

2021年9月21日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 次世代免疫チェックポイント阻害剤の治療候補症例を明らかに —LAG-3、TIM-3、TIGIT による腎細胞癌分類を開発—

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室の高松公晴共同研究員、田中伸之専任講師、大家基嗣教授、腫瘍センターゲノム医療ユニットの西原広史教授らの研究グループは、次世代免疫チェックポイント阻害剤の標的分子であるLAG-3、TIM-3、TIGITを用いた腎細胞癌の新規分類を開発しました。

通常、体内では免疫細胞が癌細胞を異物として認識し、攻撃することで癌細胞を排除しています。しかし、癌細胞は免疫チェックポイント分子と呼ばれるタンパク質を発現することで免疫細胞の攻撃から逃れています（癌免疫逃避機構）。癌免疫逃避機構をブロックする免疫チェックポイント阻害剤は多くの癌治療で使用されていますが、治療効果が不十分な症例が問題となっています。そのため次世代の免疫チェックポイント阻害剤の開発が行われており、LAG-3、TIM-3、TIGITは有望な標的分子として注目されています。今回開発した新規分類により、次世代免疫チェックポイント阻害剤の治療候補症例が明らかになりました。腎細胞癌症例のLAG-3、TIM-3、TIGITの発現を細胞レベルで詳細に評価すると、各症例はLAG-3、TIM-3、TIGITのいずれかが優位性を持って発現していました。詳細な癌微小環境の評価により、LAG-3を優位に発現する症例は癌細胞を攻撃する免疫環境が弱っていることが明らかになり、その生命予後も不良なことがわかりました。本研究が発展し、次世代免疫チェックポイント阻害剤の効果予測が可能となれば、新規薬剤を有効な患者さんへ届けることが可能になるとともに、医療費増大の抑制にもつながることが期待されます。

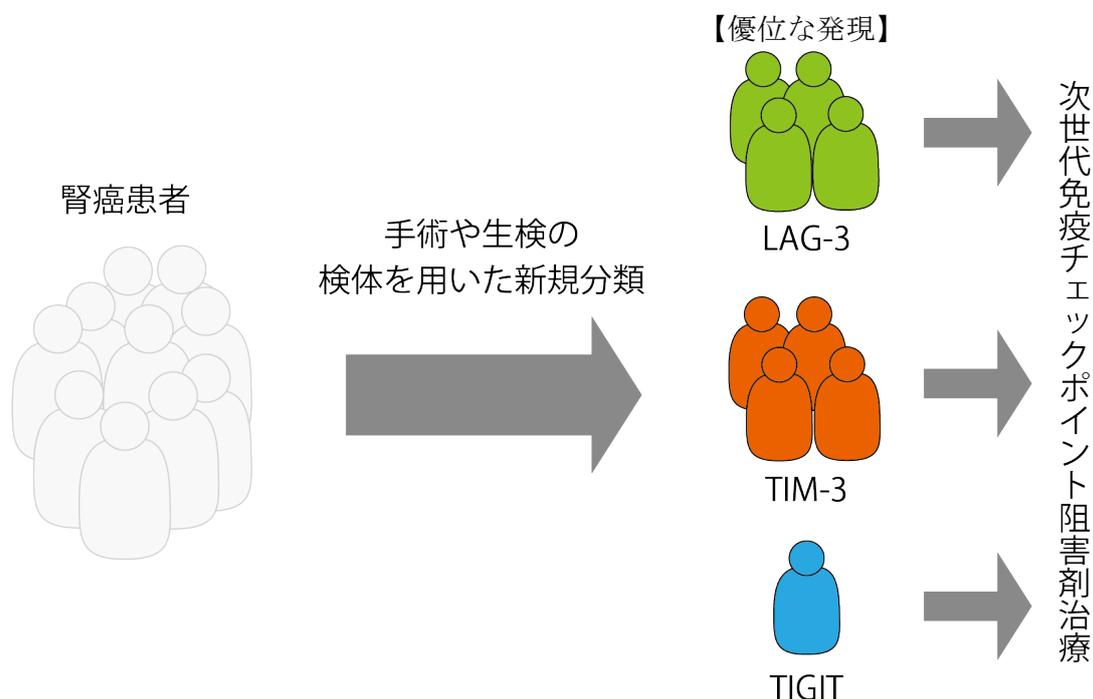
本研究成果は、2021年9月20日（英国夏時間）に英国科学誌『Nature Communications』のオンライン版に掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

通常、体内ではリンパ球などの免疫細胞が癌細胞を異物として認識し、攻撃することで癌細胞を排除しています。しかし、癌細胞は免疫チェックポイント分子（注1）と呼ばれるタンパク質を発現することでリンパ球の攻撃から逃れています（癌免疫逃避機構）。免疫チェックポイント分子としてPD-1やCTLA-4が同定され、癌免疫逃避機構をブロックする免疫チェックポイント阻害剤（注2）としてPD-1/PD-L1阻害剤やCTLA-4阻害剤が開発されました。これらの薬剤は多くの癌で使用されていますが、一部の症例では効果が弱いことが問題となっています。癌微小環境の理解が進むにつれ、癌細胞が複数の免疫チェックポイント分子を用いて免疫から逃避していることが明らかになりました。現在、次世代の免疫チェックポイント分子を標的とした新規抗癌剤の開発が行われており、LAG-3、TIM-3、TIGITは有望な

