

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「効果的な複合免疫療法の確立」

(腫瘍組織内制御性 T 細胞の機能的・臨床病理学的解析技術の開発)

2. 研究開発代表者： 和田 尚 (国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科)

3. 研究開発の成果

腫瘍組織内活性化制御性 T 細胞 (Treg ; regulatory T cell) の予後への影響、腫瘍組織内 Treg を用いた機能解析法の確立、免疫担当細胞や分子に対する化学療法・免疫療法の影響、及び新規 Treg マーカーの同定と種々のマーカーの経時的変化の解析を行った。

① 大腸がんにおける予後因子としての腫瘍組織内浸潤 Treg

大腸がんでは浸潤 FOXP3 陽性細胞の多いほど予後が良好であるという他がんとは異なる傾向を示す報告が多数なされていた。本研究開発において、大腸がん腫瘍内免疫担当細胞を抽出し、FOXP3 陽性細胞を FACS にて解析すると Non-Treg である FOXP3 弱陽性細胞分画の多い症例が多数存在することが分かった。この Non-Treg の関与を除外した症例群では他のがん種と同様に、FOXP3 陽性 Treg が多いほど予後は悪かった。すなわち、大腸がんでは Treg は予後を規定する因子であることを示しており、大腸がんにおいても腫瘍免疫が十分に働いていることが証明された。一方、FOXP3 弱陽性細胞分画の多い症例では予後に FOXP3 の関連は見られなかった。このような症例では腫瘍組織内に IL-12 と TGF β 産生が多く、腫瘍組織内の Fusobacteria 感染が原因で、FOXP3 弱陽性細胞を誘導していた可能性が示唆された。

② 胃がんにおける腫瘍組織内 Treg の特性

胃がん腫瘍組織内免疫担当細胞を抽出し、FOXP3 陽性細胞群を ICOS を用い陽性群と陰性群に分画化後、それぞれの分画の免疫抑制機能を観察すると、ICOS 陽性細胞群は抑制性サイトカインである IL10 を産生、CFSE ラベルした反応細胞の増殖を抑制するなど、強い免疫抑制活性を持つことを見出した。CD4T 細胞群の中に主に発現していること、末梢血中にはほとんど存在しないことから、ICOS は Foxp3 に代わり Treg の新規マーカーとなりうる事、抗 ICOS 抗体などの阻害剤は腫瘍組織内 Treg 特異的ながん免疫療法となりうる事を明らかとした。さらに ICOS 発現 Treg の誘導には pDC の ICOS-L、TLR9 が関与していた。

③ 化学療法・免疫療法前後における腫瘍内 Treg 解析

固形がんを対象とした抗 CCR4 抗体投与治験参加症例より、投与前後における腫瘍組織を生検にて採取し、腫瘍内免疫担当細胞を解析した。末梢血中の FOXP3 強陽性細胞は全症例でほぼ除去されていたが、腫瘍内では約三分の一に減少していた。この結果が有意なのか、臨床症状と関連するのかは不明であった。これを受けて、腫瘍組織内の免疫担当細胞を治験薬前後で測定する意義を重要視した新規治験を計画し、平成 27 年度より実施している。すなわち平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費『革新的がん医療実用化研究事業』(開発責任者:和田 尚)「固形がん患者に対するモガムリズマブ・ニボルマブ術前併用投与・多施設共同・医師主導・第 I 相治験」として、標準的外科手術を受ける胃がん・食道がん・腎がん・肺がん症例に対して、モガムリズマブ・ニボルマブの 2 剤を術前に投与する多施設共同医師主導治験である。平成 28 年度早々には First patient in を予定している。

進行がん症例に対する抗 PD-1 抗体投与企業主導治験では 20 例が参加し、17 例より末梢血及び 3 例より腫瘍組織を投与前後に採取した。食道がん患者に対しては術前化学療法をほぼ全例で実施している。これら症例の経過中及び術後に末梢血及び腫瘍組織を採取し、精製した単核球あるいは免疫担当細胞を凍結保存している。平成 28 年度中に発現解析予定である。