫瘍効果評価可能は 24 例)であった。上述の血清解析と同様に、抗腫瘍効果評価可能 24 症例を PR・long SD, short SD, PD に分けて解析を行った。末梢血 CD4、CD8 T 細胞の CD26 発現や Naive・Central Memory・Effector Memory・Terminal Effector の割合、各種免疫チェックポイント分子の発現などの解析を行ったが、いずれも PR・SD 症例と PD 症例間で有意な差は認められなかった。

CD26 抗体の有効性予測バイオマーカーではないが、健常者と中皮腫患者との間で明確に異なる点として、中皮腫患者の末梢血 CD8 T 細胞は CD26 陰性 CD28 陰性の Terminal Effector の割合が健常者と比較して顕著に高く、さらに健常者の末梢血 CD4 T 細胞にはほとんど存在しない CD26 陰性 CD28 陰性の Terminal Effector が中皮腫患者では異常に増加していることを見出した。この細胞集団は CD4、CD8 T 細胞ともに Perforin 強陽性、Granzyme A・B 陽性の細胞傷害性エフェクター細胞であり、アスベストばく露から発症までの潜伏期間が約 30 年と言われる胸膜中皮腫に特徴的な末梢血 T 細胞の変化と予想される。

また、CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験には、抗ヒト PD1 抗体 Nivolumab を投与して無効だった患者も含まれている。その Nivolumab 投与歴のある患者では末梢血 CD4・CD8 T 細胞ともに PD1 の陽性率が極端に低かった。この PD1 の発現低下は PD1 抗体治療を行った患者の大きな特徴と考えられる。

D. 考察

ヒト化 CD26 抗体の副作用が少ない利点を活かした新たな併用療法を開発するために、ヒト免疫化マウスを用いたヒト中皮腫株担癌モデルにて、ヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体との併用療法の抗腫瘍効果とその作用メカニズムの解析を行った。

CD26 分子は T 細胞における機能や免疫細胞における発現パターンがヒトとマウスとでは大きく異なるため、CD26 抗体の腫瘍免疫への影響を解析するにはヒト免疫系での解析が不可欠である。また、ICI が抗腫瘍効果を発揮するためにも、T 細胞を中心とした免疫系の存在が不可欠であり、ヒト化 CD26 抗体と ICI との併用効果を検討する実験にはヒト免疫化マウスを用いる必要がある。

CD26 抗体が抗腫瘍効果を発揮するうえで、抗体が CD26 分子上のどの部位に結合するか(エピトープ)が重要であり、CD26 抗体の抗腫瘍効果のデータを取得するには、抗マウス CD26 抗体ではなく、臨床応用を目標としたヒト化 CD26 抗体を用いることが不可欠である。ヒト化 CD26 抗体はマウス CD26 には交差性を示さず全く結合しないことから、ヒト CD26 を発現したがん細胞を用いた実験系が不可欠になる。

以上の理由から、CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果のデータを取得するには、ヒト免疫系での実験が必要だが、ヒト免疫化マウスを用いた担癌モデルには問題点も存在する。一つは、免疫細胞がヒト臍帯血造血幹細胞由来の HLA を発現しているのに対し、ヒト腫瘍細胞株は異なる HLA を発現しているため、同種異系(allogeneic)の T 細胞応答を

見ることになり、本来のがん抗原特異的な応答とは異なる。また、ヒト免疫細胞の組成に関しても、今回のモデルではヒト T 細胞と B 細胞はマウス体内で十分な生着が認められるが、ヒト NK 細胞や抗原提示細胞を含む骨髄系免疫細胞の生着率は非常に低い。この問題を解決するために、ヒト IL-2, IL-15, IL-3, GM-CSF などの遺伝子を強制発現させた NOG マウスが樹立・市販されつつあるが、しかし現時点ではヒトの造血幹細胞から全ての免疫細胞を発生・分化させることはできず、また、線維芽細胞など腫瘍周囲の間質はマウス由来の細胞であることなど、ヒトのがん微小環境をマウスですべて再現することは不可能に近い。

