



地方独立行政法人
神奈川県立病院機構



地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立がんセンター

血液中のアミノ酸プロファイルを調べることで、がん免疫療法が有効な患者を選別できることを発見

発表のポイント

- 治療前の血液中のアミノ酸プロファイルを調べることで、がん免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬）（注1）が有効な患者を選別できることが明らかとなりました。
- 血液中の免疫細胞の遺伝子解析により、末梢血のアミノ酸プロファイルががん患者の免疫状態を反映することがわかりました。また、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果と関連するアミノ酸代謝関連遺伝子が明らかとなりました。
- 今後、血液中のアミノ酸プロファイル解析ががん患者の治療法選択に有用な新しい診断法として臨床応用されることが期待されます。

概要

免疫チェックポイント阻害薬として抗 PD-1/PD-L1 抗体（注2）が各種がん患者に対して臨床応用されていますが、治療効果を予測するためのバイオマーカー開発が望まれています。今回の研究では、神奈川県立がんセンター、久留米大学、味の素株式会社の共同研究により、治療前の血液中のアミノ酸プロファイルを調べることで、免疫チェックポイント阻害薬治療が有効な患者を選別できることを明らかにしました。また、血液中の免疫細胞の遺伝子解析より、アミノ酸代謝関連遺伝子の発現を介したアミノ酸プロファイルの変化ががん患者の免疫状態を制御し、免疫チェックポイント阻害薬に対する治療効果に影響しているものと考えられました。今後、血液中のアミノ酸プロファイル解析ががん患者の治療法選択に有用な新しい診断法として臨床応用されることが期待されます。

本研究成果は、国際科学誌「Journal for Immunotherapy of Cancer」に、2022年5月16日（月）午前9時（日本時間）に公開されました。

本研究の背景

各種がん患者に対して免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1/PD-L1 抗体）が使用されるようになってきました。ただし、その臨床的効果は患者により異なることや重篤な有害事象を合併することもあるため、効果の期待できるがん患者だけを選別する“個別化免疫治療”の開発が望まれています。また、本治療は高額であるため、有効な患者を選別するバイオマーカーの開発は医療経済的にも重要な課題といえます。現在、抗 PD-1/PD-L1 抗体治療におけるバイオマーカーとして腫瘍組織での PD-L1 発現や遺伝子変異の多寡などが用いられていますが、その臨床的評価は定まっていません。また、腫瘍組織を用いた解析であるために患者に対して大きな侵襲を伴うこともあります。従って、新しいバイオマーカー、特に、容易に採取可能な末梢血を用いて測定できるバイオマーカーの開発が望まれます。

アミノ酸はタンパク質・核酸などの生体成分の基質として、またエネルギー源として利用される普遍的な栄養素であり、がん細胞の増殖や免疫細胞の機能制御に必須です。本研究では、血中アミノ酸・代謝物パラメーターの組み合わせによりがん患者の免疫状態を把握し、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を予測できるかどうかを検討しました。

本研究の成果

1) 血中アミノ酸・代謝物パラメーターの組み合わせにより免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を予測

抗 PD-1/PD-L1 抗体治療を受けた進行・再発非小細胞肺癌（注 3）患者 53 例の治療前の血中アミノ酸とその代謝産物（36 種類）の濃度を質量分析計を用いて測定し、全生存期間との相関を検討しました。4 種のアミノ酸・代謝物（アルギニン、セリン、グリシン、キノリン酸）濃度を組み合わせで作成した判別式を用いると、治療効果の高い患者を高精度に選別できることが判明しました（図 1 左）。なお、腫瘍組織での PD-L1 発現の高い患者群においても治療効果が予測できた（図 1 右）ことから、バイオマーカーとしての新規性・有用性が示されました。

