

Title	新規エクソソーム検出系を用いた肺癌腫瘍免疫環境モニタリング
Sub Title	Tumor immune environment monitoring in lung cancer using a novel exosome detection system
Author	前田, 智早(Maeda, Chihaya)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	腫瘍特異的発現protein X (特許出願中) とPD-L1が共陽性を示す細胞を捕捉する新規開発のエクソソーム検出系を用いて、手術直前の血液検体を使用して腫瘍免疫環境を評価し、また外科切除検体を使用して免疫組織化学染色およびqPCR により腫瘍免疫環境を評価し、両者の相関を検討した。また得られた定量データと臨床情報をもとに統計学的分析を行い、予後と免疫チェックポイント阻害剤治療効果との相関を比較した。57症例の早期肺癌切除検体とその血液検体を用いて解析を行い、早期肺癌の段階でも健常者と比較し腫瘍特異的蛋白の発現量が有意に多いことおよび抗PD-1抗体薬治療効果との相関がみられることが判明した。 Using a newly developed exosome detection system that captures cells that are co-positive for tumour-specific expressed protein X (patent pending) and PD-L1, the immune environment of the tumour was assessed using blood samples immediately before surgery and by immunohistochemical staining and qPCR using surgical resection samples, and the correlation between the two was investigated. Statistical analysis of the obtained quantitative data and clinical information was performed to compare the correlation between prognosis and response to immune checkpoint inhibitor treatment. 57 resected early-stage lung cancer specimens and their blood samples were analysed, showing that tumour-specific protein expression was significantly higher than in healthy subjects, even in early-stage lung cancer, and that tumour-specific protein expression correlated with response to anti-PD-1 antibody therapy.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2020～2023 課題番号：20K16393 研究分野：肺癌
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K16393seika

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.

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16393

研究課題名（和文）新規エクソソーム検出系を用いた肺癌腫瘍免疫環境モニタリング

研究課題名（英文）Tumor immune environment monitoring in lung cancer using a novel exosome detection system

研究代表者

前田 智早（Maeda, Chihaya）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：60868488

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：腫瘍特異的発現protein X（特許出願中）とPD-L1が共陽性を示す細胞を捕捉する新規開発のエクソソーム検出系を用いて、手術直前の血液検体を使用して腫瘍免疫環境を評価し、また外科切除検体を使用して免疫組織化学染色およびqPCRにより腫瘍免疫環境を評価し、両者の相関を検討した。また得られた定量データと臨床情報をもとに統計学的分析を行い、予後と免疫チェックポイント阻害剤治療効果との相関を比較した。57症例の早期肺癌切除検体とその血液検体を用いて解析を行い、早期肺癌の段階でも健常者と比較し腫瘍特異的蛋白の発現量が有意に多いことおよび抗PD-1抗体薬治療効果との相関がみられることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除不能な進行肺癌に対して、がん免疫療法の一つとして免疫チェックポイント阻害剤が使用される。その効果は従来の化学療法と比べ有意に高いことが臨床試験により示されたが、長期に治療効果が得られる一方で全く効果のない症例も一部に存在する。治療開始前や開始後初期の段階で治療効果を高率に予測できる検査（バイオマーカー）は現在のところ確立されておらず、治療の効率化や医療費の抑制などの観点からも簡便で有効な検査方法の開発が望まれる。本研究は、新たに開発された細胞表面たんぱく質検出系を用いて、血液検査によるがん免疫環境の評価および免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測を可能にすることを目指したものである。

研究成果の概要（英文）：Using a newly developed exosome detection system that captures cells that are co-positive for tumour-specific expressed protein X (patent pending) and PD-L1, the immune environment of the tumour was assessed using blood samples immediately before surgery and by immunohistochemical staining and qPCR using surgical resection samples, and the correlation between the two was investigated. Statistical analysis of the obtained quantitative data and clinical information was performed to compare the correlation between prognosis and response to immune checkpoint inhibitor treatment. 57 resected early-stage lung cancer specimens and their blood samples were analysed, showing that tumour-specific protein expression was significantly higher than in healthy subjects, even in early-stage lung cancer, and that tumour-specific protein expression correlated with response to anti-PD-1 antibody therapy.