CD26 はヒト T 細胞に活性化シグナルを伝達する共刺激分子であることを研究代表者らは見出し(J Immunol 1989)、さらにヒト T 細胞を NOG マウスに移植する急性および慢性炎症モデルにおいて、ヒト化 CD26 抗体や Caveolin-1-Fc 融合タンパクによる CD26 共刺激のブロックが、ヒト T 細胞の活性化を抑制し、マウスの体重減少を軽減して生存日数を延長させることを示してきた(Br J Haematol 2013, J Immunol 2015)。一方で今回のヒトがん細胞担癌ヒト免疫化マウスモデルでは、CD26 抗体を投与することで腫瘍に浸潤したヒト T 細胞のサイトカイン発現や Granzyme B 発現が亢進しており、活性化の亢進に作用していることが示唆された。近年、T 細胞やがん細胞以外の細胞での CD26 の機能や DPP4 酵素活性の役割についての論文が多く出ており、その一つに線維芽細胞、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞、上皮細胞などで、細胞膜上の CD26 分子が TGF- β 刺激応答に関係することが報告され

ている(Kidney Int 2015)。CD26 は細胞膜上でインテグリン $\beta 1$ と会合している。TGF- β が細胞内にシグナルを伝達するには TGF β R1 と TGF β R2 の細胞膜上でのヘテロダイマー形成が不可欠であり、その TGF β R のヘテロダイマー形成には CD26/インテグリン $\beta 1$ がどちらも重要であり、CD26 かインテグリン $\beta 1$ のどちらかをノックダウンすると TGF- β 刺激時の TGF β R のヘテロダイマー形成が阻害され、下流の Smad のリン酸化も減少し、TGF- β 刺激応答が低下することが報告されている(Kidney Int 2015)。様々な細胞で細胞膜上の CD26 発現と TGF- β 刺激応答の関係性が報告されており、CD26 抗体投与時に細胞膜上の CD26 発現が顕著に低下した CD4 および CD8 T 細胞が、がん微小環境での TGF- β による活性化抑制作用を受けにくくなり、その結果 control 抗体投与群よりも活性化している可能性を現在検討している。

我々の解析でヒト化 CD26 抗体を投与することで悪性中皮腫患者の血清中のサイトカイン・ケモカインが大幅に増加するもの、減少するものがあることが明らかとなった。この現象が CD26 を発現するがん細胞に CD26 抗体が結合することによるのか、もしくは T 細胞や線維芽細胞などのがん以外の CD26 陽性細胞に抗体が結合することによるのか、メカニズムの詳細を明らかにする必要がある。悪性中皮腫患者の MIG/CXCL9 や IP-10/CXCL10 の血清中濃度は決して低くないのに対し、JMN や H226 のそれらのケモカインの発現量は非常に低く、ヒト免疫化マウスに皮下移入した後のマウス血清中のヒト MIG /CXCL9, IP-10/CXCL10 濃度も同様に低く、これらの細胞株をマウスに移

入しただけでは、悪性中皮腫患者のような長期間の慢性炎症病態を模倣できていない可能性が高い。

ヒト化 CD26 抗体の予後・治療効果予測バイオマーカーを探索するために、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解析を行ってきた。

腫瘍病理組織の DNA マイクロアレイの結果から、SD 症例群と PD 症例群との間で mRNA 発現量に顕著な差が見られた遺伝子 X と Y に着目し、腫瘍病理組織の免疫染色による発現評価を行ってきたが、市販の複数の抗体を様々な染色条件で検討しても DNA マイクロアレイでの結果ほど明瞭な差が認められなかった。免疫組織染色はホルマリン固定された組織のタンパクレベルでの発現を評価する方法として重宝されるが、mRNA 発現とタンパク質発現が必ずしも一致しないことや、免疫組織染色の感度あるいは定量性が低い問題もある。さらに in situ hybridization で評価する方法を検討したが、FFPE 腫瘍組織の in situ hybridization はおそらく mRNA の分解度合いが強く影響する実験手法であり、ポジティブコントロールである β -actin ですら陰性となるものも多く、この手法での評価は難しいと考えられた。

CD26 抗体投与後の血清中の可溶性 CD26 量と DPP4 酵素活性値の変動解析は、CD26 抗体療法の有効性予測バイオマーカーになることをフランス第 I 相臨床試験の血清検体の解析で示した(Biomark Res 2021)。しかしフランス第 I 相臨床試験と異なり国内第 I/II 相臨床試験では毎週 1 回投与を行ううえに投与量もほとんどが 6mg/kg の高容量で、抗体 3 回目投与前(day15pre)の時点で

