



PI視点での現状や課題、今後期待する内容

名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学
国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野/先端医療開発センター 免疫TR分野
西川 博嘉

研究開発課題名：

次世代がん医療創生研究事業一次公募・応用研究タイプ・研究領域C・チーム型

がん細胞および免疫応答解析に基づく がん免疫療法効果予測診断法の確立

所属機関名 研究開発代表者氏名：

国立がん研究センター 先端医療開発センター
免疫トランスレーショナルリサーチ(TR)分野 西川 博嘉

がん免疫療法の課題と理想的な発展

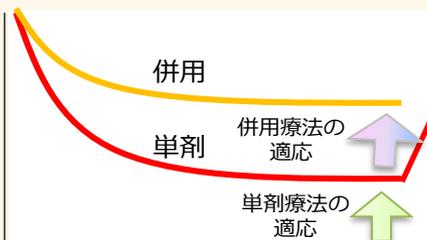
従来の化学療法概念

全患者に併用療法を実施

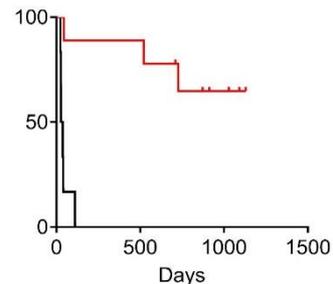


がん免疫療法の概念

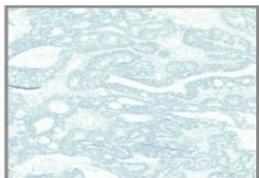
単剤では十分に効果がない患者に併用療法を実施



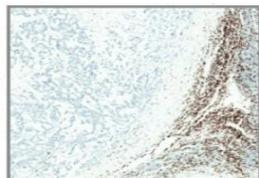
単剤で治療効果がある腫瘍環境 = バイオマーカーによる層別化



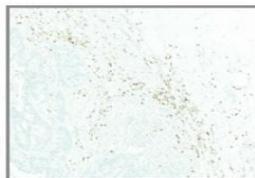
腫瘍組織



Absent
Low Immunoscore



Altered
Intermediate Immunoscore



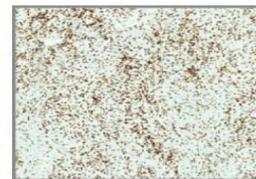
Immunosuppressed

免疫スコア

腫瘍環境

Cold
Non-inflamed

Excluded
CT-Low, High-IM



Optimal
High Immunoscore

Hot
inflamed

併用療法

(バイオマーカーによる療法選択)

治療戦略

- 免疫療法+細胞療法
- 免疫療法+放射線療法
- 免疫療法+化学療法/分子標的療法

単剤療法

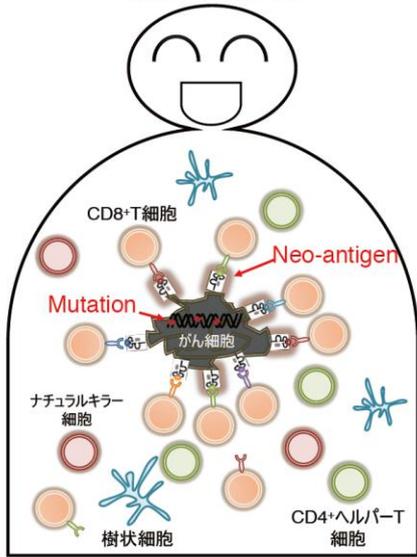
(患者層別化)