研究分野：肺癌

キーワード：exosome エクソソーム liquid biopsy リキッドバイオブシー 腫瘍免疫 肺癌 バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺がんは、世界的にがんによる死亡原因の第一位であり、最近では分子標的治療や抗 PD-1/PD-L1 抗体、CTLA-4 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) に基づく免疫療法など、さまざまな新規の治療法が利用可能となってきた。

がん細胞の性質の異なる患者集団に対する治療アプローチには、個別化医療 (precision medicine) が不可欠であり、予後や治療効果を予測するための診断バイオマーカーが必要となる。特に肺がんの領域においては、分子標的治療や免疫療法のためのゲノムプロファイリング検査が開発され、臨床応用されている。その中で免疫組織化学分析などの腫瘍組織ベースの診断ツールと比較し、末梢血ベースの診断技術は患者への侵襲性が低く、適切な時期に頻回にサンプルを得ることが可能であることから、今後より重要なツールとなってくる。末梢血サンプルは全身的な患者情報を得られるだけでなく、リキッドバイオプシーの一形態として、がん細胞やその他の細胞を含む局所の腫瘍微小環境に関する情報をも提供する。近年、非小細胞肺がん (NSCLC) の領域においては、可溶性因子や cfDNA/RNA、CTCs、エクソソームなどのさまざまな新しいリキッドバイオプシー技術が利用されるようになってきている。

2. 研究の目的

外科切除不能な進行肺癌に対しては、がん免疫療法の一つとして免疫チェックポイント阻害剤が使用される。その効果は従来の化学療法と比べ有意に高いことが臨床試験によって示されたが、長期的に治療効果が得られる一方で全く効果の得られない症例も一部に存在する。治療開始前や開始後初期の段階で治療効果を高率に予測できる検査 (バイオマーカー) は現在のところ確立されておらず、治療の効率化や医療費の抑制などの観点からも簡便で有効な検査方法の開発が望まれる。

本研究では、NSCLC 患者の腫瘍由来末梢血エクソソーム (plasma extracellular vesicles: EVs) を、肺がんの早期発見や術後予後予測および抗 PD-1 抗体による免疫療法に対する治療効果予測のためのリキッドバイオプシーとして特徴づけた。血液検査によるがん免疫環境の評価および免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測を可能にすることを目指したものである。

すでに先行研究において、上皮細胞接着分子 (EpCAM) または PD-L1 を含む細胞表面ビメンチン (CSV) 陽性 EV サブセットを開発している。本研究では、この新規エクソソーム検出系を用いて、手術直前の血液検体を使用して腫瘍免疫環境を評価し、また外科切除組織検体を使用して免疫組織化学染色および qPCR により腫瘍免疫環境を評価し、両者の相関を検討した。さらに得られた定量的データと患者臨床情報をもとに統計学的分析を行い、予後および免疫チェックポイント阻害剤治療効果との相関を比較検討した。

3. 研究の方法

患者登録

2014 年 1 月～2018 年 9 月に慶應義塾大学病院で肺葉切除および系統的リンパ節郭清を受けた NSCLC 患者計 57 症例を登録した。データ収集および解析は、慶應義塾大学 (承認番号: 20110159、20130122) の施設審査委員会の承認を得た。病理学的評価に関しては、症例は世界保健機関 (WHO) の組織学的分類第 4 版に従って検討され、国際がん対策連合 (Union for International Cancer Control) の TNM 分類第 8 版に従って病期分類された。CT スキャンによる腫瘍の画像診断は 3 ヶ月ごとに行われた。すべての試験において、すべての血液サンプルはヘパリン処理された血漿用チューブに採取され、その後、室温で 1500rpm、10 分間の遠心分離により血漿から細胞を除去し、血漿画分は -80℃ で保存された。血清は室温で 3000rpm、10 分間の遠心分離により採取され、-80℃ で保存された。測定時には、凍結血漿サンプルは解凍され、室温で 14000rpm、10 分間の遠心分離によりスピンドウンされた。手術後の血液サンプルは、手術後 16～2092 日 (平均 748 日) に採取された。