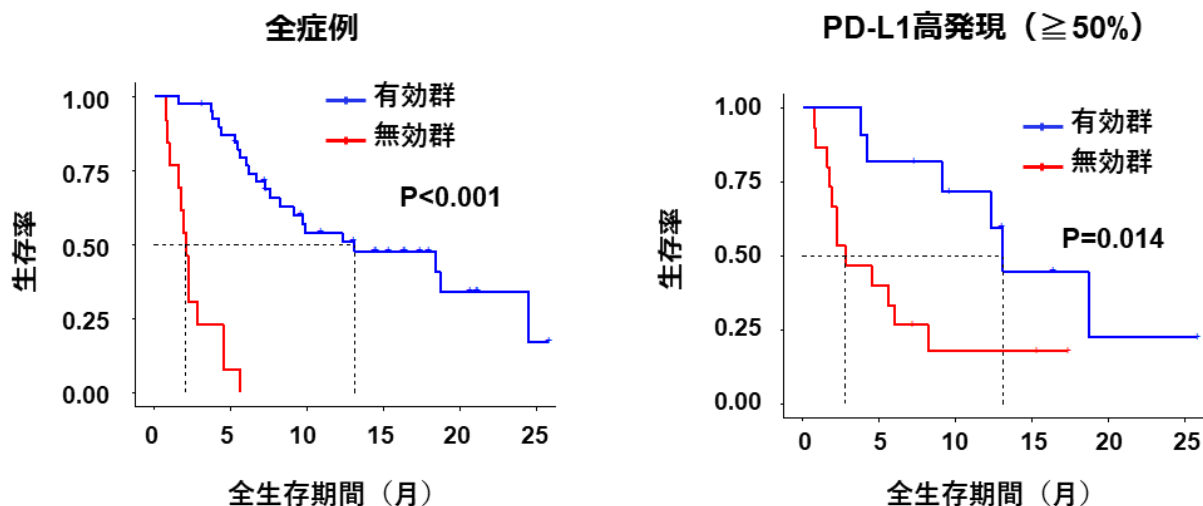


図 1 アミノ酸プロファイルによる治療効果予測
(左、全症例；右、PD-L1高発現群)

2) アミノ酸プロファイルと免疫関連遺伝子発現との相関

末梢血単核球における遺伝子発現を解析し免疫細胞の頻度を調べたところ、無効群に比べ有効群では CD8 陽性 T 細胞やマクロファージ (M1 型) (注 4) の頻度が高いことが判明しました。さらに、患者選別に有効であった 4 種のアミノ酸・代謝物 (アルギニン、セリン、グリシン、キノリン酸) 濃度と免疫関連遺伝子の発現との相関を調べたところ、アルギニン・セリン・グリシン濃度が T 細胞関連遺伝子と正の相関を、マクロファージ (M2 型) (注 4) 遺伝子と負の相関を示しました。一方、キノリン酸濃度は T 細胞関連遺伝子と負の相関を、マクロファージ (M2 型) 遺伝子と正の相関を示しました (図 2)。これらの結果から、末梢血のアミノ酸プロファイルががん患者の免疫状態を反映するものと考えられました。

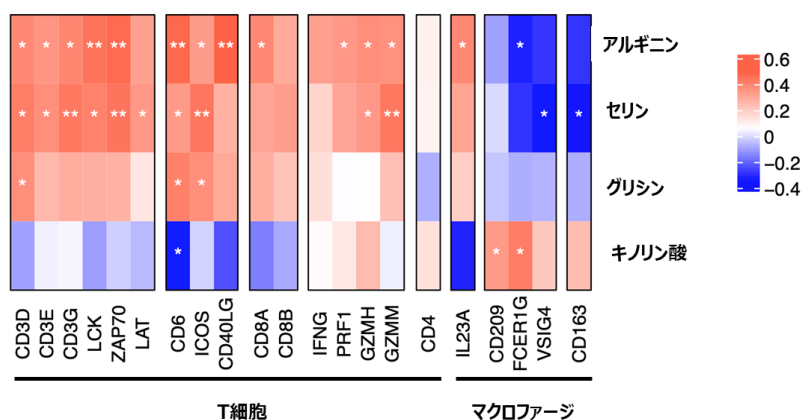


図 2 アミノ酸プロファイルと免疫関連遺伝子発現との相関

3) アミノ酸代謝関連遺伝子と治療効果との相関

末梢血単核球におけるアミノ酸代謝関連遺伝子の発

現を調べたところ、有効群と無効群において発現差を認める 12 種類の遺伝子が同定されました。これらのアミノ酸代謝関連遺伝子の発現と患者選別に有効であった 4 種のアミノ酸・代謝物 (アルギニン、セリン、グリシン、キノリン酸) 濃度との相関を調べたところ、多くの遺伝子で正あるいは負の相関を認めました。特に、3 種類のアミノ酸代謝関連遺伝子 (SLC11A1、HAAO、PHGDH) の発現量と免疫チェックポイント阻害薬の臨床効果とが相関することが明らかとなりました (図 3)。

