

研究・事業名

膠原病におけるPD-1,PD-L1 発現解析

研究・事業実施期間

令和2年4月1日～令和4年3月31日

交付決定額

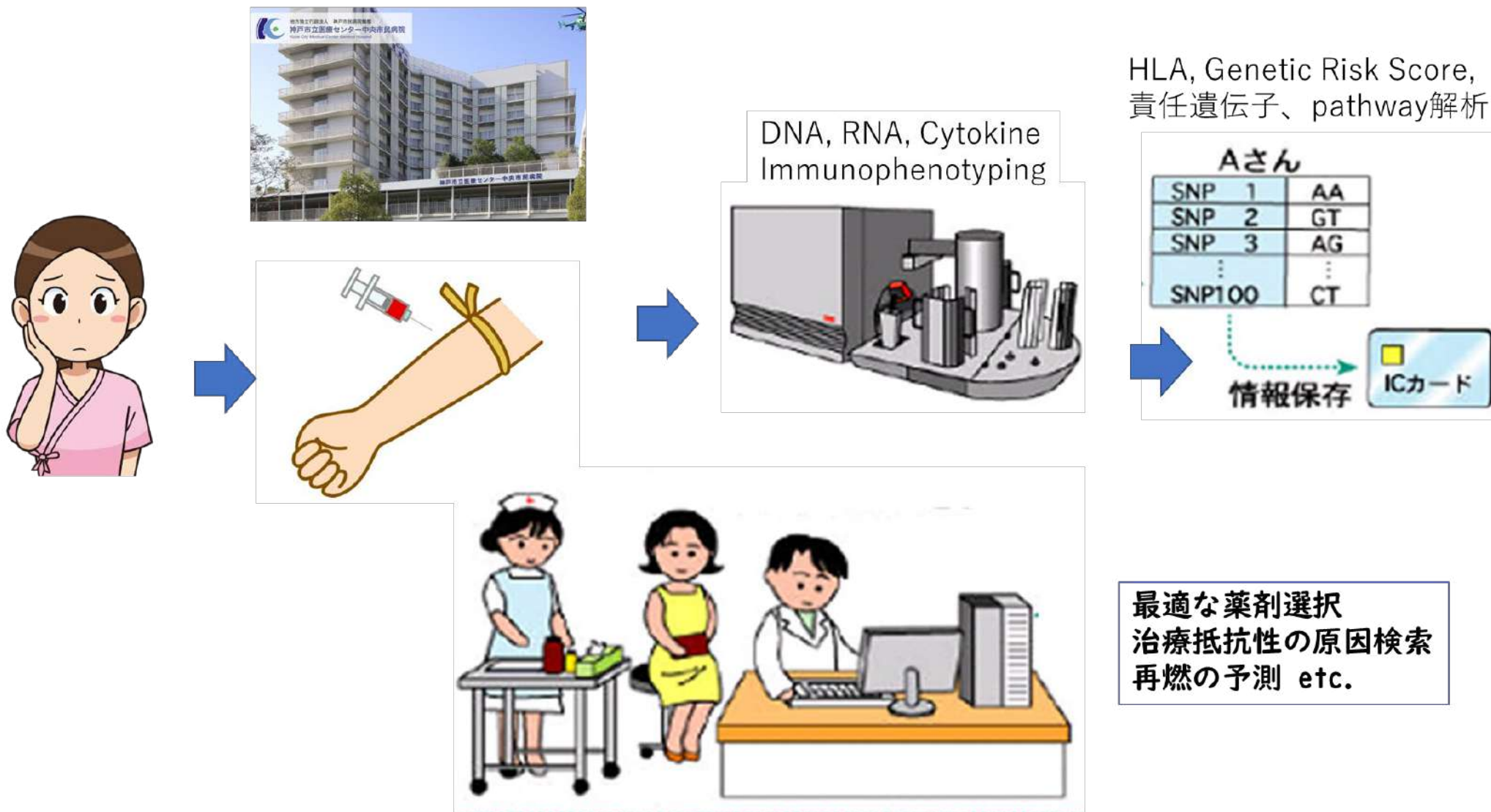
5,000,000円

(企業・法人名) 神戸市立医療センター中央市民病院
(研究・事業を共同で実施する法人等)

