

# 胆道細菌叢に着眼した新規がん免疫治療開発



国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野  
 研究員：熊谷 尚悟

# 22-A-32

## 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。

## 市場性

- 抗腫瘍免疫応答を賦活化する菌種から、どの菌体により修飾された代謝産物が腫瘍免疫応答を活性化するのかまで最終的には検討し、細菌由来製剤を開発したいと考えている。開発された最近由来製剤はなるべく飲み込みやすいカプセル化された内服薬となり、免疫チェックポイント阻害剤治療時期に合わせて内服することによりそのがん治療効果を高めることを想定している。

## 新規性・優位性

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）
- 医療/診断/分析（機器）

### 【連携に期待する事】

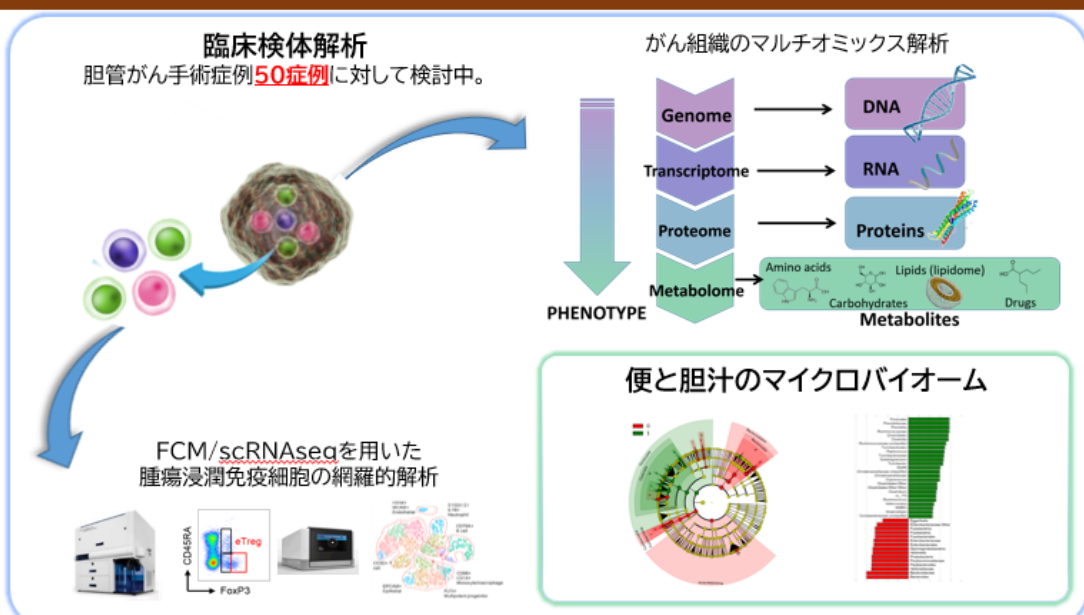
特許の共同出願、臨床試験の実施、スタートアップ支援

## 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奏功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

