

Title	がん免疫療法の個別化医療推進を目的とした治療奏効性予測マーカーの開発
Sub Title	Biomarker development for cancer immunotherapy efficacy aiming for personalized medicine
Author	野路,しのぶ(Noji, Shinobu)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>【研究目的】 肺がん・悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1抗体）治療、ならびに神経線維腫症2型（NF-2）に対する標準治療併用血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)ペプチドワクチン療法の臨床試験開始前・治療早期の患者血中サイトカイン等の因子のうち、治療効果予測や適応症例選択のバイオマーカーとして有用となる因子の探索を行なう。</p> <p>【方法】 上記治療患者の血漿を用い、複数のサイトカインをECL-IA法にて、レセプターをELISA法にて測定し、生存期間や初期効果判定と血中サイトカインやその他の検査結果との関連性を、組織型や遺伝子変異等の情報を基に細かく解析した。</p> <p>【結果】 免疫チェックポイント阻害剤治療患者群では、肺がんも悪性黒色腫も、測定したサイトカインや関連受容体と治療効果や予後に有意な相関は認められなかった。しかしながら、悪性黒色腫では、大きく分類される4つの組織型別に分けてみるとそれらサイトカイン等のバランスが異なっていることを見出した。表在拡大型は症例数が少ないため(CR,Long-SD,SD,PD各n=1)傾向は不明であったが、末端黒子型(n=9)と結節型(n=6)では、PD例全て(n=4, n=3)でIL-6とTNF-αが高値であり、PR (n=3, n=1)では1例を除いて基準範囲内であった。また、粘膜型(n=17)は大部分の症例で予後とは無関係にIL-6や白血球数が高値であり、強い炎症があると考えられた。 NF2は良性腫瘍であるが多発するため、治療効果の基準を定めるのが困難であり、聴力なども加味して解析した。しかしながら6症例の間で今回検討した項目群とは明確な傾向は認められなかった。</p> <p>【結論】 腫瘍の組織型の差異で血中因子のバランスが異なることがわかった。がん種別に組織型や遺伝子変異等、さらに細かく分類することによってそれぞれの変化が見える可能性が示唆された。今後は症例毎の綿密な解析と症例数の拡大を同時に図りつつ、マーカー候補の特定に向けて研究を進める計画である。</p> <p>Circulating cytokine-based biomarker discovery studies were conducted on plasmas from patients with lung cancer and melanoma, and neurofibromatosis type II undergoing immunotherapies with anti PD-1 antibody and VEGFR peptide vaccines, respectively, with the aim of predicting the therapeutic outcome as well as opting for appropriate cases. The plasmas were measured for a defined set of cytokines and their receptors before intensively examining a relationship between survival and efficacy assessment at an initial therapeutic stage, and cytokine level readouts along with conventional test data, utilizing concomitant information on histological types and genetic variants. The circulating factors assume distinctive expression patterns, varying by tumor histology. It is anticipated that the alterations would be elucidated by including more cases and closely looking at each case to draw clinically relevant information to help achieve efficient immunotherapy.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180022

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部附属先端医科学研究所	職名	技術員	補助額	300 (A) 千円
	氏名	野路しのぶ	氏名 (英語)	Shinobu Noji		
研究課題 (日本語)						
がん免疫療法の個別化医療推進を目的とした治療奏効性予測マーカーの開発						
研究課題 (英訳)						
Biomarker development for cancer immunotherapy efficacy aiming for personalized medicine						
1. 研究成果実績の概要						
【研究目的】						
<p>肺がん・悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害剤(抗 PD-1 抗体)治療、ならびに神経線維腫症2型(NF-2)に対する標準治療併用血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)ペプチドワクチン療法の臨床試験開始前・治療早期の患者血中サイトカイン等の因子のうち、治療効果予測や適応症例選択のバイオマーカーとして有用となる因子の探索を行なう。</p>						
【方法】						
<p>上記治療患者の血漿を用い、複数のサイトカインを ECL-IA 法にて、レセプターを ELISA 法にて測定し、生存期間や初期効果判定と血中サイトカインやその他の検査結果との関連性を、組織型や遺伝子変異等の情報を基に細かく解析した。</p>						
【結果】						
<p>免疫チェックポイント阻害剤治療患者群では、肺がんも悪性黒色腫も、測定したサイトカインや関連受容体と治療効果や予後に有意な相関は認められなかった。しかしながら、悪性黒色腫では、大きく分類される4つの組織型別に分けてみるとそれらサイトカイン等のバランスが異なっていることを見出した。表在拡大型は症例数が少ないため(CR, Long-SD, SD, PD 各 n=1)傾向は不明であったが、末端黒子型(n=9)と結節型(n=6)では、PD 例全て(n=4, n=3)で IL-6 と TNF-α が高値であり、PR(n=3, n=1)では1例を除いて基準範囲内であった。また、粘膜型(n=17)は大部分の症例で予後とは無関係に IL-6 や白血球数が高値であり、強い炎症があると考えられた。</p>						
<p>NF2 は良性腫瘍であるが多発するため、治療効果の基準を定めるのが困難であり、聴力なども加味して解析した。しかしながら6症例の間で今回検討した項目群とは明確な傾向は認められなかった。</p>						
【結論】						
<p>腫瘍の組織型の差異で血中因子のバランスが異なることがわかった。がん種別に組織型や遺伝子変異等、さらに細かく分類することによってそれぞれの変化が見える可能性が示唆された。今後は症例毎の綿密な解析と症例数の拡大を同時に図りつつ、マーカー候補の特定に向けて研究を進める計画である。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Circulating cytokine-based biomarker discovery studies were conducted on plasmas from patients with lung cancer and melanoma, and neurofibromatosis type II undergoing immunotherapies with anti PD-1 antibody and VEGFR peptide vaccines, respectively, with the aim of predicting the therapeutic outcome as well as opting for appropriate cases. The plasmas were measured for a defined set of cytokines and their receptors before intensively examining a relationship between survival and efficacy assessment at an initial therapeutic stage, and cytokine level readouts along with conventional test data, utilizing concomitant information on histological types and genetic variants. The circulating factors assume distinctive expression patterns, varying by tumor histology. It is anticipated that the alterations would be elucidated by including more cases and closely looking at each case to draw clinically relevant information to help achieve efficient immunotherapy.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Kikuchi R, Ueda R, Saito K, Shibao S, Nagashima H, Tamura R, Morimoto Y, Sasaki H, Noji S, Kawakami Y, Yoshida K, Toda M.	A Pilot Study of Vaccine Therapy with Multiple Glioma Oncoantigen/Glioma Angiogenesis-Associated Antigen Peptides for Patients with Recurrent/Progressive High-Grade Glioma.	Journal of Clinical Medicine	Feb 2019			