


HOPE 事業研究助成金（海外派遣支援）による研究の成果

研究者氏名	吉田 達哉	
所属機関	愛知県がんセンター中央病院	
研究に従事した 外国の研究機関名	New York University Laura & Isaac Perlmutter Cancer Center	
渡航期間	自 平成 28 年 11 月 1 日 至 現在に至る（平成 30 年 2 月 1 日 現在）	
研究内容	免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーの同定	
<p style="text-align: center;">研究成果 （ 要約 : 800 字 ）</p> <p>近年、悪性黒色腫や肺癌など様々な癌腫において、抗 PD-1 阻害薬である Nivolumab などの免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示され、抗 PD-1 阻害薬は、標準治療の一つとして位置づけられた。しかし一方で有効性を示すのは、一部の患者であり、これまで様々なバイオマーカーが報告されてきたが、明確なバイオマーカーは存在していない。</p> <p>留学先（New York University: NYU）の指導者である Jeffrey Weber 教授は、これまで悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の開発に携わってきたと同時に、臨床検体を用いて免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーの同定に関わる数々の橋渡し研究を行ってきた。最近では、質量分析法で抗 PD-1 阻害薬を投与した患者の血液検体を解析し、治療効果と相関する血液中の蛋白質として、補体が同定された。しかし自然免疫の中心である補体が、どのようにして抗 PD-1 阻害薬の有効性、しいては腫瘍免疫の中心を担う獲得免疫、T 細胞に影響するかは不明であった。そのため NYU で、補体系の獲得免疫への影響について研究を開始した。研究としては、NYU に保管されている悪性黒色腫患者の末梢血単核球を使用した。補体系は、約 30 種類の血中の蛋白質から構成され、生体に侵入してきた病原体を破壊する生体防御機構であるが、まず抗 PD-1 阻害薬の有効性と相関していた補体系の蛋白質（C1q, C1r, C1s, C3a, C5a, C9, CRP, MBL など）を選択し、腫瘍免疫の中心となる CD8 T 細胞への影響の解析を行った。解析した蛋白質のうち CRP（C-reactive protein）のみ、CD3/CD28 抗体で活性化された CD8 細胞数、増殖の指標である Ki67 発現、転写因子（T-bet, Eomes）の発現を有意に抑制することを同定した。また悪性黒色腫の関連抗原の一つで MART-1 に対する抗原特異的 CD8T 細胞の誘導を有意に抑制した。さらに CRP の CD8 細胞に対する作用機序についての解析を行い、抗原提示細胞である樹状細胞の共刺激分子の一つである CD80 の発現に抑制することを同定した。また同時に CRP によって、CRP 産生に影響するサイトカインである IL-1β の遺伝子発現が亢進していることを同定した。</p> <p>CRP は、血液から簡単に同定できる蛋白質であり、本研究が免疫チェックポイント阻害薬を投与する患者選択において有益となる可能性があり、現在も CRP の T 細胞への作用機序に関する更なる研究を、NYU で継続している。</p>		