全ての症例が低値で維持されていた。このことから、抗体投与直後に下がった血清中可溶性 CD26 値/DPP4 酵素活性値の変動(回復)を解析するためには、抗体を毎週 1 回高容量投与するプロトコルでは、day2 から day8pre (抗体 2 回目を投与する前)にかけて今回の day15pre よりも早い段階での血清採取をした方が PR・SD 群と PD 群との間でより明白な差が見られたと予想される。また、SDF-1 α , β /CXCL12 や MCP2/CCL8 など複数の候補因子の血清濃度を調べることで有効性を予測できる可能性も考えられ、検体数を増やしてさらなる解析が待たれる。

末梢血リンパ球解析では、末梢血 CD4 および CD8 T 細胞のフェノタイプ解析を行い、CD26 抗体の抗腫瘍作用メカニズムの一つに DPP4 酵素活性の低下とそれにとまなうケモカインによる Th1 細胞の遊走が関与している可能性があるため、T 細胞の CXCR3 の発現も測定した。しかしながら、胸膜中皮腫患者の CD4 および CD8 T 細胞の CXCR3 の陽性率は健常者と比較して低いことが示された。このことは、胸膜中皮腫患者では末梢血 CD4 および CD8 T 細胞の両方で細胞傷害活性を有する Terminal Effector のサブセットが顕著に増加していたことと関係している。この細胞集団は関節リウマチなどで多く報告されており、Th1・Th2・Th17 を遊走させるケモカインのレセプターである CXCR3・CCR4・CCR6 などは発現しておらず、CCR5 や CX3CR1 を発現していて Memory T 細胞とは異なるケモカインで炎症組織への遊走が制御されていることが示唆されている。末梢血中に CXCR3 陽性 T 細胞が多いタイプの胸膜中皮腫以外の腫瘍であれば、CD26 抗体は腫瘍

組織への T 細胞浸潤をより増強させる可能性が期待できることを示唆している。

E. 結論

ヒト T 細胞と B 細胞が十分に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 SD 症例で共通して高発現している遺伝子 X を、PD 症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 , β /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。

F. 健康危険情報

現時点では特記すべき健康危険情報は無い。

G. 今後の展望

ヒト化 CD26 抗体単剤でも化学療法剤や Nivolumab 抵抗性の胸膜中皮腫患者に対して高い割合で一定期間 SD となり、一部の患

者では SD が長期間持続するものの ICI と同様にやがて PD となってしまうことが CD26 抗体単剤治療の課題である。本研究で説明したように、CD26 抗体には非常に多彩な抗腫瘍作用メカニズムがあり、T 細胞の腫瘍内浸潤を促進させ、癌微小環境のサイトカインバランスを変化させ、さらには PD-1 抗体とは異なるメカニズムで T 細胞の活性化も亢進すると予想され、ヒト免疫化マウスモデルだけでなく胸膜中皮腫患者に対しても、PD1 抗体との併用で相乗的な抗腫瘍効果が得られることが期待され、ヒト化 CD26 抗体および ICI との併用療法の臨床試験を計画している。

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、PD-1 抗体が無効であった胸膜中皮腫患者で、有効性予測バイオマーカーの陽性率を解析することで、CD26 抗体と PD-1 抗体との併用療法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。また、腫瘍組織の解析から見出された遺伝子 X や Y、血清の解析から見出された SDF-1 α , β /CXCL12 や MCP2/CCL8 が何故 CD26 抗体治療の有効性と関係するのかを考察することで、CD26 抗体の新たな抗腫瘍作用メカニズムの解明にも繋がることが期待される。

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohmachi-Ono A, Yamada S, Uno S, Tamai M, Soga K, Nakamura S, Udagawa N, Nakamichi Y, Koide M, Morita Y, Takano T, Itoh T, Kakuta S, Morimoto C, Matsuoka S, Iwakura Y, Tomura M, Kiyono H, Hachimura S, Nakajima-Adachi H. Effector memory CD4⁺ T cells in mesenteric lymph

