

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
患者層別化マーカー探索技術の開発
中間評価報告書

公募研究開発課題名	がん免疫モニタリングによる患者層別化を行う基盤技術の開発
研究開発課題名	免疫応答モニタリングによるがん免疫の全容理解に基づく新規層別化マーカーの開発
代表機関名	一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム
研究開発代表者名	上田 龍三
役職	特別顧問
全研究開発期間	令和元年度～令和5年度終了予定

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

研究開発計画に基づき、課題 1「がん患者末梢血免疫細胞解析による免疫システム全容の数理的理解」、課題 2「がん局所免疫評価による腫瘍微小環境(TME)解析に基づくがん免疫応答調節機構の解明」、課題 3「体系的がん免疫データベースとデータ解析ツールとの一体化システム開発」、課題 4「患者層別マーカー実用化のための診断機器開発と検証」の4課題について研究開発を進めた。

課題全体について、研究開発のためのインフラ整備を行った。また、研究開発成果の実用化橋渡しを目的とした「企業コンソーシアム」について、企業と共同研究実施に関し複数回の会合を持ち、臨床研究実施の準備を整えた。年間1～2回の全分担機関参加の全体会議を開催し、各分担研究者の進捗状況を把握すると共に、相互の情報共有を図った。

課題1について、既存サンプルを用いた末梢血免疫細胞解析を肺癌、腎癌、及び泌尿器科癌で実施し、進行期肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療効果の研究については解析を終了した。これらの解析データを用い、臨床効果の短期的サロゲートマーカー、長期的サロゲートマーカーと免疫状態の関連解析を進めた。PD-1抗体治療効果と強相関する新規CD4⁺T細胞群を発見した。追加予算により、同細胞群の詳細な解析、さらに特徴的遺伝子を解明した。また、免疫組織化学解析により、腫瘍間質CD4⁺T細胞数が直接同細胞群とリンクしていることを見出した。観察検証研究については、臨床研究開始を令和3年度第一四半期に行う準備を整えた。

課題2について、独自のTME解析技術で得られたデータをAI(人工知能)を用いて再解析し、既に同定していた層別化バイオマーカーの客観性を示した。この組織浸潤CD8⁺T細胞とTreg発現PD-1比を用いたバイオマーカーについて予定を上回る症例数でvalidation cohort解析および前向き解析を行い、再現性が示されたことから臨床治験に展開した。また、本マーカー機序として、CD8⁺T細胞同様制御性T細胞(Treg)でもPD-1が機能低下させることを明らかにした。TMEの免疫応答解析技術と遺伝子解析技術の融合により非小細胞肺癌および消化器癌でがん免疫療法への抵抗性の新たな機序を解明し、新規バイオマーカーに基づく併用療法の可能性を示した。特に胃癌で認められるRHOA変異は、エフェクターT細胞浸潤を阻害するとともに、TMEでの代謝環境を変化させることでTregの増殖・活性化を誘導して免疫抑制環境を形成し、免疫チェックポイント阻害剤抵抗性に関与していることを示した。

課題3について、広域VPN環境の構築し、データベースとツール群を搭載した「がん免疫ビブリオテカ」を実装し限定公開を開始した。本事業で計測された各種データについて、厚生労働省電子的診療情報交換推進事業(SS-MIX2)に準じた入力フォーマットによる収納を決定し、順次収納を開始した。外部データに関して、スクレイピングによる公開データの半自動収集・更新するシステムを構築した。ツール群に関しては、実用化のための少数変数で構成されるマーカー探索のアルゴリズムを開発・実装し、収納データを利用して予測モデルを発見した。さらに、課題1により

得られた T 細胞間ネットワーク構造に基づいてがん免疫動態方程式を実装し、治療後の免疫状態が予測可能な動態マーカーを開発した。推論マシンに関して、文献から必要情報を抽出するアルゴリズム開発を完了した。さらに、持続的な推論マシン精度向上のために、専門家が簡易な操作で文献情報を学習させる枠組みを構築・実装した。

