

令和 6 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 6 年 4 月 1 日から令和 7 年 3 月 31 日まで

【研究目的】

胸膜中皮腫は主にアスベスト暴露が原因で発症する、極めて予後不良ながんである。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、30 年以上に渡り CD26 研究を続け、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。ヒト化 CD26 抗体を開発し、中皮腫に対する CD26 抗体単剤での第 I/II 相臨床試験を実施した結果、**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、さらに ICI 抵抗性の中皮腫患者にも有効である可能性が示唆**された。ICI 治療抵抗性の患者の治療をいかに向上させるかは克服すべき課題である。**より多くの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**を目標とし、CD26 抗体と ICI との併用療法の開発に取り組む。

【研究成果】

1) CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果のメカニズムの解析

ヒト免疫化マウスにヒト中皮腫細胞株 H226(上皮型)および JMN(肉腫型)を皮下移入する担癌モデルを確立し、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ることで、腫瘍内へのヒト T 細胞の浸潤を促進させると考えられた。さらに、CD26 抗体は腫瘍周囲の T 細胞の活性化亢進にも働くと考えられ、CD26 抗体によってヒト T 細胞の活性化が亢進されるかメカニズム解明に取り組んでいる。以上のように、CD26 抗体は極めて多様なメカニズムで抗腫瘍作用を発揮すると考えられ、T 細胞への抑制シグナルの伝達を阻害する PD-1 抗体と併用することで相乗効果を発揮することが期待される。

2) CD26 抗体の有効性予測バイオマーカーの探索

バイオマーカー解析に同意が得られた CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者の腫瘍組織や血清を用いて、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た。

CD26 抗体の有効例と無効例の腫瘍病理組織から腫瘍部位を切り出し、DNA マイクロアレイ解析を行った結果、有効例に共通して無効例よりも顕著に発現が高い遺伝子、無効例に共通して有効例よりも顕著に発現が高い遺伝子を見出した。現在、免疫組織染色による評価方法を検討している。

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。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、その他のパラメータと組み合わせて有効性予測が可能かを検討している。さらに症例数を増やしての解析も待たれる。

【結論】

ヒト中皮腫細胞株担癌 ヒト免疫化マウスモデルにおいて、CD26 抗体と PD-1 抗体との併用効果についての非臨床 POC データを取得した。CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験患者検体を用いて、CD26 抗体の有効性予測が可能なバイオマーカーの候補分子を見出した。

CD26 抗体の抗腫瘍作用メカニズムの解明を進めるとともに、令和 7 年度は胸膜中皮腫に対する CD26 抗体と PD-1 抗体ペンブロリズマブとの併用療法の第 II 相医師主導試験を実施する予定である。