奏効を示す患者での免疫療法

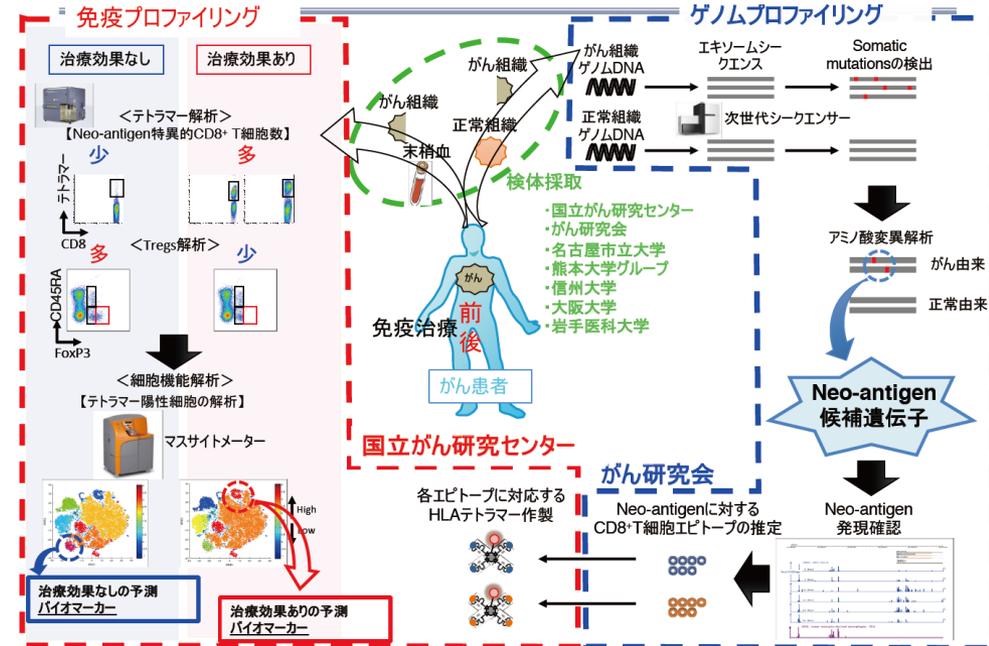
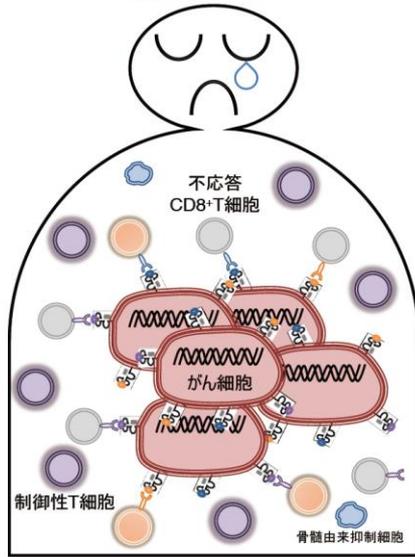
免疫プレシジョン・メディシンの重要性

次世代がん医療創生研究事業での研究内容

免疫治療効果あり



免疫治療効果なし



	非小細胞肺癌・胃癌	悪性黒色腫	成人T細胞白血病・リンパ腫
参加施設	国立がん研究センター、がん研究会有明病院	国立がん研究センター、鹿児島医療センター、佐賀大学、熊本大学、大阪市立大学、大阪大学、京都府立医科大学、名古屋大学、名古屋市立大学、信州大学、筑波大学、自治医科大学、東北大学	名古屋市立大学/岩手医科大学(今村病院分院)、佐世保市立総合病院、大分大学、九州がんセンター、熊本大学、大分県立病院、熊本医療センター、長崎原爆病院、長崎大学、福岡大学、鹿児島大学)
代表者	西川博嘉 / 西尾誠人	福島 聡	石田高司
検体数	肺がん/胃がん:118例	88例	116例

(2019年8月現在)

