

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題**  
**中間評価報告書**

研究開発課題名	抗 PD-1 抗体治療患者における個別免疫担当細胞レベルにおける免疫応答の解析研究
代表機関名	国立研究開発法人国立がん研究センター
研究開発代表者名	土井 俊彦
全研究開発期間	平成28年度 ～ 平成32年度 (予定)

1. 研究開発成果

生検組織検体（主に早期がん）を利用して、臨床応用可能な1細胞 RNA シークエンス (scRNAseq) 解析の技術基盤 (Chromium(10x)システムリース) を構築し、早期胃癌患者組織（手術、内視鏡生検）を用いた解析で検証を行った。胃癌に対する抗 PD-1 抗体が保険承認後、抗 PD-1 抗体（ニボルマブ：Nivo）が投与された患者検体を用いた腫瘍組織の scRNAseq 解析（癌、間質、免疫細胞等）を行った。具体的には、末梢血単核球での検討により、検出遺伝子数が 600-800 程度となり、性能試験での検証が終了した。次に scRNAseq のポイントである臨床サンプルの分散方法（1細胞化）を検討した。ソート方法や酵素の種類を工夫し、免疫細胞と非免疫細胞を分離し、1細胞単位にする最適化した方法を胃癌組織で確立した。10X を用いて測定したところ、検出遺伝子数は 1500-2000 程度となり、免疫細胞、腫瘍細胞、血管内細胞など各分面にクラスタリングが可能となった。さらに胃癌生検検体での再現性も確認され、少量の検体から解析に足る cDNA の収量を得るシステムを確立した。さらに抗 PD-1 抗体治療胃癌患者において、抗 PD-1 抗体治療前後の生検組織を用いて scRNAseq を実施するための臨床試験計画書を策定し、IRB 承認を得た。現在まで、10 例の患者での投与前後での解析 RAW データを得て、研究グループにおいて共有した。

既に、企業3社は、共有されたデータから、免疫チェックポイント阻害の機序の基づかない新規薬剤の治験を予定している。同時に、複数のアカデミアシーズの医師主導治験での FIH 試験対象を3剤トリアージし開始予定である。

目標症例数は治療前の検体1-2例/月とし、治療後・病勢進行後のサンプル測定を含めると月3-4例のペースで測定を行っている。なお、研究費の追加により scRNAseq 解析機器 (BD Rhapsody) をもう一台購入できたため、バルク組織での同定も可能な測定系も基盤構築した。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

抗 PD-1 抗体治療患者の臨床サンプル解析を基に、新たな非抗 PD-1 抗体医薬品開発に繋げるというコンセプトを製薬企業と共同で行う点で評価できる。さらに、臨床研究実施体制の構築状況と研究技術水準の高さにおいて優れている。研究成果では、早期胃癌、切除不能進行胃癌における抗 PD-1 抗体投与患者検体の scRNAseq 解析を行い、良好な成果をあげている。

本研究開発の成果が、企業における新規薬剤の開発にどのように結びついたのかについて、できるだけ明確にすること。

以上