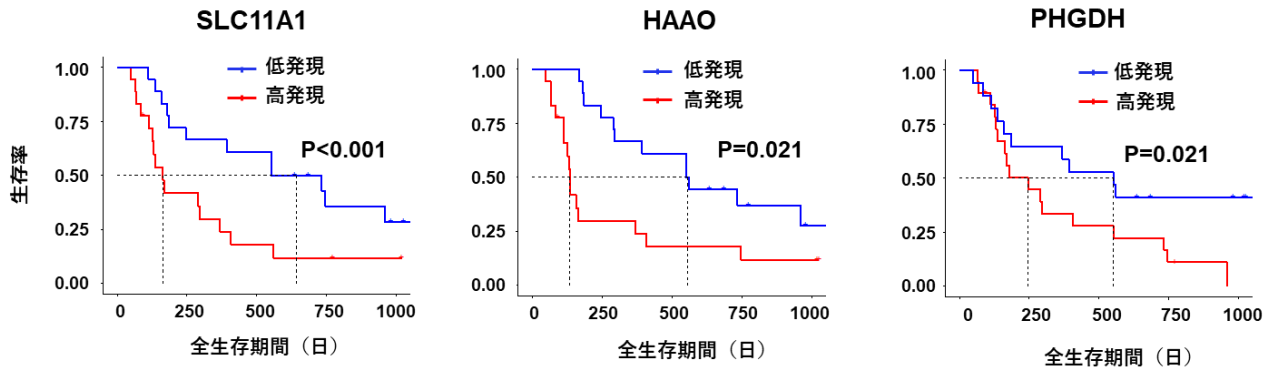


図3 アミノ酸代謝関連遺伝子と治療効果との相関

これらの結果から、アミノ酸代謝関連遺伝子の発現を介したアミノ酸プロファイルの変化ががん患者の免疫状態を制御し、免疫チェックポイント阻害薬に対する治療効果に影響している可能性が示唆されました（図4）。

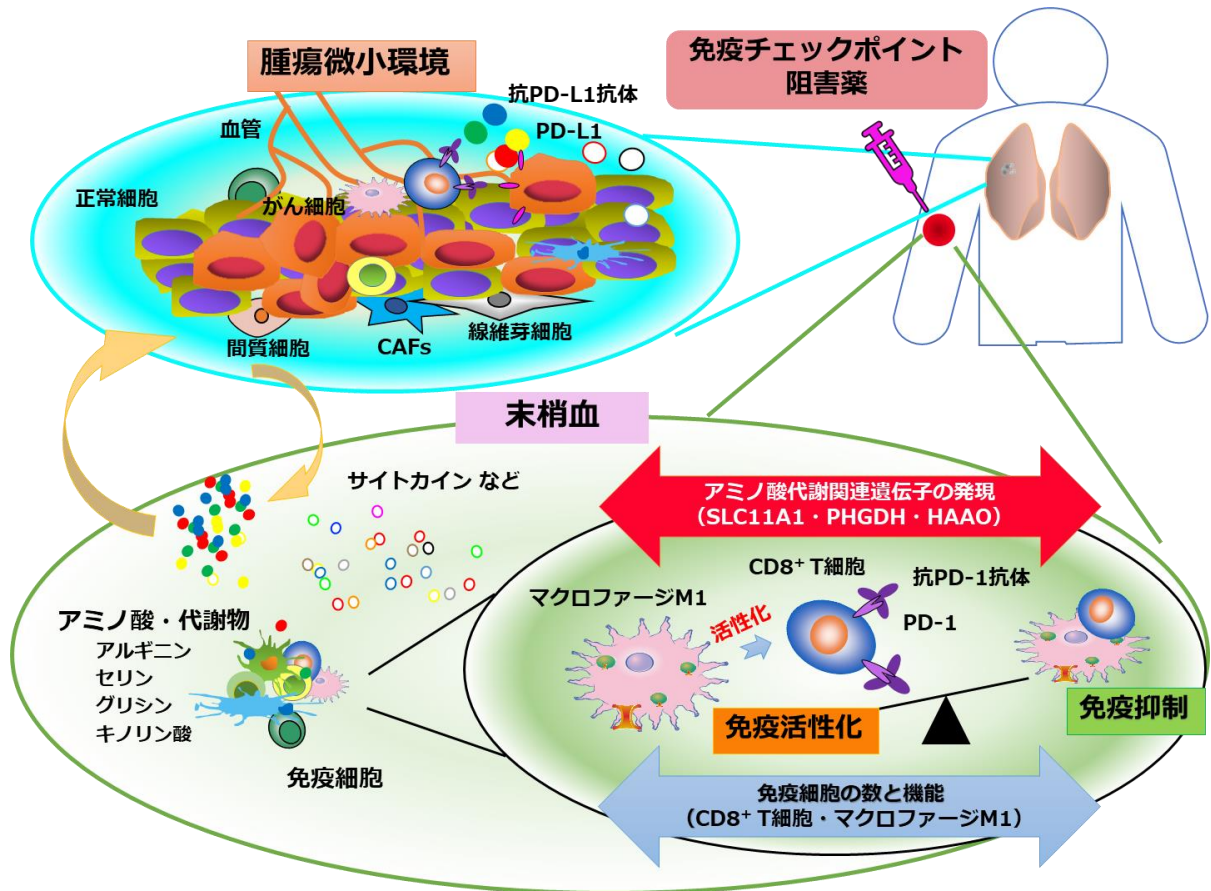


図4 アミノ酸代謝と抗腫瘍免疫応答

本研究の意義

本研究の成果として、アミノ酸プロファイル解析が免疫チェックポイント阻害薬の臨床効果を予測するバイオマーカーとして臨床応用されれば、“個別化がん免疫治療”が可能となり、高い効果の期待される患者を選択することによる治療成績の向上や、不必要な治療による不利益（有害事象合併・医療費浪費）の回避につながるものと期待されます。