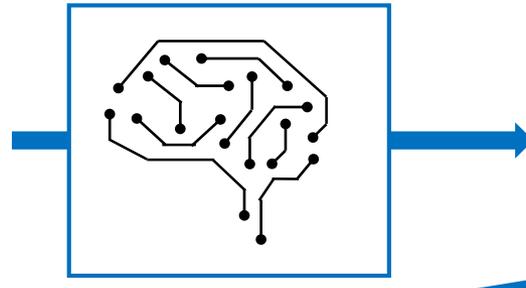
次世代がん医療創生研究事業での研究成果

ディスカバリーコホートで解析に用いられた
114の免疫関連パラメーター

AIによる
機械学習

治療効果と相関が強い因子としてPD-1+CD8と
PD-1+eTregをTop 2つとして抽出

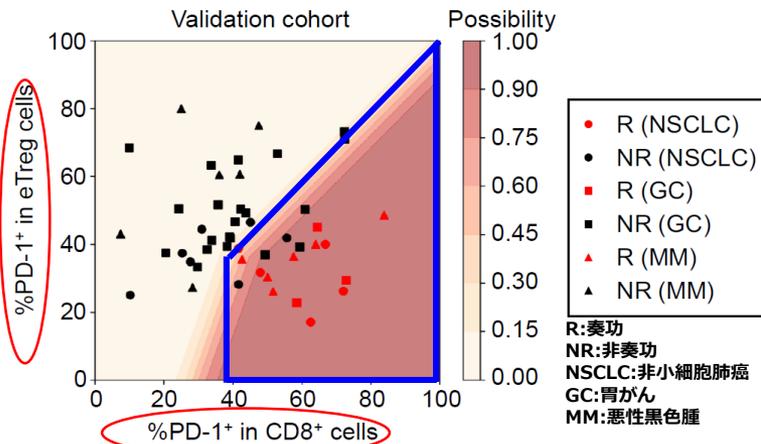
CD8/CD3(%)	CD4/CD3(%)	F2/CD4(%)	F3/CD4(%)	F4/CD4(%)	CD8/eTreg
CD3-EM(%)	CD3-naive(%)	CD3+naive(%)	CD3+TEMRA(%)		
CD3+CCR7+(%)	CD3+CTLA-4+(%)	CD3+Eomes+(%)	CD3+Ki-67+(%)	CD3+PD-1+(%)	CD3+T-bet+(%)
CD3+PD-1+CCR7+(%)	CD3+PD-1+CTLA-4+(%)	CD3+PD-1+Eomes+(%)	CD3+PD-1+Ki-67+(%)	CD3+PD-1+T-bet+(%)	
CD4+CM(%)	CD4+EM(%)	CD4+naive(%)	CD4+TEMRA(%)		
CD4+CCR7+(%)	CD4+CTLA-4+(%)	CD4+Eomes+(%)	CD4+Ki-67+(%)	CD4+PD-1+(%)	CD4+T-bet+(%)
CD4+PD-1+CCR7+(%)	CD4+PD-1+CTLA-4+(%)	CD4+PD-1+Eomes+(%)	CD4+PD-1+Ki-67+(%)	CD4+PD-1+T-bet+(%)	
CD4+PD-1+CCR7+(%)	CD4+PD-1+CTLA-4+(%)	CD4+PD-1+Eomes+(%)	CD4+PD-1+Ki-67+(%)	CD4+PD-1+T-bet+(%)	
eTreg CCR7+(%)	eTreg CTLA-4+(%)	eTreg Eomes+(%)	eTreg Ki-67+(%)	eTreg PD-1+(%)	eTreg T-bet+(%)
eTreg PD-1+CCR7+(%)	eTreg PD-1+CTLA-4+(%)	eTreg PD-1+Eomes+(%)	eTreg PD-1+Ki-67+(%)	eTreg PD-1+T-bet+(%)	
eTreg PD-1+CCR7+(%)	eTreg PD-1+CTLA-4+(%)	eTreg PD-1+Eomes+(%)	eTreg PD-1+Ki-67+(%)	eTreg PD-1+T-bet+(%)	
Fr3 CCR7+(%)	Fr3 CTLA-4+(%)	Fr3 Eomes+(%)	Fr3 Ki-67+(%)	Fr3 PD-1+(%)	Fr3 T-bet+(%)
Fr3 PD-1+CCR7+(%)	Fr3 PD-1+CTLA-4+(%)	Fr3 PD-1+Eomes+(%)	Fr3 PD-1+Ki-67+(%)	Fr3 PD-1+T-bet+(%)	
Fr3 PD-1+CCR7+(%)	Fr3 PD-1+CTLA-4+(%)	Fr3 PD-1+Eomes+(%)	Fr3 PD-1+Ki-67+(%)	Fr3 PD-1+T-bet+(%)	
Fr4 CCR7+(%)	Fr4 CTLA-4+(%)	Fr4 Eomes+(%)	Fr4 Ki-67+(%)	Fr4 PD-1+(%)	Fr4 T-bet+(%)
Fr4 PD-1+CCR7+(%)	Fr4 PD-1+CTLA-4+(%)	Fr4 PD-1+Eomes+(%)	Fr4 PD-1+Ki-67+(%)	Fr4 PD-1+T-bet+(%)	
Fr4 PD-1+CCR7+(%)	Fr4 PD-1+CTLA-4+(%)	Fr4 PD-1+Eomes+(%)	Fr4 PD-1+Ki-67+(%)	Fr4 PD-1+T-bet+(%)	
CD8+CM(%)	CD8+EM(%)	CD8+naive(%)	CD8+TEMRA(%)		
CD8+CCR7+(%)	CD8+CTLA-4+(%)	CD8+Eomes+(%)	CD8+Ki-67+(%)	CD8+PD-1+(%)	CD8+T-bet+(%)
CD8+PD-1+CCR7+(%)	CD8+PD-1+CTLA-4+(%)	CD8+PD-1+Eomes+(%)	CD8+PD-1+Ki-67+(%)	CD8+PD-1+T-bet+(%)	
CD8+PD-1+CCR7+(%)	CD8+PD-1+CTLA-4+(%)	CD8+PD-1+Eomes+(%)	CD8+PD-1+Ki-67+(%)	CD8+PD-1+T-bet+(%)	