京都大学医学部附属病院、神戸医療産業都市推進機構

膠原病における寛解導入療法前後の末梢血フローサイトメトリー（PD-1 発現解析）、血漿中サイトカイン測定、全血RNA遺伝子発現解析を行い、将来の分子標的薬治療における個別化医療への重要な基礎データを得た。

個別化医療に有用なバイオマーカーを選定し、臨床応用に向けて



1. 研究・事業の内容

【目的と意義】

1. 膠原病患者の治療前後における、各免疫細胞のPD-1発現を明らかにし、抗PD-1アゴニスト抗体

研究の基礎データをつくる

2. サイトカイン、RNA発現を用いた個別化医療の探索

【方法と手段】

治療前後で、末梢血のフローサイトメトリー、血漿サイトカイン測定、全血RNA-Seqを行う

【特徴（新規性、独自性）】

PD-1のみに着目して治療前後で発現を確認した報告は稀

分子標的薬の標的分子パスウェイを治療前後で追った報告はない

2. 目的達成状況

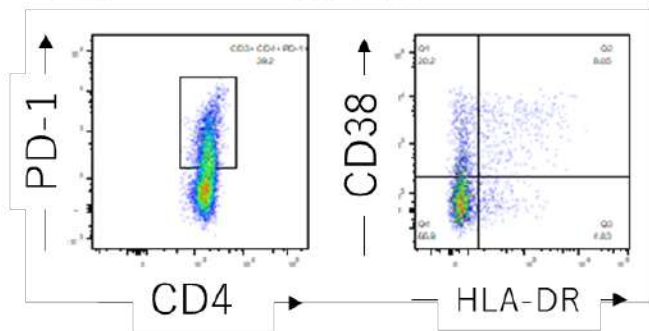
当初の目標はほぼ達成された。倫理委員会承認のもとにSLE患者レジストリーを構築した。患者検体を確実に効率よく採取し、詳細な活動性評価や治療内容と紐づけができる体制を工夫し、往々にして回収率の低さが問題になる点を克服した。また、8 color FACS解析はPD-1発現を確認するために9 colorとして一から抗体のコンビネーションを検討しなおし、確立した。初回治療開始前後で検体を回収し、時系列でFACS、サイトカイン、RNA-Seqによる発現を解析することができた。血漿中のサイトカイン測定をBeads Arrayで行ったがやや感度が悪いため、測定するサイトカインの種類を限定してELISAで測定した。RNA-Seqから現在市場にでている分子標的薬の標的分子関連パスウェイの発現を患者単位で定量化するシステムを構築し、治療経過による時系列の変化を追うことができ、目標以上の成果を得ることができた。

