



PD-1経路阻害薬耐性メカニズムの解明と新規治療開発

研究者所属・職名： 医学研究科・講師

ふりがな はまにし じゅんぞう

氏名： 濱西 潤三

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\) 「婦人科腫瘍における免疫制御機構のダイナミズムの解明と新規治療開発の基礎的検討」\(2018-2020\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「卵巣癌の発生・進展に関わる宿主免疫のゲノミクス解析と治療開発への基礎的検討」\(2014-2016\)](#)

分野： 婦人科腫瘍学、腫瘍免疫学

キーワード： 卵巣癌、PD-1、PD-L1、免疫チェックポイント

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

進行、再発卵巣癌は、婦人科腫瘍では再発率が高く、予後不良であるため、新たな治療戦略が求められており、がん免疫療法もその候補の一つである。免疫チェックポイント阻害薬は、様々ながん腫に対して一定の効果を占めているが、卵巣癌含めその効果は限定的であることから、抵抗性例や耐性例のメカニズム解析はさらなる治療効果改善を行ううえで急務である。そこで本研究では、卵巣癌におけるPD-1経路阻害抵抗性・耐性のメカニズム解明を目指す。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

通常、腫瘍内の免疫細胞の総数は非常に少ないためその詳細な解析には多数の免疫細胞が求められる。一方、進行・再発卵巣癌はそのほとんどが腹膜播種とがん性腹水を伴っている。そこで大量に貯留した腹水を腹水ろ過装置を利用して通常は除去されている細胞成分を生そのまま取り出し、免疫細胞の詳細な解析を行うこととした。

PD-1経路阻害薬耐性メカニズムの解明と新規治療開発

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

臨床検体を用いたがん性腹水の解析では、症例によっては大量のがん細胞や免疫細胞が存在するものから両者とも非常に少なく中皮細胞有意なものまで様々であったが、いずれも濾過法を用いることで腫瘍細胞や免疫細胞の詳細な解析を行うことができた。特にこれらの細胞の解析の結果、PD-1経路以外にも、B7ファミリーの免疫抑制因子（B7-H5, VISTA）発現やCD33陽性骨髄由来免疫抑制性細胞およびCD206陽性単球系細胞（いわゆるM2マクロファージ）が優位に存在する症例を確認することができた。さらにそれらの細胞とT細胞との共培養にてT細胞性免疫抑制作用を有することがわかった。またマウス卵巣癌モデルにおいても同様の細胞分画を示すことがわかり、抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体不応性に対して、抗VISTA抗体や骨髄由来免疫抑制性細胞除去、および抑制性単球系細胞除去によって、抗腫瘍効果が増大することが分かった。

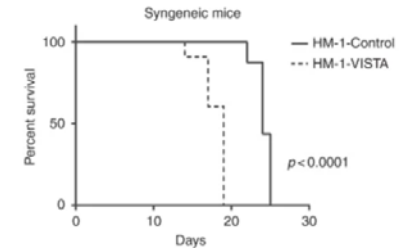


図 PD-1阻害抵抗性モデルに対する抗VISTA抗体の治療効果

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今回の検討から、卵巣癌のがん性腹水中の免疫細胞を大量に効率よく採取する方法がわかり、さらにそれらの免疫抑制活性機能や再不活化の可能性を示すことができたことから、腹水中の免疫細胞のなかでも前述の抑制性細胞の阻害薬との併用や、抽出したT細胞のレパトア解析から腫瘍特異的T細胞を見つけたし、免疫細胞療法や新規抗原ワクチン開発につなげていける可能性が示された。