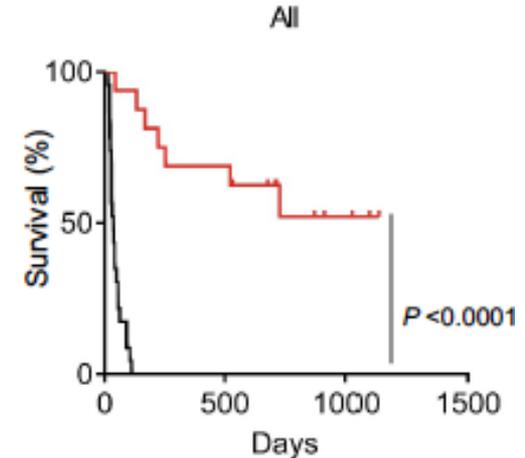
Rank	Top 10 Parameters	AUC	95%CI
1	%PD-1 ⁺ CD8 ⁺	0.89	(0.80-0.99)
2	%PD-1 ⁺ eTreg	0.75	(0.59-0.90)
3	%PD-1 ⁺ CD3 ⁺	0.74	(0.58-0.91)
4	%Ki-67 ⁺ CD4 ⁺	0.74	(0.55-0.93)
5	%Ki-67 ⁺ PD-1 ⁺ eTreg	0.74	(0.54-0.93)
6	%Ki-67 ⁺ Fr3	0.72	(0.53-0.92)
7	%CTLA-4 ⁺ PD-1 ⁺ Fr3	0.72	(0.53-0.90)
8	%Naive CD4 ⁺	0.71	(0.53-0.89)
9	%CTLA-4 ⁺ PD-1 ⁺ Fr3	0.71	(0.51-0.90)
10	%CTLA-4 ⁺ PD-1 ⁺ Fr4	0.70	(0.52-0.88)

PD-1+CD8とPD-1+eTregの有効性を
バリデーションコホートで実証(Group R を定義)

Group R の有用性が明らかに
(企業治験へ導出：本年4月開始)