- nodes mediate bone loss in food-allergic enteropathy model mice, creating IL-4 dominance. *Mucosal Immunol.* 2021;14(6): 1335-1346
- 2) Itoh T, Hatano R, Horimoto Y, Yamada T, Song D, Otsuka H, Shirakawa Y, Matsuoka S, Iwao N, Aune TM, Dang NH, Kaneko Y, Okumura K, Morimoto C, Ohnuma K. IL-26 mediates epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance through endoplasmic reticulum stress signaling pathway in triple-negative breast cancer cells. *Cell Death Dis.* 2021;12(6): 520
 - 3) Kaneko Y, Hatano R, Hirota N, Isambert N, Trillet-Lenoir V, You B, Alexandre J, Zalcman G, Valleix F, Podoll T, Umezawa Y, Takao S, Iwata S, Hosono O, Taguchi T, Yamada T, Dang NH, Ohnuma K, Angevin E, Morimoto C. Serum soluble CD26/DPP4 titer variation is a potential prognostic biomarker in cancer therapy with a humanized anti-CD26 antibody. *Biomark Res.* 2021;9(1):21
 - 4) Pan K, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH. CD26/Dipeptidyl Peptidase IV and Its Multiple Biological Functions. *Cureus.* 2021;13(2):e13495
 - 5) Sasaki H, Saisho Y, Inaishi J, Watanabe Y, Tsuchiya T, Makio M, Sato M, Nishikawa M, Kitago M, Yamada T, Itoh H. Reduced beta cell number rather than size is a major contributor to beta cell loss in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2021;64(8):1816-1821
 - 6) Kishimoto T, Kojima Y, Fujimoto N. Significance of secretory leukocyte peptidase inhibitor in pleural fluid for the diagnosis of benign asbestos pleural effusion. *Sci Rep.* 2021;11(1):12965
 - 7) Mizuhashi K, Okamoto K, Kishimoto T. A patient with epithelioid pleural mesothelioma (Myxoid variant) who survived for a long period without treatment. *Respir Med Case Rep.* 2021; 33:101381
 - 8) Santos MF, Rappa G, Fontana S, Karbanova J, Aalam F, Tai D, Li Z, Pucci M, Alessandro R, Morimoto C, Corbeil D, Lorico A. Anti-Human CD9 Fab Fragment Antibody Blocks the Extracellular Vesicle-Mediated Increase in Malignancy of Colon Cancer Cells. *Cells.* 2022;11(16):2474.
 - 9) Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Saeki H, Yamamoto A, Song D, Shirakawa Y, Iyama S, Sato T, Iwao N, Harada N, Aune TM, Dang NH, Kaneko Y, Yamada T, Morimoto C, Ohnuma K. Humanized anti-IL-26 monoclonal antibody as a novel targeted therapy for chronic graft-versus-host disease. *Am J Transplant.* 2022;22(12): 2804-2820.
 - 10) Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Kamikubo Y, Toyama S, Sakairi H, Honda K, Itoh T, Kamata Y, Tsurumachi M, Kishi R, Ohnuma K, Sakurai T, Morimoto C, Takamori K. Peripheral endomorphins drive mechanical allodynia under the enzymatic control of CD26/DPP4. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):1085-1096
 - 11) Fujiwara Y, Takahashi Y, Okada M, Kishimoto T, Kondo S, Fujikawa K, Hayama M, Sugeno M, Ueda S, Komuro K, Lanasa M, Nakano T. Phase 1 Study of Tremelimumab Monotherapy or in Combination with Durvalumab in Japanese