発表雑誌と支援を受けた研究費

雑誌名

Journal for ImmunoTherapy of Cancer

タイトル

Clinical Significance of Plasma Free Amino Acids and Tryptophan Metabolites in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving PD-1 Inhibitor: A Pilot Cohort Study for Developing Prognostic Multivariate Model

著者名

Koichi Azuma^{1*}, Huihui Xiang^{2*}, Tomoyuki Tagami³, Rika Kasajima², Yumiko Kato³, Sachise Karakawa³, Shinya Kikuchi³, Akira Imaizumi³, Norikazu Matsuo¹, Hidenobu Ishii¹, Takaaki Tokito¹, Akihiko Kawahara⁴, Kenta Murotani⁵, Tetsuro Sasada⁶, Yohei Miyagi², Tomoaki Hoshino¹

(* co-first authors)

所属

1. 久留米大学医学部医学科 内科学 呼吸器神経膠原病内科部門
2. 神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん分子病態学部
3. 味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所
4. 久留米大学病院病理診断科 病理部
5. 久留米大学 バイオ統計センター
6. 神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん免疫療法研究開発学部

DOI 番号 10.1136/jitc-2021-004420

掲載日 2022年5月16日（オンライン掲載）

本研究は、主に日本医療研究開発機構（AMED）「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）」の研究支援および味の素株式会社の共同研究費により実施されました。

用語説明

(注1) 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイントと呼ばれる免疫を抑制する分子が、がんの進行に関与することが知られています。免疫チェックポイント分子を阻害する薬剤は従来の抗がん剤のメカニズムとは異なり、がん患者が本来もつ免疫力を回復させることによりがんを治療します。

(注2) 抗PD-1/PD-L1 抗体

PD-1/PD-L1 は免疫チェックポイント分子の一つであり、抗体薬を用いてこの分子の作用を抑えることでがんに対する免疫力が回復します。特に、この薬剤はがん細胞の攻撃において主役を担うT細胞の機能を回復させます。

(注3) 非小細胞肺がん

肺がん全体の8~9割を占め、「腺がん」「扁平上皮がん」「大細胞がん」などに分類されます。手術でがんを取り除くことができるⅠ、Ⅱ期の患者さんでは基本的に手術が行われますが、手術では取り除けない場合や手術に耐えられない場合には、放射線療法や薬物療法（抗がん剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬）による治療が行われます。

(注4) マクロファージ（M1型、M2型）

マクロファージは白血球に分類される免疫細胞のひとつです。M1型とM2型に分かれていますが、M1型はがん細胞を攻撃する免疫機能を高め、免疫治療の効果発揮に重要とされます。一方、M2型はがんに対する免疫機能を抑制する細胞であり、がんの進行を促します。

問い合わせ先

【研究に関すること】

神奈川県立がんセンター 臨床研究所

笹田 哲朗

宮城 洋平

TEL : 045-520-2222

Email : tsasada@kcch.jp

miyagi@gancen.asahi.yokohama.jp

久留米大学医学部医学科 内科学 呼吸器神経膠原病内科部門

東 公一

TEL : 0942-31-7560

Email : azuma@med.kurume-u.ac.jp

味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所

田上 智行

TEL : 044-210-5835

Email : tomoyuki.tagami.nc4@asv.ajinomoto.com

【報道に関すること】

神奈川県立がんセンター 総務企画課

TEL : 045-520-2222 (内線 2106)

Email : matsuda.10055@kanagawa-pho.jp

久留米大学 総合企画部広報室

TEL : 0942-31-7511

Email : kikakukouhou@kurume-u.ac.jp

味の素株式会社 公式サイト

https://www.ajinomoto.co.jp/company/jp/contact_us/

【AMED 事業に関すること】

日本医療研究開発機構

創薬事業部 医薬品研究開発課

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業担当

E-mail : jisedai-med@amed.go.jp

(問い合わせ先)

地方独立行政法人 神奈川県立病院機構

神奈川県立がんセンター臨床研究所

笹田 哲朗

電話 : 045-520-2222