Group R
PD-1+CD8+TILs>40%
かつ
PD-1 expression ratio
CD8T/eTreg > 1



次世代がん医療創生研究事業での研究成果と人材育成

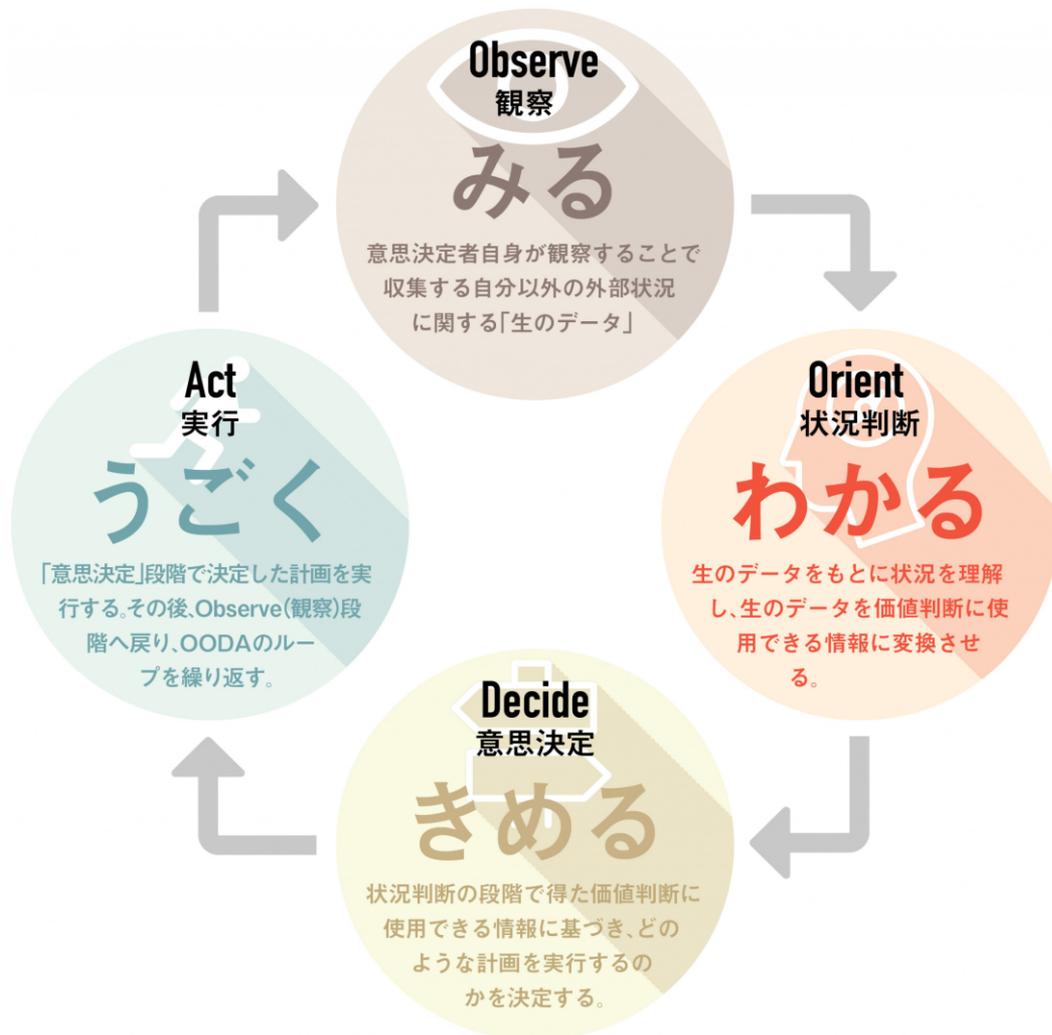
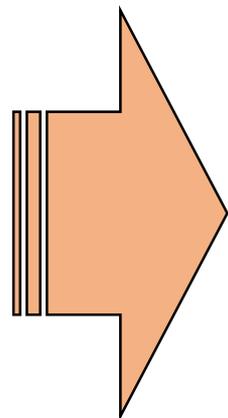
- 悪性黒色腫検体を中心に、がん局所(PD-1⁺CD8⁺ T細胞) および末梢血(CD4⁺ メモリー様T細胞) の免疫細胞の増減による治療効果予測バイオマーカーの同定
- 非小細胞肺癌、胃癌で、**免疫学的な表現型の解析と遺伝子解析を統合**し、PD-1/分子X共発現や制御性T細胞の増加といった耐性の因子から、**新たな治療 抵抗機序**を同定し、**治療抵抗予測バイオマーカー**の同定
- 成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATLL)について、CCR4遺伝子変異と臨床効果の関連から、**治療抵抗性、感受性変異を解明**
- 若手および人材育成を達成。
 - 教授、部長への昇格 4名 (熊本大、岡山大、名古屋大、がん研)
 - 承継ポストへの獲得および昇格 19名