- Patients with Advanced Solid Tumors or Malignant Mesothelioma. *Oncologist*. 2022;27(9):e703-722
- 12) Kishimoto T, Kato K, Ashizawa K, Kurihara Y, Tokuyama T, Sakai F. A retrospective study on radiological findings of diffuse pleural thickening with benign asbestos pleural effusion in Japanese cases. *Ind Health*. 2022;60(5):429-435
 - 13) Hayashi H, Ashizawa K, Takahashi M, Kato K, Arakawa H, Kishimoto T, Otsuka Y, Noma S, Honda S. The diagnosis of early pneumoconiosis in dust-exposed workers: comparison of chest radiography and computed tomography. *Acta Radiol*. 2022;63(7):909-913
 - 14) Tsuchiya, T, Saisho Y, Inaishi J, Sasaki H, Sato M, Nishikawa M, Masugi Y, Yamada T, Itoh H. Increased alpha cell to beta cell ratio in patients with pancreatic cancer. *Endocr J*. 2022;69(12):1407-1414
 - 15) Kobayashi S, Fugo K, Hatano R, Yamazaki K, Morimoto C, Terawaki H. Anti-glomerular basement membrane disease concomitant with MPO-ANCA positivity concurrent with high serum levels of interleukin-26 following coronavirus disease 2019 vaccination. *Intern Med*. 2023;62(7):1043-1048
 - 16) Okatama M, Fujimori K, Sato M, Samata K, Kurita K, Sugiyama H, Ichikawa D, Matsushita M, Suto Y, Iwasaki G, Yamada T, Kiuchi F, Hirao M, Kunieda H, Yamazaki K, Hattori Y. GTN057, a komaroviquinone derivative, induced myeloma cells' death in vivo and inhibited c-MET tyrosine kinase. *Cancer Medicine*. 2023;12(8):9749-9759
 - 17) Kobayashi E, Kamihara Y, Arai M, Wada A, Kikuchi S, Hatano R, Iwao N, Susukida T, Ozawa T, Adachi Y, Kishi H, Dang NH, Yamada T, Hayakawa Y, Morimoto C, Sato T. Development of a Novel CD26-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for CD-26-Expressing T-Cell Malignancies. *Cells*. 2023;12(16):2059
 - 18) Kikuchi S, Wada A, Kamihara Y, Okazaki K, Jawaid P, Rehman MU, Kobayashi E, Susukida T, Minemura T, Nabe Y, Iwao N, Ozawa T, Hatano R, Yamada M, Kishi H, Matsuya Y, Mizuguchi M, Hayakawa Y, Dang NH, Sakamoto Y, Morimoto C, Sato T. DPP8 Selective Inhibitor Tominostat as a Novel and Broad-Spectrum Anticancer Agent against Hematological Malignancies. *Cells*. 2023;12(7):1100
 - 19) Koyanagi Y, Kawasaki T, Kasuya Y, Hatano R, Sato S, Takahashi Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dudek SM, Tatsumi K, Suzuki T. Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Physiol Rep*. 2023;11(6):e15645
 - 20) Fujimoto N. Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(2):197-199
 - 21) Hasegawa S, Shintani Y, Takuwa T, Aoe K, Kato K, Fujimoto N, Hida Y, Morise M, Moriya Y, Morohoshi T, Suzuki H, Chida M, Endo S, Kadokura M, Okumura M, Hattori S, Date H, Yoshino I. Nationwide prospective registry database of patients with newly diagnosed untreated pleural mesothelioma in Japan. *Cancer Sci*. 2024; 115(2):507-528
 - 22) Nishida H, Suzuki R, Nakajima K, Hayashi M, Morimoto C, Yamada T. HDAC inhibition involves CD26 induction on multiple myeloma cells via the c-Myc/Sp1-

- mediated promoter activation. *Cancer Res Commun.* 2024;4(2):349-364
- 23) Okaya T, Kawasaki T, Sato S, Koyanagi Y, Tatsumi K, Hatano R, Ohnuma K, Morimoto C, Kasuya Y, Hasegawa Y, Ohara O, Suzuki T. Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):748
- 2. 著書**
なし
- 3. 学会発表**
- 1) 相羽 弘貴, 山田 健人. サルコイドーシスにおける CD26 陽性 T 細胞サブセットの解析. 第 110 回日本病理学会総会 2021 年 4 月 22 日
- 2) 古宮栄利子, 小島豪, 富永光俊, 森本幾夫, 高森建二. 加齢皮膚におけるアロネーシスの発症機構の解明, 第 17 回加齢皮膚医学研究会(オンライン), 2021 年 8 月
- 3) 古宮栄利子, 富永光俊, 波多野良, 外山扇雅, 伊藤匠, 鎌田弥生, 本田耕太郎, 大沼圭, 森本幾夫, 高森建二. CD26/dipeptidyl-peptidase IV は機械的かゆみの調節因子である, 第 26 回日本病態プロテアーゼ学会(オンライン), 2021 年 8 月
- 4) Hatano R, Otsuka H, Itoh T, Sacki H, Yamamoto A, Shirakawa Y, Iyama S, Iwao N, Sato T, Yamada T, Morimoto C, Ohnuma K. Anti-interleukin-26 therapy for the control of chronic inflammation in GVHD. 第 83 回日本血液学会 2021 年 9 月 25 日
- 5) Sho Tsukamoto, Mai Kuratani, Ryo Hamai, Kaori Tsuchiya, Osamu Suzuki, Taketo Yamada, Takenobu Katagiri. Establishment of an in vivo model of ectopic calcification in mouse skeletal muscle. ASBMR 2021 Annual Meeting 2021 年 10 月 1 日
- 6) Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Itoh T, Honda K, Toyama S, Kamata Y, Otsuka H, Ohnuma K, Morimoto C, Takamori K. CD26/DPPIV regulates mechanical allodynia at the periphery, 11th World Congress on Itch (WCI), Online congress, October 2021
- 7) 塚本翔, 倉谷麻衣, 鈴木 治, 片桐岳信, 山田健人, 濱井瞭, 土屋香織. マウス骨格筋における異所性石灰化モデルの確立と解析 Establishment and analysis of ectopic calcification in mouse skeletal muscle. 第 39 回日本骨代謝学会 2021 年 10 月
- 8) Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Itoh T, Honda K, Toyama S, Kamata Y, Otsuka H, Ohnuma K, Morimoto C, Takamori K. Mu-opioid ligand endomorphin induces allodynia at the periphery, 日本研究皮膚科学会, 第 46 回年次学術大会・総会(オンライン), 2021 年 12 月
- 9) 林睦, 間所裕子, 坂元亨宇, 山田健人. CD26 陽性がんに対する新規抗体-抗がん剤結合分子 ADC の開発. 第 111 回日本病理学会総会, 神戸, 2022 年 4 月 16 日
- 10) 政岡秀彦, 稲田博輝, 細沼沙紀, 土居美枝子, 金野美年子, 金玲, 山口浩, 石澤圭介, 山田健人, 佐々木惇. 原発性腹膜癌(高異型度漿液性癌)の一例. 第 63 回

