



T細胞受容体レパトア解析を用いた免疫チェックポイント阻害剤早期奏効予測バイオマーカーの探索

医学系研究科 泌尿器科学

助教 加藤 大悟 <https://researchmap.jp/taigokato>

教授 野々村 祝夫 <https://researchmap.jp/read0185096>



研究の概要

近年、多癌種において免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor, ICI) が使用可能となったが、奏効率は20-30%と限定的であり、今後は適切な患者選択を行うための確固たる奏効予測マーカーの確立が急務である。我々は、ICI使用例における末梢血および腫瘍浸潤T細胞のT細胞受容体 (T cell receptor, TCR) レパトア解析を行い、早期奏効予測マーカーの探索を行った。進行性腎癌患者においてPD-1阻害剤治療前後のPBMCを用いてTCRシーケンスを施行したところ、奏効群においてDiversity Indexが治療開始1ヶ月後で有意に低下し、特定のT細胞クローンが増加していた。また奏効群では非奏効群と比較して治療後に高頻度T細胞クローンが末梢血中で有意に増加し、その一部はPD-1阻害剤投与前の腫瘍組織浸潤T細胞と共通していた。以上からICI奏効例では、治療後早期に特定のT細胞クローンが末梢血中で増加し、腫瘍抗原特異的T細胞として全身循環し得ることが示された。

研究の背景と結果

近年、複数の癌種に適応である免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitors, 以下ICI) は、前治療を経た症例に対しても一定の効果があり、適応が拡大している。しかし奏効率は限定されており、重篤な自己免疫疾患を発症する例もあることから、奏効例や非奏効例を治療前あるいは治療後早期に予測できるバイオマーカーの確立が急務である。

これまでにICIの奏効例予測に関連する報告は2つあり、1) 腫瘍組織における体細胞変異数が多い症例、2) 腫瘍組織におけるProgrammed death-ligand 1 (PD-L1) 高発現症例において奏効例が多いというものがあつた。しかしいずれも明確なカットオフ値が定められず、確固たる予測マーカーとは成り得ていない。また治療前に奏効を予測することに重点が置かれており、治療後の多様な免疫応答の経過を捉えきれない点に問題があつた。

そこで我々はICIの奏効を左右する因子として、治療前後の細胞傷害性T細胞 (主にCD8⁺T細胞) やその役割を補助するCD4⁺T細胞などが患者ごとにどの様に振る舞うかを時間軸と共に解明することが必要であると考え、その多様性を網羅的に解析し得るT細胞受容体 (T cell receptor, TCR) レパトア解析を行った。進行性腎癌患者においてPD-1阻害剤治療前後のPBMCを用いてTCRシーケンスを施行したところ、奏効群においてDiversity Index (DI) がニボルマブ開始1ヶ月後、3ヶ月後に有意に低下しており、奏効例においては特定のT細胞クローンが末梢血中で増加していた。またDIが低下した群では、増加群と比較して有意に無増悪生存期間が延長した。また奏効群では非奏効群と比較して治療1ヶ月後、3ヶ月後に高頻度のT細胞クローンが末梢血中で有意に増加し、その一部はPD-1阻害剤投与前の腫瘍組織中にも存在した。以上からICI奏効例では、治療後早期に特定のT細胞クローンが末梢血中で増加し、腫瘍抗原特異的T細胞として全身循環し、遠隔転移巣を攻撃し得ることが示された。

研究の意義と将来展望

TCRレパトア解析による末梢血T細胞のDIやクローン数の増減は、ICI治療後早期に奏効を予測し、治療を継続あるいは中止するための簡便なバイオマーカーになると考えられた。将来的には、奏効例において有意に増加したT細胞クローンが同定できれば、ネオアンチゲンに反応するTCR配列を決定し、ネオアンチゲン特異的なTCR遺伝子導入T細胞輸注療法など患者ごとの個別化免疫療法へと展開する。

次世代シーケンスによるTCRレパトア解析

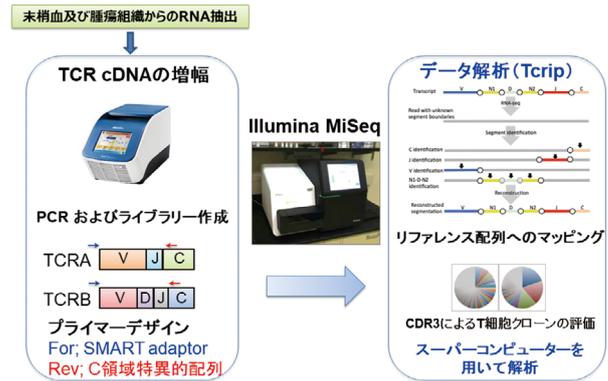


図1: 腫瘍組織やPBMCよりRNAを抽出し、次世代シーケンサーによるT細胞受容体α/β鎖のレパトア解析を行い、抗原認識部位である相補性決定領域 (CDR3) の配列を決定する。

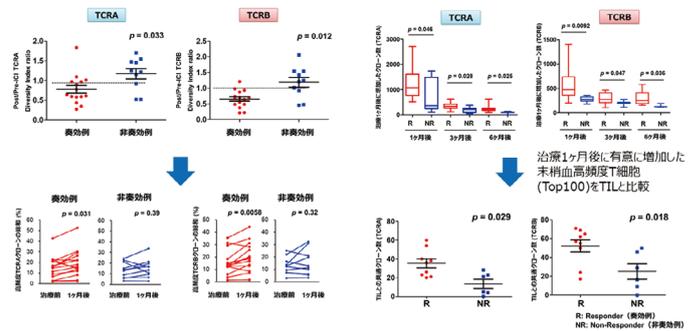


図2: 奏効例においては、非奏効例と比較してDiversity IndexがPD-1阻害剤開始1ヶ月後に有意に低下し、Top10クローンの総和も増加傾向であり、主要なT細胞クローンが末梢血中で有意に増加したと考えられた。また奏効例ではPD-1阻害剤投与1ヶ月後に増加したT細胞クローンが有意に多く、これらは投与3・6ヶ月後も血中に残存し、長期に渡る抗腫瘍効果を示すと考えられた。

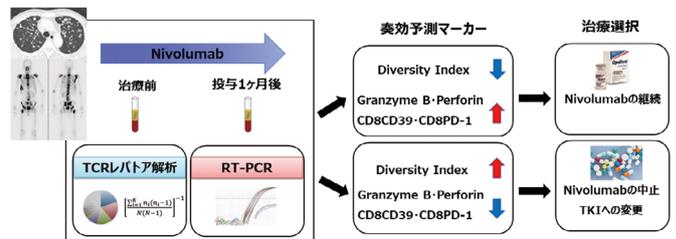


図3: Graphical abstract

特許	
論文	Kato, Taigo; Kiyotani, Kazuma; Tomiyama, Eisuke et al. Peripheral T cell receptor repertoire features predict durable responses to anti-PD-1 inhibitor monotherapy in advanced renal cell carcinoma. <i>Oncoimmunology</i> . 2021 Jan 19; 10(1): 1862948. doi: 10.1080/2162402X.2020
参考URL	
キーワード	腎細胞がん、免疫チェックポイント阻害剤、T細胞受容体、次世代シーケンス、バイオマーカー