

胆道細菌叢に着眼した新規がん免疫治療開発

C POT #22-A-32

国立がん研究センター先端医療開発センター免疫TR分野
特任研究員：熊谷 尚悟



ビジョン

- 進行胆管癌では化学療法併用免疫チェックポイント阻害剤(ICI)治療が標準治療であるが、効果を高める必要がある。本研究の結果、得られる可能性のある製剤はICIによる抗腫瘍効果を増強させる効能・効果が生み出されることを目標としている。
- 胆管がん手術検体を多層オミックス解析を実施し、抗腫瘍免疫応答を活性化する胆道細菌叢を同定する。さらにはその詳細な機序を解き明かし、複合免疫療法治療耐性改善につなげることを目標とする。
- もし特定の菌種のICI治療と併用する製剤化の可能性を示すことができれば、胆道系悪性腫瘍の予後改善につながると予想される。

新規性・優位性

- 胆道系悪性腫瘍に対する新規がん免疫治療戦略を考える上で、胆道系腫瘍特有の多角的な腫瘍微小環境の理解が重要である。
- 胆管がんに関する免疫応答に関する解析としては、数例単位で単一細胞レベルのトランスクリプトームを実施した報告が散見される。
- 胆道系腫瘍の腫瘍局所に関する過去の報告は腫瘍遺伝子異常のみを検討した報告か、腫瘍浸潤免疫細胞を検討した報告がほとんどであり、腫瘍局所を全体のネットワークとして腫瘍ゲノム異常・網羅的細菌叢解析・免疫応答などの様々な観点から詳細にメカニカル解析し、治療標的因子を提案した報告はほぼ認められない。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 製薬企業
- 医療/検査（機関）
- バイオテック/創薬支援
- 食品/飲料
- 医療/診断/分析（機器）
- ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

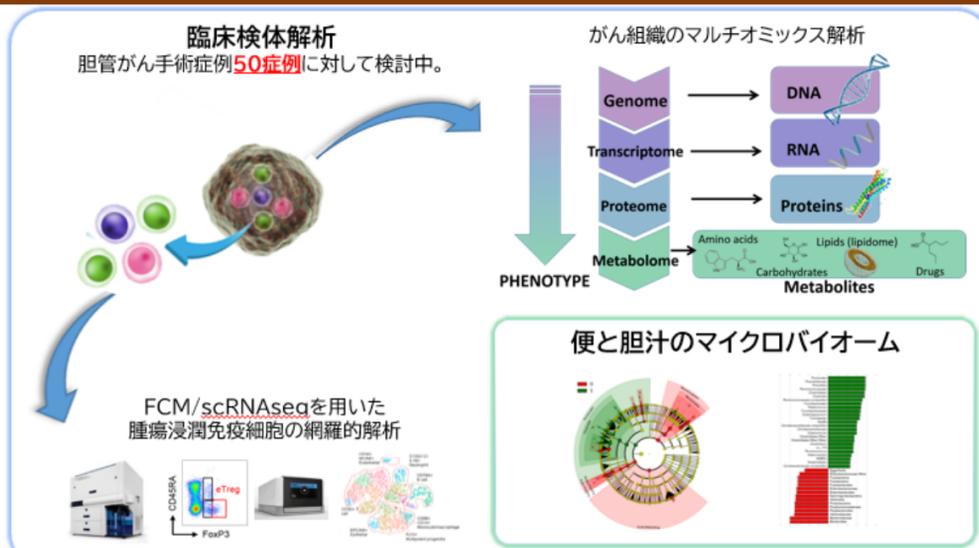
特許の共同出願、臨床試験の実施、スタートアップ支援

研究概要

Key Words: #バイオマーカー, #免疫応答, #腸内細菌叢, #代謝系

- 近年、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)のがん治療における効果が科学的に証明された。しかしICIに耐性の症例も多く、効果予測バイオマーカーや効果を高める治療法の開発が必要である。がん免疫の本態はCD8陽性T細胞による細胞性免疫だが、自己への免疫応答を抑制制御する仕組みとして制御性T細胞(eTreg)が存在し、がん免疫でも重要性が認識されている。
- これまで我々はCD8陽性T細胞と抗腫瘍免疫を抑制するeTregと腫瘍遺伝子異常との関係を検討し（Kumagai S, et al. Nat Rev Cancer 2021, Immunity 2020）、ICIの奏効におけるCD8陽性T細胞やeTregの役割を明らかにし続けてきた。
- 我々はICI治療を実施した患者の生検体を解析し、ICI奏効にかかわる重要な免疫表現型を同定し(Kumagai S et al. Nat Immunol 2020)、バイオマーカーとして企業導出した経験を持つ。さらには臓器特有の環境と免疫応答との関連を検証する実験技術も持ち合わせている(Kumagai S et al. Cancer cell 2022)。