EV サンプルの分析

ヒト血漿 EV を CD9、CSV に対する抗体を用いて単離し、NanoSight LM10 (Malvern Panalytical, UK) を用いて分析し、粒子径を評価した。A549 肺腺がん細胞は JCRB 細胞バンク (<https://cellbank.nibiohn.go.jp/>) から入手した。A549 細胞の培養にはエクソソームを除去した FBS (SBI) を使用し、A549 細胞の上清をさらなる解析に供した。実験では、A549 細胞を 0.5% FCS 中、TGFβ1 (5ng/ml、100-21、Pepro Tech)、TNFα (20ng/ml、300-01A、Pepro Tech)、IFNγ (100ng/ml、300-02、Pepro Tech)、LPS (0.1μg/ml、L6143、Sigma) で 3 日間刺激した。抗体結合磁性粒子は、1mg の磁性粒子 (MS300/Carboxyl、MBL) を 10μg の抗体と反応させることにより作製した。これらの抗体は、抗 CSV (クローン 84-1、Abnova Corp.)、抗 EpCAM (JSR Corp.、市販品ではない) または PD-L1 (クローン 2-29、MBL、Medical & Biological Laboratories Co.) 磁性粒子を結合した 0.05% (w/v) 抗 CSV 抗体 (クローン 84-1、アブノバ社製) または抗 EpCAM 抗体 (JSR 社製、市販品ではない)、PD-L1 抗体 (クローン 2-29、MBL 社製、Medical & Biological Laboratories Co.)。続いて、ヘパリン化血漿サンプル、血清、またはブランクとしての希釈バッ

ファー (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 2% BSA, 0.1% Proclin 950) のいずれかを希釈バッファーで希釈し、25 μ L/ウェルに調整した。その後、アルカリホスファターゼで標識した抗 CSV 抗体または PD-L1 抗体 (クローン 2-29、MBL、市販品ではない) の溶液をさらに加え、25 μ L/ウェルに調整した (最終濃度 0.01~5 μ g/mL)。その後、各免疫複合体を 96 ウェル白色マイクロプレート中で 25 $^{\circ}$ C で 120 分間攪拌した。これらの検出抗体は、アルカリホスファターゼ標識キット (同仁堂、日本) と CSV 抗体または PD-L1 抗体で標識した後、Superdex 200 Increase 10/300GL カラムで精製した。さらに、280 nm の吸光度を測定し、タンパク質濃度 1.0 mg/mL に相当する A280 = 1.0 で評価した。次に、タンパク質濃度 0.01~5 μ g/mL の範囲で予備試験を行い、S/N 比が最も良好な濃度を実用濃度として決定した。マイクロプレートウォッシャー (HydroFlex, Tecan Trading AG) を用いて、抗体結合磁性粒子を洗浄液 (0.01% Triton X-100 を含む TBS) で 5 回磁気洗浄した。その後、TBS を 50 μ L/ウェルの量まで加え、96 ウェル白色マイクロプレートを 25 $^{\circ}$ C で 5 分間攪拌した。抗体結合磁性粒子を、マイクロプレートウォッシャー (HydroFlex, Tecan Trading AG) を用いて、磁性を有する洗浄液で再度 5 回洗浄した。その後、発光基質溶液 (LSI Medience Corp.) を 50 μ L/ウェルの量になるように添加した。5 分後、化学発光検出器 (GloMax [®]96 Discover, Promega Corp.) を使用して発光強度を測定した。シグナル対ノイズ比 (SNR) は、サンプル強度をノイズ強度で除して算出し、希釈率で固定した。本研究では、エクソソームの特徴を定義するために MISEV 基準を参照した。したがって、観察された粒子を EV と命名した。