- 日本臨床細胞学会総会（春期大会），東京，2022 年 6 月 12 日
- 11) 竹ノ谷隆、古川貴久、山田健人、川井田みほ、清川駿樹、浅田祐介、尾戸一平、矢部信成、大住幸司、村井信二. リンパ節転移が認められた腫瘍径 1cm 未満の直腸神経内分泌腫瘍（NET-G2）の 1 例. 第 44 回日本癌局所療法研究会，大阪，2022 年 7 月 1 日
 - 12) 岸本卓巳、藤本伸一、水橋啓一、三浦元彦、小澤聡子、加藤勝也. 良性石綿胸水の認定基準に関する研究 ―前向き調査結果について―. 第 70 回日本職業・災害医学会学術大会，Web 開催，2022 年 11 月 5 日
 - 13) 岸本卓巳、宮原甚平、妹尾純江. 石綿肺がん認定のための肺内石綿繊維計測の意義. 第 63 回日本肺癌学会学術集会，福岡(ハイブリッド開催)，2022 年 12 月 1 日
 - 14) Shirakawa Y, Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Okumura K, Morimoto C. IL-26 facilitates cartilage destruction and infiltration of inflammatory cells into synovium in a collagen induced arthritis model. 第 51 回日本免疫学会学術集会，熊本，2022 年 12 月 8 日
 - 15) 三上翔平、柘野浩史、鈴木彩海、永井裕大、加藤諒、光井佳代子、浅野基、松下公紀、藤本伸一、岸本卓巳. 腹膜中皮腫の 17 例. 第 109 回日本消化器病学会総会. 2023 年 4 月 6～8 日（長崎）.
 - 16) Koyanagi Y, Kawasaki T, Kasuya Y, Hatano R, Suzuki T. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis is attenuated in CD26/DPP4 deficient mice. 第 63 回日本呼吸器学会学術講演会，東京，2023 年 4 月 28 日
 - 17) Sato S, Kawasaki T, Hatano R, Koyanagi Y, Takahashi Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dudek SM, Tatsumi K, Suzuki T. Functional Roles for CD26/DPP4 in LPS-induced Lung Injury in Mice. American Thoracic Society 2023 International Conference, Washington, DC, USA, 2023年5月19日
 - 18) Koyanagi Y, Kawasaki T, Kasuya Y, Hatano R, Takahashi Y, Sato S, Ohnuma K, Morimoto C, Tatsumi K, Suzuki T. Functional Roles for CD26/DPP4 in Mouse Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis. American Thoracic Society 2023 International Conference, Washington, DC, USA, 2023年5月19日
 - 19) 上野剛、山下素弘、重松久乃、末久弘、寺本典弘、西英之、岸本卓巳、廣島健三. 初回胸膜生検で悪性胸膜中皮腫の診断に難渋した 2 例. 第 40 回日本呼吸器気外科学会学術集会. 2023 年 7 月 13～14 日（新潟）.
 - 20) 岩尾憲明、岩澤卓弥、波多野良、森本幾夫. Humanized anti-CD26 antibody suppresses the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. 第82回日本癌学会，横浜，2023年9月21日
- I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
 - 1) 発明者: 森本幾夫、波多野良、大沼圭、金子有太郎. 発明の名称: 抗 CD26 抗体