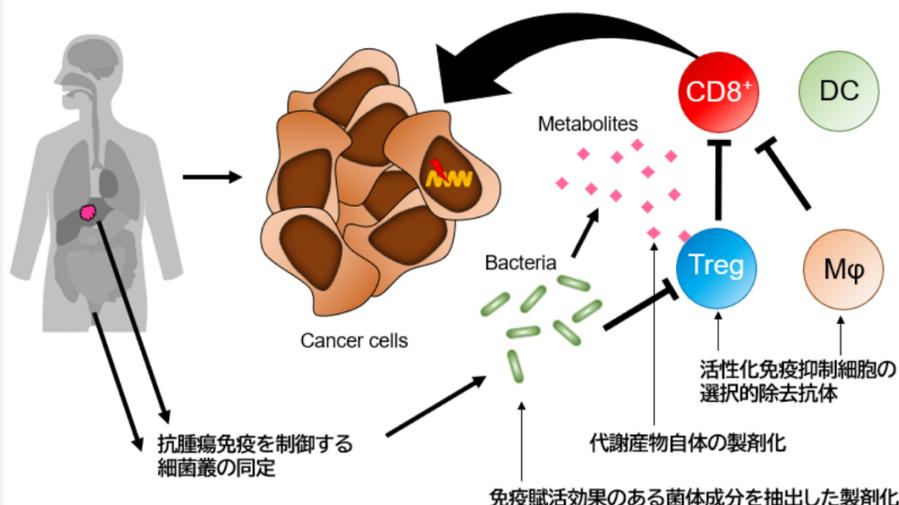
現在の研究の研究計画



胆管がんについて、免疫・ゲノム・代謝・細菌叢の4つの視点から統合解析を実施し、がん免疫治療の耐性機構を解き明かす。

研究の目標

1. がん免疫治療抵抗性を示す胆管がんへの治療戦略の樹立
2. 胆道の特異性に着目した新規バイオマーカー探索や新規免疫複合療法の開発



Development of a novel cancer immunotherapy focusing on the biliary microbiota

CPOT #22-A-32

Shogo KUMAGAI, MD. Ph.D.

Project researcher, Division of cancer immunology/
EPOC/NCC

Vision

- Immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy combined with chemotherapy is the standard treatment for advanced cholangiocarcinoma, but the efficacy needs to be enhanced.
- A multilayer omics analysis of cholangiocarcinoma surgical specimens was performed to identify the biliary flora that activate the anti-tumor immune response. The goal is to further elucidate the detailed mechanisms that lead to improved resistance to combined immunotherapy treatment. If we can demonstrate the feasibility of utilizing specific bacterial species in combination with ICI therapy, we expect to improve the prognosis of biliary malignancies.

Innovation

In considering novel cancer immunotherapeutic strategies for biliary tract malignancies, it is important to understand the multifaceted tumor microenvironment specific to biliary tract tumors. Most of the previous reports on tumor localization in biliary tract tumors have examined only tumor gene abnormalities or tumor-infiltrating immune cells, and there are almost no reports that have proposed therapeutic target factors based on detailed mechanical analysis of tumor localization as a whole network from various perspectives, including tumor genome abnormalities, comprehensive bacterial flora analysis, and immune response. There are almost no reports that have proposed therapeutic target factors.

Partnering

【Expected partners】

Pharmaceuticals
Medical institute
Biotech/Drug Discovery Service
Food/Beverages
Medical/Diagnosis/Research Devices
Venture capitals

【Expectation】

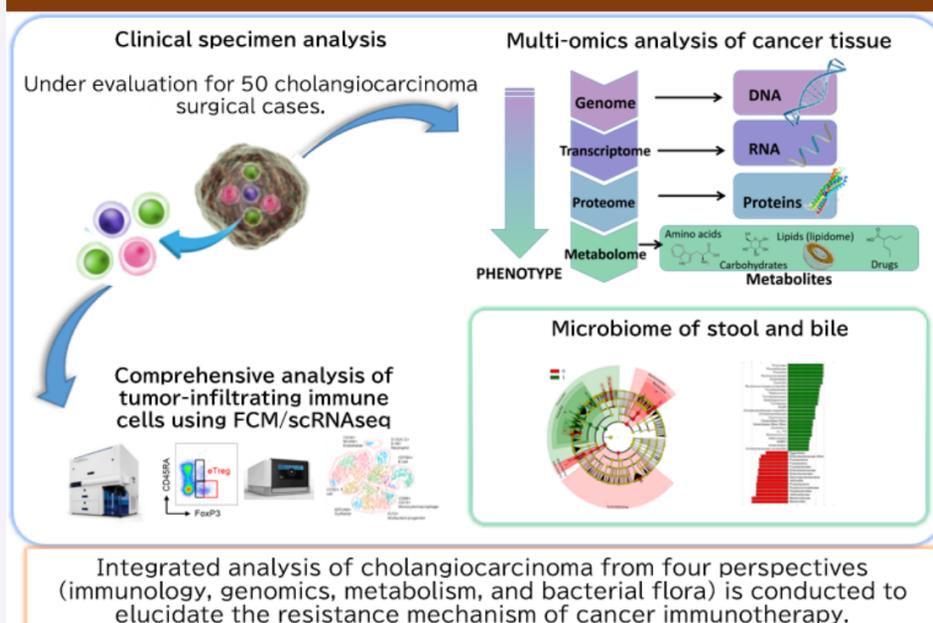
Joint patent application, running clinical trials, and start-up support

Research Outline

Key Words: #Biomarker, #Immune response, #Microbiome, #Metabolism

- Recently, the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer therapy has been scientifically proven. However, there are many cases of resistance to ICIs, and the development of biomarkers to predict efficacy and therapies to enhance efficacy is needed. We have investigated the relationship between CD8⁺ T cells, Tregs that suppress anti-tumor immunity, and oncogene abnormalities (Kumagai S, et al. Nat Rev Cancer 2021, Immunity 2020) and have continued to clarify the role of CD8⁺ T cells and Tregs in the response to ICI. We have continued to clarify the role of CD8⁺ T cells and Tregs in ICI responses. We have analyzed fresh samples from patients treated with ICI and identified important immune phenotypes associated with ICI response (Kumagai S et al. Nat immunol 2020), which we have used as biomarkers in industry. In addition, we have the experimental technology to validate the association between organ-specific environments and immune responses (Kumagai S et al. Cancer cell 2022).

Research plan for current study



Goals of Current Study

Development of a novel immunoconjugate therapy focusing on the specificity of the biliary tract.