フローサイトメトリー

A549 上清を 0.22 mm フィルターメンブレン (Code: SLGV033NS, Merck Millipore) でろ過し、Amicon Ultra-15 (Code: UFC910014, Merck Millipore) で濃縮した。ヒト血清および濃縮 A549 上清の EV は、anti-CD9、CD63、または CD81 抗体と磁気ビーズ (Magnosphere[™] MS300/Carboxyl, Code: J-MS-S300C, MBL, Medical & Biological Laboratories, Ltd.) を用いて捕捉した。捕捉した各 EV を、抗 CSV 抗体 (クローン 84-1, Abnova Corp.) 抗 EpCAM 抗体 (JSR Corp., 市販品ではない) または PD-L1 抗体 (クローン 2-29, MBL, Medical & Biological Laboratories Co., R-Phycoerythrin 標識キット-NH2 (コード: LK23, 同仁堂) または Allophycocyanin 標識キット-NH2 (コード: LK21, 同仁堂) を用いて PE または APC で標識し、BD Accuri[™] C6 plus (BD Bioscience) を用いて分析した。

PD-L1 ELISA アッセイ

ヘパリン血漿を用いた PD-L1 ELISA アッセイは、抗体結合磁気ビーズを用いた EV 検出アッセイと同様に行った。抗 PD-L1 抗体 (クローン 2-29, MBL, 市販品ではない) を磁気ビーズと結合させ、可溶性 PD-L1 (sPD-L1) を捕捉した。第一標識抗体と標的をインキュベートした後、アルカリホスファターゼで標識した抗 PD-L1 抗体 (クローン 14-19, MBL, 市販品ではない) を、第一免疫複合体を含む 96 ウェル白色マイクロプレートに塗布し、sPD-L1 の量を測定した。アルカリホスファターゼ酵素活性は、化学発光検出器を用いて発光基質を用いて測定した。組換え PD-L1 タンパク質 (Sino Biological 社、北京) を標準試料として用いた。

免疫組織化学染色 (IHC)

手術標本のヘマトキシリン・エオジン染色スライドを病理学的に評価した後、ホルマリン固定したパラフィン包埋標本から厚さ 5 μ m の切片を作成した。免疫組織化学染色は、抗 PD-L1 抗体 (1:100, E1L3N, Cell Signaling) と BOND Polymer Refine Detection kit を用い、Bond MAX staining system (Leica) による抗原回収手順 (Protocol, E2 20, High pH buffer, 20 min at 100 $^{\circ}$ C) に従って自動的に行った (プロトコル FP60)。PD-L1 陽性細胞比率は TP_S (tumor proportion score) として示され、通常病理報告書に記録される。Vimentin (1:800, V9, M0725, DAKO)、EpCAM (1:500, mAb8, MAB444, Millipore)、CD8 (1:100, C8/144B, 413211, Nichirei) 抗体は、熱誘導抗原検索処理後に使用し、上述の Bond MAX 染色システムに供し、染色画像はソフトウェア HALO (Indica Labs) および NIS Elements D (Nikon) を用いて解析した。

RNA 抽出および定量的 (q) RT-PCR

RNAeasy Mini Kit (Qiagen) と NucleoSpin RNA Plus (Takara) を用いて組織から全 RNA を単離した。各全 RNA (0.5 μ g) を、ReverTra Ace qPCR RT Master Mix with gDNA Remover (東洋紡) を用いて cDNA 合成に供した。定量的 RT-PCR (qRT-PCR) 解析は、Taqman プローブ (PD-L1 Hs01125301, IFN- γ Hs00989291-m1, HPRT1 Hs02800695, Thermo Fisher Scientific) と ABI StepOnePlus リアルタイム定量 PCR システム (Thermo Fisher Scientific) を用い、THUNDERBIRD Probe qPCR Mix (東洋紡) を用いて行った。PCR 条件は以下の通り: 95 $^{\circ}$ C で 1 分間の 1 サイクル、95 $^{\circ}$ C で 30 秒間の 40 サイクル、60 $^{\circ}$ C で 60 秒間の最終サイクル。HPRT1 mRNA レベルは、内部標準化コントロールとして使用した。

統計解析

全生存期間 (OS) は、外科的切除日から死亡日または最終追跡日までの間隔と定義した。無再発生存期間 (RFS) は、外科的切除日から初回転移日、死亡日、または最終追跡日までの間隔と