次世代がん医療創生研究事業での研究スタイル

国立がん研究センター研究開発費で達成したリバーズTR研究でのOODAモデルの活用



従来型の開発研究や
基礎研究ではPDCA
モデルが有効

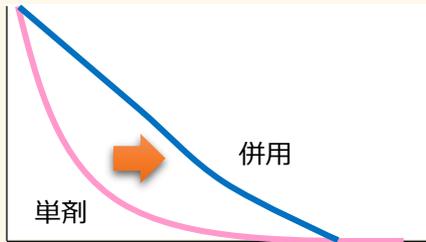


臨床医との密接なコミュニケーションにより
Observationから研究までがシームレス

次期がん研究事業での課題、期待する内容

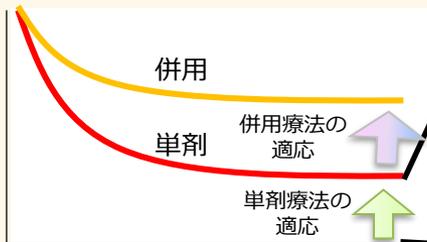
従来の化学療法概念

全患者に
併用療法を実施

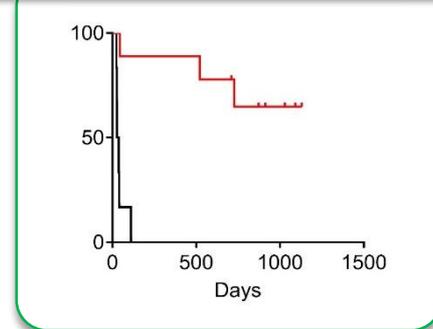


がん免疫療法の概念

単剤では十分に効果がない患者
に併用療法を実施



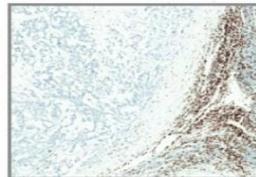
単剤で治療効果がある腫瘍環境 =
バイオマーカーによる層別化



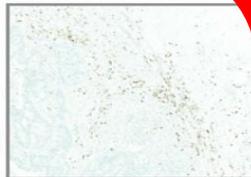
腫瘍組織



Absent
Low Immunoscore



Altered
Intermediate Immunoscore



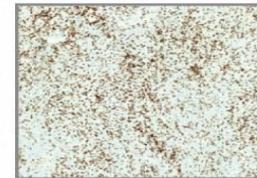
Immunosuppressed

併用療法

(バイオマーカーによる療法選択)

- 免疫療法+細胞療法
- 免疫療法+放射線療法
- 免疫療法+化学療法/分子標的療法

治療戦略



Optimal
High Immunoscore

Hot
inflamed

単剤療法

(患者層別化)

奏効を示す
患者での
免疫療法

免疫プレシジョン・メディシンの重要性

次期がん研究事業での課題、期待する内容

- 研究開発の位置づけによりPDCAモデル的な研究スタイルとOODAモデル的な研究スタイルが必要である。とりわけ今後がん免疫療法の発展で重要となるバイオマーカーに立脚した展開には、TR、リバーズTR、またそこから得られた成果によるTRという様な有機的な展開が必要である。
- 臨床医と研究者がco-director的なチーム型編成が、本邦が立ち遅れたphysician scientistの育成には必須で、ユニット型に加えて(co-director型の様な) 新たな形態のチーム型の研究を実施して欲しい。
- チーム型編成の研究者には、多様性が求められる。生命科学研究内の多様性に加えて、新しい解析手法の導入に向けた分野融合型（情報学、物理学など、）などを検討して頂きたい。
- がん免疫複合療法が進む中で、領域横断型のユニット型を形成し、新たながん治療の創生につなげるタイプがあると良いのではないか。