標的分子として注目されています。

今回、研究グループは淡明細胞型腎癌組織（注3）におけるLAG-3、TIM-3、TIGITの発現強度を単一細胞ごとに評価することにより、腎細胞癌の新規分類を作成しました。（図）また、3分子を同時染色するとLAG-3、TIM-3、TIGITの発現が相互排他性を有する傾向が明らかになりました。新規分類における癌微小環境（注4）を評価すると、LAG-3発現が優位な症例では癌免疫の攻撃力が弱っている免疫環境を有しており、予後も不良であることがわかりました。同様の評価を腎癌転移巣と、非淡明細胞型腎癌で行い、新規分類の再現性を確認しました。さらに、公開された公共データベースを用いた検討により、他癌種も今回の新規分類で分類可能なことが明らかになりました。最後に研究グループは、個別の症例をLAG-3、TIM-3、TIGIT優位群へ分類する臨床応用可能なワークフローを作成し、このワークフローが実装可能であることを別の淡明細胞型腎癌組織を用いて確認しました。



【図】LAG-3、TIM-3、TIGITを用いた新規分類のイメージ図

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

LAG-3、TIM-3、TIGITを標的とした次世代免疫チェックポイント阻害剤の開発は最終段階に入っています。抗LAG-3抗体と抗PD-1抗体の併用療法の皮膚悪性黒色腫を対象とした欧米における臨床試験での有効性が本年の米国臨床腫瘍学会で報告されるなど、近い将来わが国でも上市されることが予想されます。今回、研究グループはLAG-3、TIM-3、TIGITを標的とした新規薬剤の治療候補症例を明らかにしました。本研究が発展し、次世代免疫チェックポイント阻害剤の効果予測が可能となれば、新規薬剤を有効な患者さんへ届けることが可能になり、増大する医療費の抑制にも寄与することが期待されます。また、癌免疫逃避機構は複数の癌種で共通していることが多く、免疫チェックポイント阻害剤は癌種横断的に有効性を示すことが特徴です。研究グループは日本人の癌死亡数上位を占める肺癌・大腸癌・胃癌や皮膚悪性黒色腫を含む14の癌種も今回作成した新規分類で分類可能なことを示しており、本研究が発展すれば新規分類が他癌種でも応用可能となることが期待されます。

### 3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP19K16807、JP18H04906、JP18K19482、JP19H03792、JP18K09150、JP18H02939、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人小林がん学術振興会、公益財団法人 SGH 財団、慶應義塾学事振興資金の研究事業の支援によって行われました。

### 4. 論文

英文タイトル：Profiling the inhibitory receptors LAG-3, TIM-3, and TIGIT in renal cell carcinoma reveals malignancy

タイトル和訳：免疫チェックポイント分子 LAG-3, TIM-3, TIGIT を用いた腎細胞癌の新規分類

著者名：高松公晴、田中伸之、箱崎恭平、高橋遼平、寺西悠、村上哲史、久富木原良平、丹羽直也、篠島利明、佐々木貴史、佐藤悠佑、久米春喜、小川誠司、垣見和宏、鎌谷高志、宮冬樹、角田達彦、四十物絵理子、西原広史、澤田和明、今村健志、水野隆一、大家基嗣

掲載誌：Nature Communications (オンライン)

DOI：10.1038/s41467-021-25865-0

#### 【用語解説】

(注 1) 免疫チェックポイント分子：免疫細胞が自己の細胞を攻撃しないように、免疫の過度の活性化を抑制する分子群である。癌細胞では、免疫細胞からの攻撃を回避し、増殖するために利用される。PD-1 やそのリガンドである PD-L1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT などが含まれる。

(注 2) 免疫チェックポイント阻害剤：免疫チェックポイント分子またはそのリガンドに結合して、癌細胞による免疫抑制シグナルを阻害する抗癌剤。免疫抑制が解除されたりリンパ球が癌細胞への攻撃力を回復することで抗癌作用を発揮する。

(注 3) 淡明細胞型腎癌組織：腎臓に発生する癌のうちおよそ 80%を占める代表的な腎臓癌。

(注 4) 癌微小環境：腫瘍内において癌細胞と周囲を取り巻く間質により形成される小空間。間質内では免疫・炎症細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖、血管新生等が認められる。免疫チェックポイント阻害剤は免疫細胞を活性化する治療のため、微小環境に存在する免疫細胞が重要と考えられている。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室

専任講師 田中伸之 (たなか のぶゆき)

TEL : 03-5363-3825 FAX : 03-3225-1985 E-mail: urotanaka@keio.jp

<http://www.keio-urology.jp>

**【本リリースの配信元】**

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。