

## 免疫チェックポイント阻害薬の治療予測方法の開発に成功

～癌免疫治療への貢献に期待～

### ポイント

- ・ 抗 PD-1 剤, 抗 CTLA-4 剤の治療効果予測バイオマーカーを発見。
- ・ 既存のバイオマーカーと組み合わせて予測精度を上げることも可能。
- ・ 免疫チェックポイント阻害剤治療における効果の予測が可能に。治療法・薬剤選択の可能性に期待。

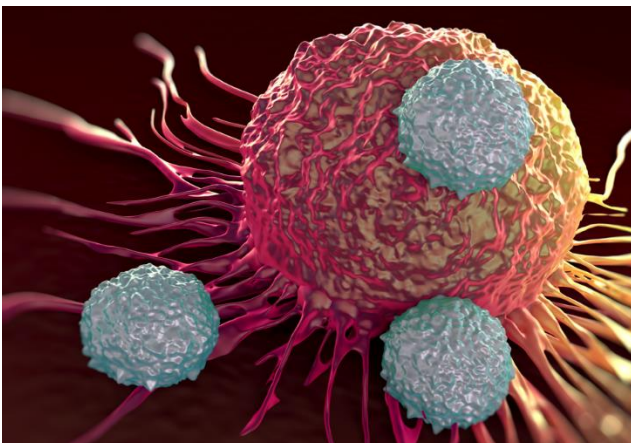
### 概要

北海道大学大学院医学研究院の小林弘一教授らの研究グループは、米国テキサス A&M 大学, MD アンダーソン癌センターと共同で、免疫チェックポイント阻害剤を使った癌治療における治療効果を予測する方法の開発に成功しました。

免疫の抑制分子をターゲットとしたチェックポイント阻害剤は、2019 年のノーベル医学賞の受賞理由となるなど、癌治療において画期的な成果をあげつつあります。免疫チェックポイント阻害剤はヒトの免疫系を活性化する事により、癌細胞を駆除するという画期的なものです。しかしながら、非常に高価な治療法であり、重篤な副作用が患者のおよそ 4 分の 1 から半分に起こるにも関わらず、効果が認められる癌患者は一番成績の良い悪性黒色腫という皮膚癌においてさえ、20～30%にすぎないという課題もあります。バイオマーカーと呼ばれる予測因子がいくつか開発されましたが、いずれも予測能力が十分ではないのが現状です。そのため、治療開始前に、免疫チェックポイント阻害剤が効くか効かないかを予測判定できる技術開発が待ち望まれていました。

今回、研究グループは、免疫系の主要因子 NLRC5 という遺伝子に注目しました。NLRC5 は癌抗原を免疫系が認識するために必要な分子です。同研究グループは、以前 NLRC5 が欠損している癌患者では免疫系が十分に活性化せず、5 年生存率が著しく低下する事を突き止めていました。今回、抗 PD-1, 抗 CTLA-4 といった免疫チェックポイント阻害剤治療時においては、癌における NLRC5 の発現が十分である事が必要で、発現が低い患者群では治療効果が低いことが明らかになりました。さらに、既存のバイオマーカーと組み合わせて使用することにより、免疫チェックポイント阻害剤治療効果や 5 年生存率の予測に役立つ事がわかりました。これらの研究成果によって、医師がそれぞれの癌患者に一番効果のある治療法、薬剤を選択する事を可能にしていく事が期待されます。

なお、本研究成果は、2021 年 2 月 5 日 (金) 公開の Scientific Reports にオンライン掲載されました。



癌細胞を攻撃する免疫細胞。癌細胞表面上に提示された癌抗原を認識した細胞障害性 T リンパ球 (図では小さな細胞) は癌を攻撃し排除することにより、癌の発生と増殖を抑えている。