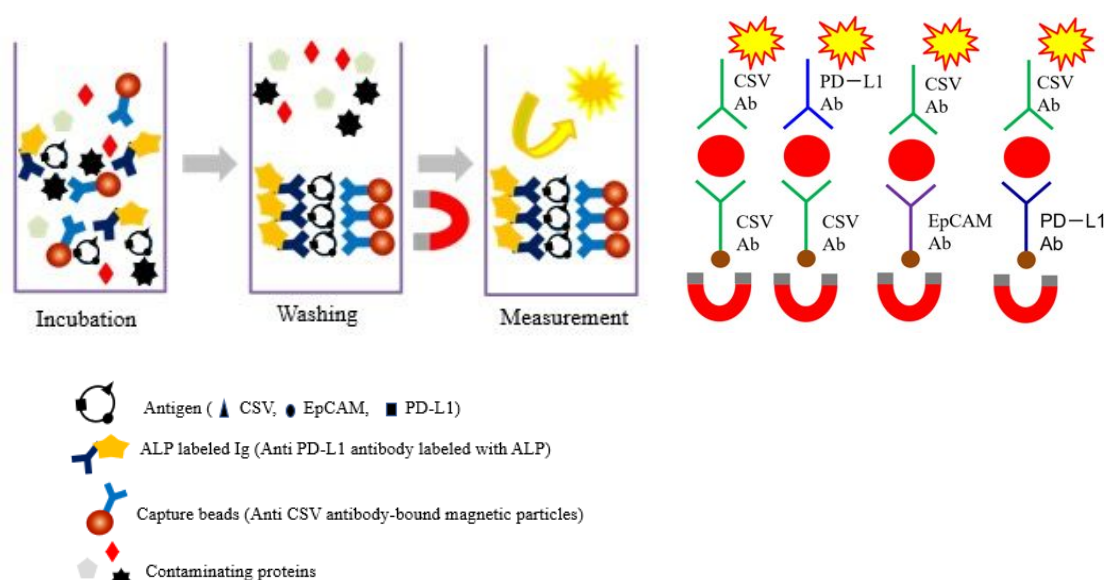
定義する。各生存期間分析において患者の生存状態を正確に反映するため、患者群（高値群と低値群）を最もよく分けるカットオフ値を、受信者動作特性（ROC）曲線の結果から決定した。生存曲線はKaplan-Meier法を用いて解析し、群間比較にはlog-rank検定を用いた。ノンパラメトリック検定は、2変数の比較にはMann-Whitney検定、3変数以上の比較にはKruskal-Wallis検定を用いた。統計的有意性は $p < 0.05$ と定義した。すべての解析はSPSSソフトウェア（バージョン25；IBM, Armonk, NY, USA）を用いて行い、図はGraphPad Prism（Ver.9.2.0；GraphPad Software, San Diego, CA, USA）を用いて描いた。

4. 研究成果

血漿中の腫瘍組織由来EVを測定する新しいアッセイの開発

血漿中のEVを定量的に測定する方法を開発するために、2つの異なる抗体（1つは最初のEV捕捉のために磁気ビーズに結合させたもの、もう1つはEV検出のためにアルカリホスファターゼに結合させたもの）を用いることを試みた（図A）。本研究では、NSCLC患者から得た血漿中の腫瘍組織由来EVを評価するために、がん細胞表面抗原に特異的な3種類の抗体の組み合わせを試験した。CSVは一部のがん細胞、特にEMTを伴うがん細胞やがん関連線維芽細胞（CAF）、EpCAMは肺がん細胞を含む上皮細胞、腫瘍由来EV、PD-L1は一部のがん細胞、免疫細胞などの間質細胞、エクソソームに発現している（捕捉抗体/検出抗体；CSV/CSV、EpCAM/CSV、CSV/PD-L1）。

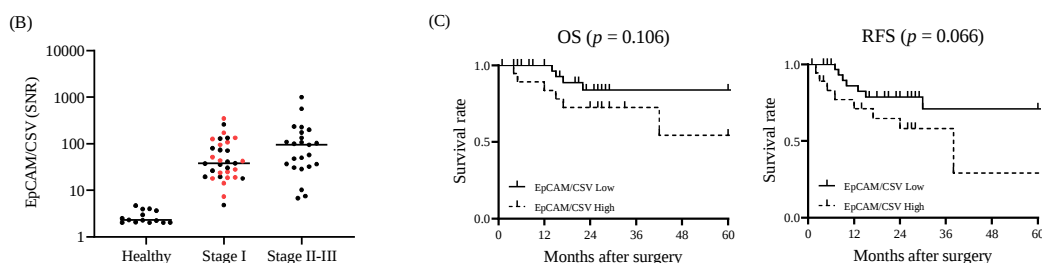
(A)



