

平成 30年 3月 30日

平成 29 年度研究助成実績報告書

一般財団法人日本産業科学研究所
宮地尚 理事長 殿

下記の通り一般財団法人日本産業科学研究所研究助成金の研究実績を報告致します。

申請者

氏名：波多野 良



所属：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

研究題目 悪性胸膜中皮腫に対するヒト化 CD26 抗体の抗腫瘍作用機構の更なる解明と
治療効果予測バイオマーカーの探索

研究内容

申請者の所属研究室で開発したヒト化 CD26 抗体は、昨年 6 月から悪性胸膜中皮腫をターゲットにした第 I/II 相臨床試験を開始し、本年 3 月に第 I 相試験の最終患者への投与が終了、DLT(Dose Limiting Toxicity)判定会議にて第 II 相臨床試験への移行及び推奨用量を 6mg/kg とすることが決定したところである。安全かつ有効な CD26 抗体療法を確立するためにも、治療効果・予後を予測できるバイオマーカーの開発は極めて重要であり、さらに、CD26 抗体療法適用患者を適切に選択できるようになることは医療経済学上でも大いに貢献することとなる。

第 I 相臨床試験全 9 例(第 1～3 コホート各 3 例)のうち、第 3 コホートの Modified RECIST による治療効果判定が現時点でまだ出ていないが、第 2 コホートでは 3 例中 1 例が Partial Response(PR)、2 例が Stable Disease(SD)となり、化学療法剤抵抗性の悪性胸膜中皮腫患者に対して治療効果を示唆する結果が得られている。CD26 抗体投与前後の血清検体の回収は終了しており、今後、血清中の可用性 CD26 濃度、DPPIV 酵素活性、IL-10 濃度、CXCL10 濃度の測定を中心に、さらに Bio-Plex システムによるサイトカイン・ケモカインの多項目解析を行い、ヒト化 CD26 抗体の有効性評価項目(病勢コントロール率、無増悪生存期間、奏功率、全生存期間、QOL 評価)と相関する治療効果予測血清バイオマーカーの絞り込みを行う。

また、第 I 相臨床試験被験者の抗体投与前末梢血リンパ球の解析を行った結果、細胞傷害性エフェクター T 細胞の割合、CXCL10 の受容体である CXCR3 の陽性率には大きな個人差があることが示された。免疫チェックポイント分子の発現に関しては、悪性胸膜中皮腫患者では健常者と比較して末梢血 CD8 T 細胞の PD-1 の発現陽性率が増加しており、TIM3 に関しても陽性率は低いながら増加傾向が見られた。BTLA、TIGIT の陽性率に関しては現在の症例数では健常者との有意な差は認められず、CTLA4 と LAG3 に関しては悪性胸膜中皮腫患者、健常者ともに末梢血 T 細胞ではほとんど発現が見られなかった。今後、細胞傷害性エフェクター T 細胞の割合、CXCR3 の陽性率、免疫チェックポイント分子の発現パタ

ーンについてさらに症例数を増やして解析し、ヒト化 CD26 抗体の有効性評価項目と関連する治療効果予測**末梢血リンパ球バイオマーカー**の絞り込みを行う。

研究業績

原著

1. Itoh T, Hatano R(2/13), Komiya E, Otsuka H, Narita Y, Aune TM, Dang NH, Matsuoka S, Naito H, Tominaga M, Takamori K, Morimoto C, Ohnuma K. IL-26-mediated FGF production regulates angiogenesis and skin inflammation in psoriasis. J Immunol, submitted
2. Iwamoto T, Totsuka M, Yamada K, Emoto T, Hatano R(5/6), Shimizu M. Establishment of intestinal epithelial cell line derived from fetal mouse colon and its immune-related characteristics - Comparison with mouse small intestinal epithelial cell line -. Cytotechnology, 2018 in press

総説

1. Ohnuma K, Hatano R(2/10), Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Iwao N, Kaneko Y, Yamada T, Dang NH, Morimoto C. A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target in selected immune disorders and cancers. Front Biosci, 2018 in press

著書

1. Hatano R(1/12), Ohnuma K, Yamada T, Okamoto T, Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Iwao N, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C. The use of the humanized anti-CD26 monoclonal antibody YS110 as a novel targeted therapy for refractory cancers and immune disorders. In: Advances in Medicine and Biology, Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY, Editor: Leon V. Berhardt, Volume 129: Chapter 1: 1-44, 2018

学会発表、シンポジウム等

1. 波多野良. ヒト化 CD26 抗体 YS110 の抗腫瘍作用メカニズムの新たな可能性：腫瘍免疫に及ぼす影響. 中皮腫シンポジウム(悪性胸膜中皮腫の診断/治療の最前線)、順天堂大学(東京都文京区)、2018 年 1 月 20 日

特許

1. 発明者：森本幾夫、波多野良、山田健人、大沼圭. 発明の名称：抗ヒト CD26 モノクローナル抗体. 出願日：2018 年 3 月 16 日(PCT 出願), 出願番号：特願 2018-049308, 出

願人：学校法人順天堂、学校法人埼玉医科大学

2. 発明者：森本幾夫、波多野良、大沼圭、伊藤匠. 発明の名称：抗ヒト IL-26 抗体. 出願日：2017 年 12 月 1 日(PCT 出願), 出願番号：特願 2017-231439, 出願人：学校法人順天堂

※原著論文 1 に関して、貴研究所からの助成を受けた旨を記載させていただきました。