## 【背景】

免疫チェックポイント阻害剤はヒトの免疫系を活性化する事により、癌細胞を駆除するという画期的な癌治療薬です。抗 PD-1 阻害剤（日本名オプジーボ）、抗 CTLA-4 阻害剤（日本名ヤーポイ）の開発に成功した京都大学の本庶 佑教授と米国 MD アンダーソン癌センターのジェームズ・アリソン教授は 2019 年のノーベル医学賞を受賞しました。免疫チェックポイント阻害剤は皮膚にできる癌の一種である悪性黒色腫で効果が確認された後、数多くの種類の癌へその適応を拡大しつつあります。しかしながら、解決されねばならない問題も多く残っています。

第一に、免疫チェックポイント阻害剤は非常に高価な治療薬です。アメリカにおいては日本円にして 5 千万円近くが免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療に必要となるため、富裕層のみしか治療を受けることができない事態となっています。日本においては、健康保険と高額医療費支給制度のおかげで希望する癌患者の多くが治療を受けることが出来るようになりました。しかしながら、そのしわ寄せとして、その分の高額医療費は日本の健康保険制度を圧迫する要因になっています。

第二に、副作用の問題です。免疫チェックポイント阻害剤による治療では、免疫関連有害事象と呼ばれる副作用が単独使用でおよそ患者の 4 分の 1、抗 PD-1 阻害剤、抗 CTLA-4 阻害剤の 2 者併用ではおよそ半分の患者に起こります。皮膚、腸、肺、肝臓、膵臓、心臓といった様々な臓器において、自己免疫疾患といって、自分の臓器を自分の免疫細胞が攻撃してしまう現象が起こり得ます。免疫チェックポイント阻害剤の本質が免疫活性を引き起こすことにある以上、これらはどうしても避けられない副作用ですが、おこる臓器や程度によっては命に関わる重篤な症状になる事もあり、薬剤を使って折角活性化させた免疫系を別の薬剤で反対に抑え込む必要が生じたりします。

第三に、必ずしも全ての患者で治療効果が認められる訳ではありません。もっとも治療効果が期待される悪性黒色腫という皮膚癌に対して抗 PD-1 阻害剤を単独で使用した場合、治療効果が認められる患者は全体の 20~30%にすぎません。副作用の頻度の高さと、高額な治療費を考えると、治療前に効果を予測し、治療効果の可能性がある癌患者のみが免疫チェックポイント阻害剤による治療を受ける事が理想的です。この治療予測の重要性については早くから認知されており、各国で治療予測の指標となるような予測因子（バイオマーカー）の開発が進められてきました。最も分かりやすいバイオマーカーは免疫チェックポイント阻害剤が標的としている PD-1 や CTLA-4 あるいは類似の PD-L1、PD-L2 といった阻害分子そのものです。阻害する相手がいなければ、阻害薬は効果を発揮しようがないので、これらはいいバイオマーカーです。これらに関しては多くの研究がなされ、実際臨床上でも使われてきましたが、信頼度は当初期待されていたほど高くはなく、これらを測定するだけでは、治療効果を予測するのは困難です。

また、癌細胞を免疫系が癌と認識するには癌に特有な抗原（癌抗原）が必要ですので、癌抗原の量が多ければ多いほど、免疫細胞に癌細胞は捕捉されやすくなり、実際癌抗原の量が多い癌では免疫チェックポイント阻害剤の効果も高まります。ただし残念ながら、やはりこれだけでは治療予測は困難です。他にも様々なバイオマーカーが研究されていますが、治療予測を立てるだけの信頼性のあるものはありませんでした。

## 【研究手法】

癌細胞を免疫細胞が攻撃して排除するためには、癌に存在する異常なタンパク質＝癌抗原を、免疫細胞が認識する必要があります。癌抗原やウイルス抗原のように細胞の内部にある抗原を免疫細胞に見せるための装置をヒトの体にある全ての細胞は持っていて、この装置は MHC クラスⅠとして知ら