と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法. 出願日: 2021 年 5 月 31 日, 出願番号: 特願 2021-091761, 出願人: ワイズ・エー・シー株式会社、学校法人順天堂

- 2) 発明者: 森本幾夫, 波多野良, 大沼圭, 金子有太郎. 発明の名称: 抗 CD26 抗体と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法. 出願日: 2022 年 5 月 27 日. 出願番号: 特願 PCT/JP2022/021738. 出願人: ワイズ・エー・シー株式会社、学校法人順天堂

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

<研究成果の刊行に関する一覧表>

【雑 誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohmachi-Ono A, Yamada S, Uno S, Tamai M, Soga K, Nakamura S, Udagawa N, Nakamichi Y, Koide M, Morita Y, Takano T, Itoh T, Kakuta S, Morimoto C, Matsuoka S, Iwakura Y, Tomura M, Kiyono H, Hachimura S, Nakajima-Adachi H.	Effector memory CD4 + T cells in mesenteric lymph nodes mediate bone loss in food-allergic enteropathy model mice, creating IL-4 dominance.	Mucosal Immunol.	14(6)	1335-1346	2021
Itoh T, Hatano R, Horimoto Y, Yamada T, Song D, Otsuka H, Shirakawa Y, Matsuoka S, Iwao N, Aune TM, Dang NH, Kaneko Y, Okumura K, Morimoto C, Ohnuma K.	IL-26 mediates epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance through endoplasmic reticulum stress signaling pathway in triple-negative breast cancer cells.	Cell Death Dis.	12(6)	520	2021
Kaneko Y, Hatano R, Hirota N, Isambert N, Trillet-Lenoir V, You B, Alexandre J, Zalcman G, Valleix F, Podoll T, Umezawa Y, Takao S, Iwata S, Hosono O, Taguchi T, Yamada T, Dang NH, Ohnuma K, Angevin E, Morimoto C.	Serum soluble CD26/DPP4 titer variation is a potential prognostic biomarker in cancer therapy with a humanized anti-CD26 antibody.	Biomark Res.	9(1)	21	2021
Pan K, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH.	CD26/Dipeptidyl Peptidase IV and Its Multiple Biological Functions.	Cureus.	13(2)	e13495	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki H, Saisho Y, Inaishi J, Watanabe Y, Tsuchiya T, Makio M, Sato M, Nishikawa M, Kitago M, Yamada T, Itoh H.	Reduced beta cell number rather than size is a major contributor to beta cell loss in type 2 diabetes.	Diabetologia.	64(8)	1816-1821	2021
Kishimoto T, Kojima Y, Fujimoto N.	Significance of secretory leukocyte peptidase inhibitor in pleural fluid for the diagnosis of benign asbestos pleural effusion.	Sci Rep.	11(1)	12965	2021
Mizuhashi K, Okamoto K, Kishimoto T.	A patient with epithelioid pleural mesothelioma (Myxoid variant) who survived for a long period without treatment.	Respir Med Case Rep.	33	101381	2021
Santos MF, Rappa G, Fontana S, Karbanova J, Aalam F, Tai D, Li Z, Pucci M, Alessandro R, Morimoto C, Corbeil D, Lorico A.	Anti-Human CD9 Fab Fragment Antibody Blocks the Extracellular Vesicle- Mediated Increase in Malignancy of Colon Cancer Cells.	Cells.	11(16)	2474	2022
Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Saeki H, Yamamoto A, Song D, Shirakawa Y, Iyama S, Sato T, Iwao N, Harada N, Aune TM, Dang NH, Kaneko Y, Yamada T, Morimoto C, Ohnuma K.	Humanized anti-IL-26 monoclonal antibody as a novel targeted therapy for chronic graft-versus-host disease.	Am J Transplant.	22(12)	2804-2820	2022
Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Kamikubo Y, Toyama S, Sakairi H, Honda K, Itoh T, Kamata Y, Tsurumachi M, Kishi R, Ohnuma K, Sakurai T, Morimoto C, Takamori K.	Peripheral endomorphins drive mechanical allodynia under the enzymatic control of CD26/DPPIV.	J Allergy Clin Immunol.	149(3)	1085-1096	2022

