

令和 3 年度産業科学研究所報告書

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 森本幾夫

研究課題名 : 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併用療法の研究

研究実施期間 : 令和 3 年 4 月 1 日から令和 4 年 3 月 31 日まで

【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 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 抗体の開発に成功し、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。フランスおよび本邦で臨床試験を実施した結果、CD26 抗体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。特記すべきは、CD26 抗体が ICI 抵抗性の悪性中皮腫患者にも有効である可能性が示唆されたことである。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。しかしながら、CD26 抗体の国内臨床試験でも全 40 例中 PD-1 抗体 Nivolumab 無効例が 13 例含まれており、ICI 単剤での治療ではまだ十分とは言えず、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。CTLA-4 抗体と PD-1 抗体との併用療法も臨床試験が行われているが、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。

以上から、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。

【研究成果】

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、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必要がある。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。

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 抗体単独, mouse anti-human PD-1 mAb (以下、PD-1 抗体)単独, ヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体の併用をそれぞれ 200 μ g/dose で週 3 回投与を続けた。腫瘍サイズを週に 2 回採寸した結果、JMN と H226 の両方ともで、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、両抗体投与群ではさらに腫瘍サイズが小さいことが示された。

3) ヒト化 CD26 抗体の新たな抗腫瘍作用メカニズムの可能性

CD26 抗体には多様な抗腫瘍作用メカニズムが考えられ、CD26 を発現するがん細胞の細胞膜上の

CD26 に抗体が結合することによる、直接的な増殖抑制作用や、細胞表面上や血液中の CD26 量を減らすことにより DPP4 酵素活性を低下させ、その結果、腫瘍周囲に浸潤する免疫細胞数を増加させる作用が考えられる。CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者の血清検体を用いて、多種類の血清中サイトカイン・ケモカインの濃度変化を解析した結果、CD26 抗体投与によって絶対量が増加するもの、減少するものがあることが示された。このことから、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も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、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。

4) 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

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検体で DNA マイクロアレイ解析を行った。性別・組織型・Nivolumab 投与の有無が同じ条件の症例中、無増悪生存期間 PFS が長い 3 例と PD 4 例から腫瘍部位をマイクロダイセクションで切り出し、DNA マイクロアレイ解析を行った結果、SD 症例 3 例に共通して高発現しており PD 症例 4 例ではほとんど発現していない遺伝子 X を見出した。また、SD 症例 3 例に共通してほとんど発現しておらず PD 症例では発現が見られる遺伝子 Y と Z の絞り込みを行った。今後、X, Y, Z に関して腫瘍病理組織の免疫染色を行い、PFS の期間が長く CD26 抗体療法が特に有効な症例と有効ではない PD 症例との判別に有用かどうか検討する。

【結論】

ヒト T 細胞と B 細胞が生着したヒト免疫化マウスの作製に成功し、ヒト悪性中皮腫細胞株 JMN と H226 を皮下移入する担がんモデルにおいて、ヒト化 CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果を検討し、それぞれの単剤よりも強い腫瘍増殖抑制効果が見られることが示された。また、CD26 抗体の新たな作用として、Th1 細胞遊走ケモカインの産生を顕著に増加させることを見出した。

ヒト化 CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者の悪性中皮腫組織から腫瘍部位を切り出し、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。その結果、SD 症例で共通して発現が高い遺伝子 X と共通して発現が低い遺伝子 Y, Z を見出した。