れています。この MHC クラス I の装置を構成する部品に当たる多くの分子を細胞内で発現させるのに必要な遺伝子が NLRC5 という免疫系の遺伝子です。

研究グループは以前、癌患者の多くが NLRC5 の機能や発現を失うことによって、MHC クラス I の発現が低下し、癌に対する免疫応答が低下していることを発見しました。そこで、NLRC5 に注目し、皮膚癌の患者における治療効果を解析しました。治療開始時に NLRC5 の発現が高い皮膚癌の患者グループでは抗 CTLA-4 阻害剤に対する効果が高い頻度で見られたのに対し、NLRC5 の発現が低い患者グループでは治療効果が低くなることがわかりました。

さらに、NLRC5 の発現をバイオマーカーとして、今までに報告されてきたバイオマーカー、例えば PD-L2 の発現や癌抗原量などと組み合わせると、さらにはっきりと治療効果がある患者群と効果がない患者群に分けることが可能になることがわかりました。

NLRC5 の発現を他のバイオマーカーと組み合わせる手法は、治療効果予測に対してだけでなく、癌患者の予後 = 5 年生存率の予測にも効果的である事がわかりました。さらに、同様な手法を抗 PD-1 阻害剤による治療を受けた患者群でも用いた結果、抗 CTLA-4 阻害剤による治療と同様に、NLRC5 の発現が治療予測及び予後の予測のためになるバイオマーカーとなる事がわかりました。

### 【研究成果】

同グループの研究成果より、免疫チェックポイント阻害剤治療における治療効果の効果的な予測が可能になります。開発された手法を用いる事によって、効果の可能性のある患者は免疫チェックポイント阻害剤を積極的に使用することができます。また、効果の可能性がないと判断された場合には、副作用などの免疫チェックポイント阻害剤のマイナス点から解放され、異なった治療法を選択する事が可能になります。

### 【今後への期待】

現在、手術適応がない進行癌に対して、治療効果があるかどうか予測できないままに、免疫チェックポイント阻害剤を使うケースがほとんどです。今後は、治療開始時に、予測精度の高いバイオマーカーを測定して、効果の可能性のある場合のみに免疫チェックポイント阻害剤治療を開始するよう変わっていくと思われます。今回の研究チームの発見はこの方針変換に役立つと考えられます。

### 論文情報

論文名	NLRC5/CITA expression correlates with efficient response to checkpoint blockade immunotherapy (NLRC5/CITA の発現レベルは免疫チェックポイント阻害剤治療効果に相關する)
著者名	Sayuri Yoshihama <sup>1,2</sup> , Steven X. Cho <sup>3</sup> , Jason Yeung <sup>1</sup> , Xuedong Pan <sup>4</sup> , Gregory Lizee <sup>5</sup> , Kranti Konganti <sup>6</sup> , Valen E. Johnson <sup>4</sup> , Koichi S. Kobayashi <sup>1,3</sup> ( <sup>1</sup> Department of Microbial Pathogenesis and Immunology, Texas A&M Health Science Center, College Station, <sup>2</sup> Department of Gastroenterology and Nephrology, Graduate School of Medicine, Chiba University, <sup>3</sup> Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, <sup>4</sup> Department of Statistics, Texas A&M University, College Station, <sup>5</sup> Departments of Melanoma Medical Oncology and Immunology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, <sup>6</sup> Texas A&M Institute for Genome Science and Society, Texas A&M University, College Station)
雑誌名	Scientific Reports (科学の専門誌)

DOI 10.1038/s41598-021-82729-9

公表日 2021年2月5日(金) (オンライン公開)

**お問い合わせ先**

北海道大学大学院医学研究院 教授 小林弘一 (こばやしこういち)

TEL 011-706-5056 FAX 011-706-7866 メール kskobayashi@med.hokudai.ac.jp

URL <https://hokudaiimmunology.wixsite.com/kobayashi>

**配信元**

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp