

膠芽腫に対する腫瘍融合樹状細胞免疫療法における効果予測法



背景（ニーズ・従来技術・課題）

悪性脳腫瘍の代表である膠芽腫は予後不良の難治がんであり、また希少がんのため新規治療法の開発が難しい。我々は、膠芽腫症例を対象として、患者自身の末梢血単核球から誘導した樹状細胞に、手術で摘出した腫瘍組織から樹立した自身の腫瘍細胞を融合させた自家腫瘍ワクチン製剤：腫瘍融合樹状細胞 (tumor-fused dendritic cell: TFDC) を用いた免疫療法の臨床研究を行っている。これまでに標準治療との併用によって、標準治療単独群と比較して生存期間の有意な延長が確認されているが、有効性が認められない症例も一定数存在する。当該治療のより効率的な実施のために、有効性を予測するバイオマーカーの同定が望まれている。



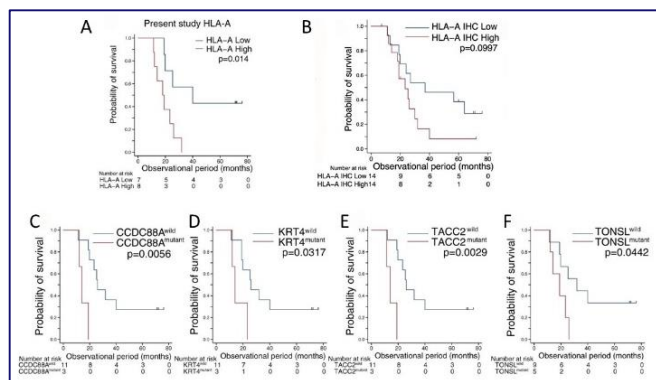
東京慈恵会医科大学
脳神経外科学講座
赤崎 安晴

研究概要（課題の解決方法・結果・従来技術に対する優位性）

これまでのTFDC免疫療法の臨床研究において、悪性脳腫瘍の中で最も難治性なIDH野生型膠芽腫の28症例を抽出し予後予測因子を検討した(文献)。対象症例では標準治療併用下に計127回(4.5±2.6回/患者)のTFDCが投与され、5年生存率は24% (vs. 標準治療単独群：約10%)であった。また、標準治療における予後不良因子として知られる「O6-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ非メチル化」症例に対しても、TFDC併用群で5年生存率が33%となり、著明な予後改善が認められた。

更に、TFDCの製造に用いた培養腫瘍細胞において、次世代シーケンサーおよびリアルタイムPCRによる包括的分子プロファイリングを実施し、候補マーカーの発現状況や変異の有無と生存期間との

関連を検討した。**HLA-A**に関しては、RNAレベルでの発現低下(図A)を長期生存群で認め、その傾向は腫瘍病理標本の免疫染色解析でも確認された(図B)。**CCDC88A**(図C)、**KRT4**(図D)、**TACC2**(図E)および**TONSL**(図F)に関して、長期生存者で各変異の欠如を認め、これらは遺伝子変異量の低さとも相関していた。本開発により、従来治療効果の予測が困難であったIDH野生型膠芽腫に対して、TFDC免疫療法のリソースや医療経済の点からも、より効率的な治療選択の提供が可能となる。



用途

- IDH野生型膠芽腫に対するTFDC療法の治療効果を予測するバイオマーカーとしての活用
- 膠芽腫に対するTFDC以外の免疫療法（免疫チェックポイント阻害剤等）でのバイオマーカーとしての活用

実用化に向けた課題／研究者の希望

- 治療効果予測マーカー候補（特許出願済み）のうち、実用化に向けてより有用性の高いマーカーの同定および検証研究
- 有用性の高い治療効果予測マーカーの簡便な解析が可能な、パネル診断法や免疫染色法の開発

◆キーワード

- IDH野生型膠芽腫
- 樹状細胞免疫療法
- バイオマーカー

◆特許・関連文献

- 特願2022-111723
- 文献：Takei J., et al. Cancer Immunol Immunother. 2023. doi: 10.1007/s00262-023-03482-8.