

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) : 免疫チェックポイント阻害薬不適応の胸膜中皮腫を対象とした CD26 抗体と PD-1 抗体 Pembrolizumab との併用療法の第 2 相医師主導治験 (250901-01)

研究実施期間 : 令和 7 年 9 月 1 日から令和 8 年 3 月 31 日まで

【研究目的】

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補償行政上も大きな問題となっている。

研究代表者は 35 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解析と臨床応用を目指した CD26 研究では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、多様な抗腫瘍作用機序を明らかにしてきた。フランスおよび本邦で CD26 抗体単剤の臨床試験を実施し、本邦での第 1/2 相試験 計 40 例の中には PD-1 抗体 Nivolumab 不適応例が 13 例含まれており、Nivolumab 治療歴のない 27 例と同等の有効性を示したことから、CD26 抗体は免疫チェックポイント阻害薬(ICI)とは作用機序が異なり、ICI 抵抗性の中皮腫患者にも有効性である可能性が強く示唆された。近年の中皮腫に対する臨床試験は、PD-1 抗体を軸とした 2 剤または多剤併用の治療法が主流となっている。そこで、CD26 抗体が ICI とは抗腫瘍作用機序が異なることに着目し、動物実験で CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果の非臨床 POC を取得した。現在実施中の中皮腫の臨床試験は、未治療の患者に対する初回治療、または、化学療法不適応例に多雨する二次治療がほとんどで、ICI 不適応例を対象とした臨床試験がされていない。

そこで、現在の中皮腫の標準治療(ICI 及び化学療法)に不適応で有効な治療法がない中皮腫患者を対象にした、CD26 抗体と PD-1 抗体 Pembrolizumab との併用療法の第 2 相医師主導治験を計画した。

【研究方法】

1) 治験実施体制の整備

令和 7 年度の本研究の研究開始可能日は令和 7 年 9 月 1 日からであったため、まず 9 月から CRO (Contract Research Organization)の選定を行った。CRO 2 社および順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター (ARO: Academic Research Organization)と協議を重ね、それぞれに委託する各種業務を決定した。腫瘍画像評価および中央判定を実施する外部機関の選定、統計解析責任者の選定も並行して進め、決定した。

2) PMDA 対応

2025 年 10 月 30 日、2025 年 12 月 18 日に PMDA との事前面談との事前面談を行い、治験実施計画書案の修正助言と対面助言相談資料で説明を記載して欲しい事項の助言を受けた。2026 年 1 月に PMDA 対面助言申込みを行い、その後、PMDA から照会事項と機構意見の助言を受け、2026 年 3 月 18 日に PMDA との対面助言を実施した。PMDA からは軽微な修正指示が示されたのみであり、治験実施計画書の内容については概ね合意が得られた。

3) 治験実施医師・施設の拡充

令和 7 年 9 月の本研究開始時は、4 施設から本試験実施の同意を得られていたが、計画している第 2 相試験の予定症例数が 42 例であることを考慮して、試験期間を短縮するために実施施設をさらに増やすことを検討した。4 施設はいずれも中国・四国地方であったため、中皮腫による都道府県別死亡数のデータから関東圏で 1 施設、北海道で 1 施設拡充することで国内でより広範囲の中皮腫患者をリクルートできると考え、新たに 2 施設から実施の同意を得た。

4) DNA マイクロアレイ解析

中皮腫の FFPE 組織からマイクロダイセクションにより切り出した腫瘍部位を溶解し、miRNeasy FFPE Kit (QIAGEN)を用いて Total RNA 抽出を行った。全 7 サンプルの中で最も得られた RNA 量が少なかったサンプルに合わせて cDNA の合成と増幅を行い、DNA マイクロアレイ解析を行った。

5) qRT-PCR 解析

中皮腫の FFPE 組織から腫瘍部位を切り出し、miRNeasy FFPE Kit を用いて Total RNA 抽出を行った後、ランダムヘキサマープライマーを用い、cDNA を合成した。また、Total RNA から合成・増幅した cDNA でも qRT-PCR を実施した。各遺伝子の発現量は、3 つの housekeeping 遺伝子の発現量で正規化した。

【研究成果】

1) 臨床試験開始準備

令和 7 年度の本研究の研究開始可能日は令和 7 年 9 月 1 日からであったため、9 月から治験実施体制の整備に取り組み、順天堂大学 ARO と CRO 2 社に委託する各種業務の決定、腫瘍画像評価および中央判定を実施する外部機関の選定、統計解析責任者の選定を並行して進め、決定した。