課題4について、末梢血リンパ球を用いた患者層別化マーカー測定自動化検討を行い、自動化装置の構想設計を実施し、診断機器に搭載可能な形式とするための検体処理方法の開発を継続し、実運用での利用可能性を示した。さらに装置の仕様の最適化検討を行い、自動染色装置の試作を行った。リン酸化自動計測機器の仕様策定と出口戦略の決定を行い、実用化に向けたプランを検討した。その検討結果に基づき、モジュール要素機能の各試作機を完成した。さらに、同試作機の外部仕様として、機能要件、設置環境、適応法令/規格、ユーザー操作を検討した。がん組織バイオマーカーの臨床応用に向けて少量の生検検体を用いたTME解析方法の企業導出を完了し、手動型について臨床展開した。

【評価結果】

大変優れている／計画を超えて進捗したと認められる

【評価コメント】

免疫チェックポイント阻害剤（ICI）療法は、奏効率が限定的で、高額であるため、適用患者群の絞り込みのみならず、個々のがん患者の免疫状態を統合的に把握し適切な治療介入を行うための層別化マーカーが必要となる。本研究では、末梢血とがん組織の両面から免疫応答メカニズムを解明し、取得したデータを格納した免疫データベースと解析ツールとの一体化システムの開発とこれを活用した層別化マーカー探索技術患者層別化マーカーを実用化するための診断機器の開発等を行なっている。1) 末梢血単核球の免疫細胞解析（全身性免疫解析）2) 腫瘍微小環境解析からそれぞれ層別化マーカーが見出され、3) データベースシステムの構築等、4) 診断・解析機器のプロトタイプ作成、すべての研究項目において中間目標をクリアし、いくつかの項目では期待以上の成果を上げており、最終目標の達成に期待が持てる。本研究が目標どおり進めば、単に ICI 療法適用患者を層別化できるのみならず、個々の患者の免疫状態を統合的に把握し併用療法選択のための層別化マーカーが得られ、統合的がん免疫療法層別化システムとなり得る。また、シスメックス社が末梢血 T 細胞クラスター解析全血解析診断機器を、キャノングループがリン酸化自動解析装置を開発しており、アカデミアと企業との協業を通じたビジネス化の筋道が描かれており、将来コンパニオン診断薬となる可能性を大いに秘めている。

がん免疫ビブリオテカについては、実際的な利用については今後の課題であり、着手してから時間を要するが、研究者参加型開発の枠組みを利用して、長期にわたり膨大なデータを蓄積していく必要がある。また、将来を見据えると重要な研究であると思われるが、リン酸化アレイ解析については、今後、本課題の目的との関連性を明確にしてゆく必要がある。

一方、腫瘍微小環境解析から見いだした新規バイオマーカーは企業主導治験を実施中で、末梢血マーカーは前向き観察研究に着手しているが、他のバイオマーカー含めて多くの結果についてはこれからである。この研究分野は世界的にも競争性が高く、社会実装については、導出企業による臨床開発の占める割合が大きいので、日本においても企業の関与をもっと強めるべきであろう。また、一部特許出願もなされているが、国際展開も視野に入れ、さらに、迅速かつ戦略的な知財確保とともに早期の実用化が望まれる。

さらに、他の癌腫への展開も期待される。がん患者末梢血免疫細胞解析チームと局所免疫評価による腫瘍微小環境解析チームの連携のさらなる強化がブレイクスルーを生み出すことも期待される。

最終的には、一般の臨床の場において患者と向き合っている医師のニーズを適切に把握する必要があり、実用化をにらんだときに、使用者となる医師にも本PJに参画してもらう段階にある。また、治験においては患者の協力が得られるか否かが鍵となる。臨床試験の詳細については今後、PMDA等としっかり精査し、保険診療にもっていく方策を現段階から検討していくことを期待する。