

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ICI 治療における新規同定単球遺伝子の機能解明及び治療応用
キーワード	①免疫チェックポイント阻害薬 ②単球 ③新規バイオマーカー

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	スズキ リサコ 鈴木 梨沙子
配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在)	昭和大学病院腫瘍内科・助教
現在の所属先・職位等	昭和大学病院腫瘍内科・助教
プロフィール	2019/4-2021/3 藤沢市民病院初期研修医 2021/4-2023/3 昭和大学病院腫瘍内科 2023/4-2024/3 弘前大学病院腫瘍内科 (学外出向) 2024/4- 昭和大学病院腫瘍内科

1. 研究の概要

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)が保険適応されて10年が経過するが、未だに有効なバイオマーカーが同定されていないのが現状である。申請者らは、これまでにはICI治療前の血液検体の解析から、単球分画の有用性を報告してきた。また、ICI著効症例と無効症例におけるICI治療前の末梢血単球中の古典的単球又は非古典的単球のsingle cell RNAシーケンス(scRNA)解析を行い、ICI治療効果に関与する単球中の未知の単球サブセットや遺伝子発現パターンの解析を行った。その結果、非古典的単球の中で遺伝子Xの発現が高く、遺伝子Y・Zの発現が低い単球がICIの有効性に関与することを見出した(unpublished)。

本研究では、患者末梢血検体を用いたEx vivo研究、健常人末梢血を用いたIn vitro研究およびマウスモデルを用いたIn vivo研究を行い、単球における遺伝子X・Y発現によるICI治療への影響を解析する。

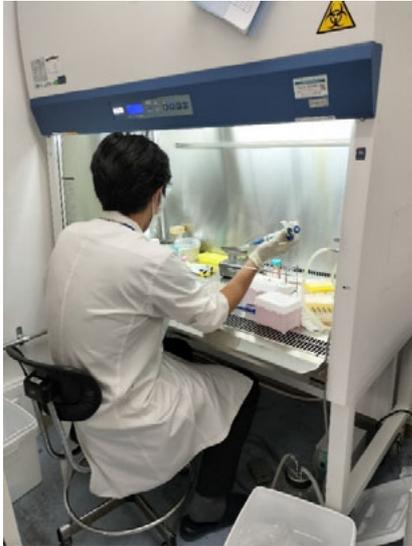
2. 研究の動機、目的

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)はがん治療において著しい効果をもたらした。しかし、症例やがん腫によって治療効果が大きく異なる理由はいまだ不明であり、決定的なバイオマーカーも存在しない。これまでに我々は、ICIの治療効果における末梢血中の単球に着目し、ICI投与前の末梢血非古典的単球(CD14^{low}, CD16⁺)の増加と古典的単球(CD14^{high}, CD16⁻)の減少が患者の全生存期間延長に関連していることを報告してきた。さらに、ICI著効例と無効例それぞれの古典的単球、非古典的単球のscRNA解析から、遺伝子Xの発現が高く、遺伝子Y、遺伝子Zの発現が低い非古典的単球がICIの有効性に強く関与している事を見出している。

本研究では、ICI治療施行100症例の治療前末梢血を利用し、非古典的単球におけるこれら遺伝子の発現を確認することで、遺伝子X、Y、Zの発現パターンと予後との関連を明らかにすることを目的とする。さらに、遺伝子X発現マウス、遺伝子Y/Zノックアウトマウスを用いて、ICI治療効果のメカニズムについても明らかにする。本研究によりICI有効性と関連する遺伝子が解明できれば、遺伝子発現パターンから治療効果予測が可能となり、さらにこれら遺伝子操作による治療にもつながることが期待される。

3. 研究の結果

健常人及びがん患者の末梢血検体を用いて、同定した遺伝子 X、Y、Z における発現確認を行った。発現確認では、それぞれのプライマーを設計して作成し、RT-PCR 解析にて行った。その結果として、健常人及びがん患者において同定した遺伝子 X、Y、Z の発現を確認した。現在、ICI 使用患者 100 症例の治療前後での同定した分子の発現解析を行っている。



4. 研究者としてのこれからの展望

現在行っている ICI 投与患者の末梢血検体における遺伝子 X、Y、Z の発現解析を進めるとともに、遺伝子 X、Y、Z の ICI 投与患者の腫瘍組織検体における遺伝子 X、Y、Z の発現状況を免疫染色により確認し、治療効果との相関関係を検証する。また、単球における遺伝子 X・Y・Z の治療効果への関与をリアルタイムに直接評価するため、上記研究と並行してマウスモデルにおける In vivo 解析を行う。ここでは遺伝子 X を発現させたモデルの作製及び遺伝子 Y・Z をノックアウトさせたモデルを構築して、ICI の治療効果を検討する。ICI の治療効果との関連を明らかにすることで ICI の治療効果のメカニズムの一端を解明することができると考える。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本来であれば遠方への出向により研究が滞ってしまうところでしたが、本奨励金により、研究を遠隔で進めることができ、大変感謝しております。4 月からは出向を終え、自ら研究を行うことができる環境となったため、より一層努力して研究を進めて参ります。