早期 NSCLC および手術後の再発を検出する潜在的な腫瘍マーカーとしての EpCAM / CSV

NSCLC 患者の血漿中のがん細胞由来 EV を測定するために、EpCAM/CSV を評価した。I 期の切除可能な NSCLC 患者の血漿中では、健康なドナーと比較して、有意に高いレベルの EpCAM/CSV EV が検出され、II-III 期の患者で増加するようであった（図 B）。EpCAM/CSV は、CSV/CSV および CSV/PD-L1 と比較して最も高い精度（感度および特異度 100%）を示し、EpCAM/CSV が比較的早期の NSCLC を検出するバイオマーカーとなる可能性が示された。また、術前/術後のペアサンプルを評価したところ、EpCAM/CSV EV は術後に有意に減少しており、EpCAM/CSV EV が腫瘍内のがん細胞に由来する可能性が高く、術後の再発を検出する腫瘍マーカーとなりうることを示している。さらに、血漿中 EpCAM/CSV EV 濃度が高いほど、手術後の OS および RFS の悪化傾向がみられる（図 C）。これは腫瘍負担が大きく、浸潤性・転移性の EMT 表現型が多いことを示唆している恐れが示された。

AUC: 1.000
95% CI: 1.000-1.000



早期 NSCLC の予後バイオマーカーとしての CSV/CSV

健康なボランティアおよび手術後の NSCLC 患者の血漿中の CSV/CSV EV を評価した。EpCAM/CSV EV と同様に、CSV/CSV EV の有意に高いレベルが、I 期および II-III 期 NSCLC 患者において、健康ドナーと比較して検出された。血漿中の術前の CSV/CSV EV 濃度が高いほど、NSCLC 患者の術後の OS および RFS の悪化と相関していた。CSV/CSV は、抗 PD-1 抗体治療後の I 期 NSCLC 術後患者および IV 期 NSCLC 患者の予後不良バイオマーカーとなる可能性がある。

抗 PD-1 抗体治療を受けた NSCLC 患者の予測バイオマーカーとしての CSV/PD-L1

CSV/PD-L1 EV を評価した。PD-L1 陽性の NSCLC 患者は、PD-L1/PD-1 相互作用を介した免疫抑制機能と、がん細胞のより高悪性度の性質のために予後不良であると報告されている。しかしながら、腫瘍組織 (TPS) における PD-L1 強陽性は、抗 PD-1/PD-L1 抗体療法に対する良好な臨床反応性と相関していた。これは、PD-L1 発現が腫瘍における既存の抗腫瘍 CD8+T 細胞応答を示唆しているためである。血漿中 CSV/PD-L1 EV は、EpCAM/CSV および CSV/CSV EV と同様の傾向を示し、I 期および II-III 期 NSCLC 患者において高値を示し、手術後に減少した。I~III 期の NSCLC 患者では、血漿中 CSV/PD-L1 EV レベルの高値が RFS 不良と相関していたが、OS とは相関していなかった。一方、CSV/PD-L1 高値はリンパ節転移と相関しており、おそらく PD-L1 陽性 EMT がん細胞の高い転移活性によるものと考えられた。

本研究では、細胞表面分子 CSV と EpCAM または PD-L1 に特異的な 2 種類の捕捉・検出抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法を用いて、末梢血 EV サブセットを測定する方法を開発した。これらの EV は、手術後にそのレベルが劇的に減少することから、腫瘍組織由来と思われる、腫瘍組織の状態を反映するリキッドバイオブシーとして機能することが示された。EV が NSCLC 患者にとって有用なバイオマーカー、特に早期発見のための EpCAM/CSV、手術後の予後のための CSV/CSV、抗 PD-1 抗体による免疫療法後の予測マーカーとしての CSV/PD-L1 になりうることを発見した。CTC、cfDNA、miR など、様々なリキッドバイオブシー技術を用いた早期がんの検出が提案されているが、それらのバイオマーカーとしての役割 (使用目的、診断精度、検出の信頼性など) は十分に確立されていない。本研究で用いた EpCAM/CSV は、高解像度 CT で評価された腫瘍径が 2.0cm 未満の 12 症例 (21%) および胸部 X 線で明らかな異常陰影を示さなかったすりガラス陰影を呈する肺腺癌 10 症例を含む外科コホートにおいても、他の CSV 陽性 EV である CSV/CSV および CSV/PD-L1 と比較して最大の AUC スコアを示した。より大規模なコホートにおける早期発見マーカーとしての EpCAM/CSV EV の使用の検証が望まれる。