PMDA との事前面談 2 回と対面助言で PMDA からの治験実施計画書に対する修正の助言を受け、治験実施計画書案の修正対応を続けることで、治験実施計画書の内容について PMDA から概ね合意が得られた。

計画している第 2 相試験の予定症例数が 42 例であることを考慮して、試験期間を短縮するために実施施設をさらに増やすことを検討した。関東圏、北海道の医療機関の医師に本試験内容の説明と実施協力の相談をし、新たに 2 施設から実施の同意を得て 6 施設で実施する体制が整った。

2) CD26 抗体単剤の国内第 1/2 相臨床試験患者の腫瘍病理組織の遺伝子発現解析

CD26 抗体単剤の国内第 1/2 相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 1/2 相が全 40 例中 23 例で、内訳は PR 0 例・SD 16 例・PD 6 例・評価不能 1 例であった。性別・組織型・Nivolumab 投与歴は CD26 抗体の有効性に影響する可能性があるため、DNA マイクロアレイ解析で SD 症例と PD 症例の遺伝子発現比較を行う際に、それらの背景を揃える必要がある。SD 症例と PD 症例を 3 例以上取れるのは、「男性・上皮型・Nivolumab 投与歴無し」(SD 6 例/PD 4 例)のみであった。そこで DNA マイクロアレイを行う検体として、SD 6 症例中、無増悪生存期間 PFS が長い 3 例と PD 4 例を選択した。腫瘍の CD26 発現陽性率や発現強度は CD26 抗体の有効性と相関しないことが示された。

DNA マイクロアレイを実施した 7 サンプルそれぞれで遺伝子によって raw data のシグナル値が極端に低いものが多く見られた。これは FFPE 組織から抽出した Total RNA は著しく分解しており、断片化が進んでいることが影響して、正確な mRNA 発現量の評価ができていないものと判断した。そこで全遺伝子中、raw data のシグナル値が 10 未満になっているサンプルは no data として扱い、SD は 3 例中 2 例以上、PD は 4 例中 2 例以上 data がある遺伝子だけを解析対象とした。

3) 腫瘍病理組織の DNA マイクロアレイ解析および qRT-PCR 解析

個々の遺伝子発現差ではなく、GSEA 解析を最初に行い、特定の生物学的経路や機能に関連する遺伝子群が統計的に有意に変動しているかを明らかにした。SD 群と PD 群との間で有意差がある遺伝子セットとして、4 つのセットを見出した。「TNFA_SIGNALING_VIA_NFKB」、「EPITHELIAL_MESENCHYMAL_TRANSITION」、「MTORC1_SIGNALING」の 3 セットでは、SD 群の方が PD 群よりも発現が有意に高いことが示された。一方で、「MYOGENESIS」のセットでは、PD 群の方が SD 群よりも発現が有意に高いことが示された。

それらの遺伝子セットの中で、SD 群の平均発現レベルと PD 群の平均発現レベルの差が大きく、かつ群間の標準偏差が小さい遺伝子を選択し、各遺伝子それぞれに対して 4 つのプライマーを設計し、qRT-PCR を実施し、多くの遺伝子で DNA マイクロアレイと共通した傾向が見られた。

【結論】

CD26 抗体単剤の国内第 1/2 相試験患者の FFPE 中皮腫組織から腫瘍部位をマイクロダイセクションで切り出し、得られた微量の Total RNA を用いて SD 症例 3 例と PD 症例 4 例の DNA マイクロアレイ解析を行った。解析方法を見直し、得られたデータを再解析することで、DNA マイクロアレイの結果と一致して qRT-PCR においても SD 症例で共通して発現が高い遺伝子と PD 症例で共通して発現が高い遺伝子を見出した。

【今後の展望】

初年度は、治験実施体制の整備、PMDA 対応、治験実施医師・施設の拡充等、臨床試験開始に向けた準備を実施した。次年度は、治験実施計画書を最終化し、患者向け同意説明文書および各種手順書を作成した後、治験審査委員会での審査、治験計画届書の提出を行い、第 2 相試験の開始を予定している。

CD26 抗体単剤の国内第 1/2 相試験患者の腫瘍病理組織を用いて、今回の DNA マイクロアレイの再解析により得られた候補分子の免疫染色を行い、これらの分子が CD26 抗体の有効性を予測できるバイオマーカーになり得るかを明らかにする。信頼性の高い有効性予測バイオマーカーを同定した後、CD26 抗体と Pembrolizumab との併用療法においても、同定した遺伝子の発現評価が併用療法の有効性予測にも有用かどうかを検討する。