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujiwara Y, Takahashi Y, Okada M, Kishimoto T, Kondo S, Fujikawa K, Hayama M, Sugeno M, Ueda S, Komuro K, Lanasa M, Nakano T.	Phase 1 Study of Tremelimumab Monotherapy or in Combination with Durvalumab in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors or Malignant Mesothelioma.	Oncologist.	27(9)	e703-722	2022
Kishimoto T, Kato K, Ashizawa K, Kurihara Y, Tokuyama T, Sakai F.	A retrospective study on radiological findings of diffuse pleural thickening with benign asbestos pleural effusion in Japanese cases.	Ind Health.	60(5)	429-435	2022
Hayashi H, Ashizawa K, Takahashi M, Kato K, Arakawa H, Kishimoto T, Otsuka Y, Noma S, Honda S.	The diagnosis of early pneumoconiosis in dust-exposed workers: comparison of chest radiography and computed tomography.	Acta Radiol.	63(7)	909-913	2022
Tsuchiya, T, Saisho Y, Inaishi J, Sasaki H, Sato M, Nishikawa M, Masugi Y, Yamada T, Itoh H.	Increased alpha cell to beta cell ratio in patients with pancreatic cancer.	Endocr J.	69(12)	1407-1414	2022
Kobayashi S, Fugo K, Hatano R, Yamazaki K, Morimoto C, Terawaki H.	Anti- glomerular basement membrane disease concomitant with MPO-ANCA positivity concurrent with high serum levels of interleukin-26 following coronavirus disease 2019 vaccination.	Intern Med.	62(7)	1043-1048	2023

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okatama M, Fujimori K, Sato M, Samata K, Kurita K, Sugiyama H, Ichikawa D, Matsushita M, Suto Y, Iwasaki G, Yamada T, Kiuchi F, Hirao M, Kunieda H, Yamazaki K, Hattori Y.	GTN057, a komaroviquinone derivative, induced myeloma cells' death in vivo and inhibited c-MET tyrosine kinase.	Cancer Medicine.	12(8)	9749-9759	2023
Kobayashi E, Kamihara Y, Arai M, Wada A, Kikuchi S, Hatano R, Iwao N, Susukida T, Ozawa T, Adachi Y, Kishi H, Dang NH, Yamada T, Hayakawa Y, Morimoto C, Sato T.	Development of a Novel CD26-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for CD-26-Expressing T-Cell Malignancies.	Cells.	12(16)	2059	2023
Kikuchi S, Wada A, Kamihara Y, Okazaki K, Jawaid P, Rehman MU, Kobayashi E, Susukida T, Minemura T, Nabe Y, Iwao N, Ozawa T, Hatano R, Yamada M, Kishi H, Matsuya Y, Mizuguchi M, Hayakawa Y, Dang NH, Sakamoto Y, Morimoto C, Sato T.	DPP8 Selective Inhibitor Tominostat as a Novel and Broad-Spectrum Anticancer Agent against Hematological Malignancies.	Cells.	12(7)	1100	2023
Koyanagi Y, Kawasaki T, Kasuya Y, Hatano R, Sato S, Takahashi Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dudek SM, Tatsumi K, Suzuki T.	Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis.	Physiol Rep.	11(6)	e15645	2023
Fujimoto N.	Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma.	Transl Lung Cancer Res.	12(2)	197-199	2023
Hasegawa S, Shintani Y, Takuwa T, Aoe K, Kato K, Fujimoto N, Hida Y, Morise M, Moriya Y, Morohoshi T, Suzuki H, Chida M, Endo S, Kadokura M, Okumura M, Hattori S, Date H, Yoshino I.	Nationwide prospective registry database of patients with newly diagnosed untreated pleural mesothelioma in Japan.	Cancer Sci.	115(2)	507-528	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishida H, Suzuki R, Nakajima K, Hayashi M, Morimoto C, Yamada T.	HDAC inhibition involves CD26 induction on multiple myeloma cells via the c-Myc/Sp1-mediated promoter activation.	Cancer Res Commun.	4(2)	349-364	2024
Okaya T, Kawasaki T, Sato S, Koyanagi Y, Tatsumi K, Hatano R, Ohnuma K, Morimoto C, Kasuya Y, Hasegawa Y, Ohara O, Suzuki T.	Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease.	Int J Mol Sci.	25(2)	748	2024