次に、NSCLC 患者の術後予後における CSV 陽性 EV の役割を評価した。ベースライン時の CSV/CSV EV の血漿中濃度が高いことは、NSCLC 患者の手術後の予後不良と有意に関連していた。CSV は特に CAF や EMT がん細胞で発現しており、免疫抑制を引き起こし転移を促進することが以前に報告されている。したがって、CSV/CSV のような CSV 陽性 EV は、術後 NSCLC 患者の予後を予測し、術後補助療法に適した患者を同定するための有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

ICI の予測バイオマーカーは、抗 PD-1 抗体のみの治療で約 20% しか奏効しない NSCLC 患者において利用されてきた。したがって、予測バイオマーカーの同定は不可欠である。ICI に反応する可能性のある免疫原性がんを同定するバイオマーカーとしては、免疫原性新抗原を生成する腫瘍細胞の DNA 変異、ベースライン時の既存の免疫応答、抗腫瘍免疫応答の誘導 (などが評価されている。腫瘍細胞における TMB_{high}、MSI_{high}、PD-L1 発現は、抗 PD-1 抗体治療の予測診断バイオマーカーとしてすでに承認されているが、これらのマーカーの精度には限界があり、特殊なマルチ OMICS を含むいくつかの新技术を利用して、より優れたマーカーの探索がさらに進められている。

CSV 陽性 EV サブセットを測定するために新たに開発されたこの方法は、早期がん検出 (EpCAM/CSV) 術後予後および術後補助療法に適した患者の同定 (CSV/CSV) 抗 PD-1 抗体療法に対する臨床反応性の予測 (CSV/PD-L1) のための魅力的な診断ツールである。この方法の信頼性を評価するためには、様々な種類の癌におけるこれらのバイオマーカーの役割をさらに検証する必要がある。本研究は、早期肺癌の発見および免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測における、この新規エクソソーム検出系の liquid biopsy としての有用性を示す基礎的研究であると同時に、低侵襲検査による precision medicine へ向けた臨床上也重要な研究である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 大多 茂樹、木下 智成、和久井 世紀、前田 智早、林 雄一郎、三沢 彩、里見 良輔、池村 辰之介、副島 研造、谷口 智恵、各務 博、河上 裕
2 . 発表標題 Cancer cell derived blood EVs are potential predictive biomarkers for NSCLC patients treated with anti-PD-1 antibody
3 . 学会等名 第1回日本がん免疫学会国際がん免疫シンポジウム（国際学会）
4 . 発表年 2024年

1 . 発表者名 大多 茂樹、木下 智成、和久井 世紀、前田 智早、林 雄一郎、三沢 彩、里見 良輔、池村 辰之介、副島 研造、谷口 智恵、各務 博、河上 裕
2 . 発表標題 Cancer derived plasma exosomes are potential predictive biomarkers for NSCLC patients treated with anti-PD-1 antibody
3 . 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 大多茂樹、木下智成、和久井世紀、前田智早、林雄一郎、谷口智恵、各務博、河上裕
2 . 発表標題 非小細胞性肺がん患者手術後や抗PD-1抗体治療後のバイオマーカーとしての血漿エクソソームサブセット
3 . 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 大多茂樹、木下智成、和久井世紀、前田智早、林雄一郎、谷口智恵、各務博、河上裕
2 . 発表標題 非小細胞性肺がん手術および免疫チェック阻害剤治療前患者血漿由来エクソームのバイオマーカーとしての評価
3 . 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4 . 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------