3. 期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

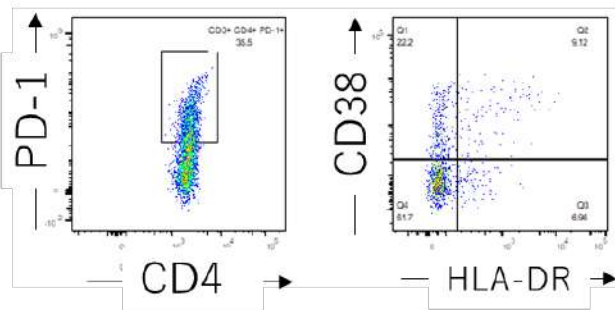
CD4+T細胞におけるPD-1発現とその活性化状態

SLE患者1

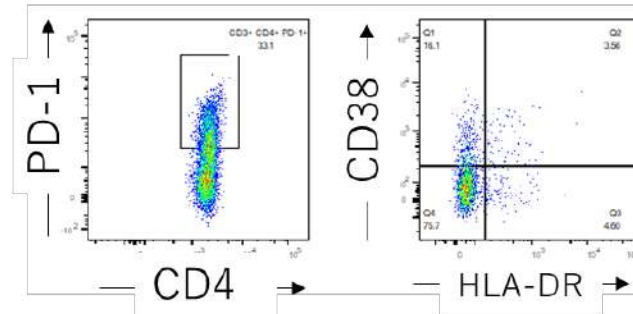
治療前



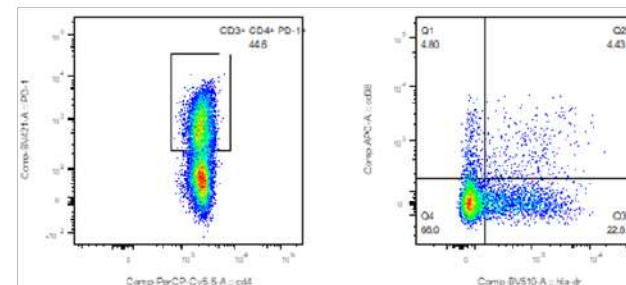
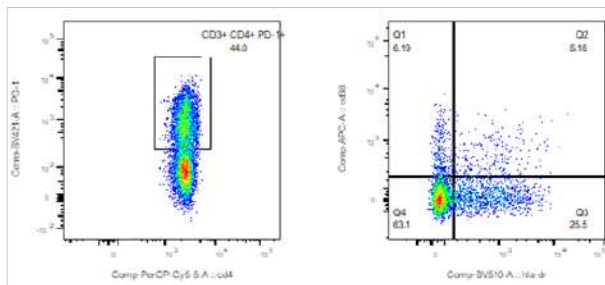
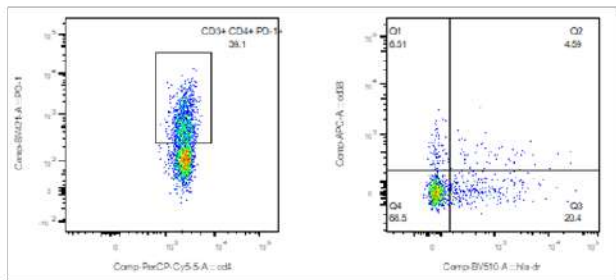
治療開始2週後



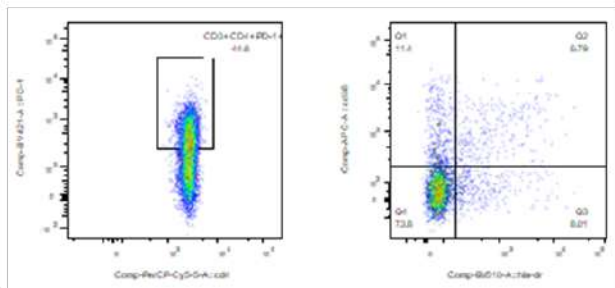
治療開始4週後



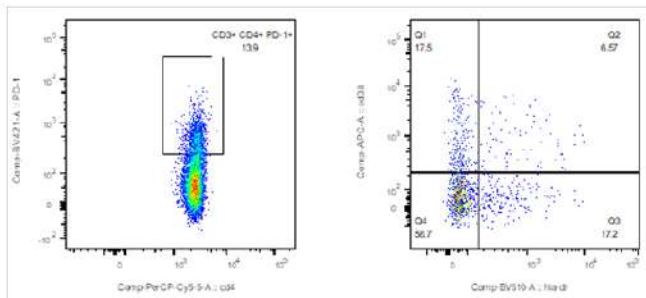
SLE患者2



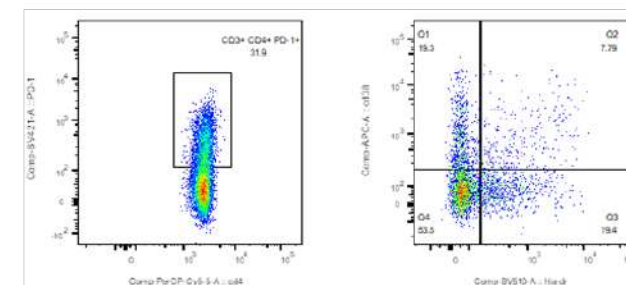
HC1



HC2

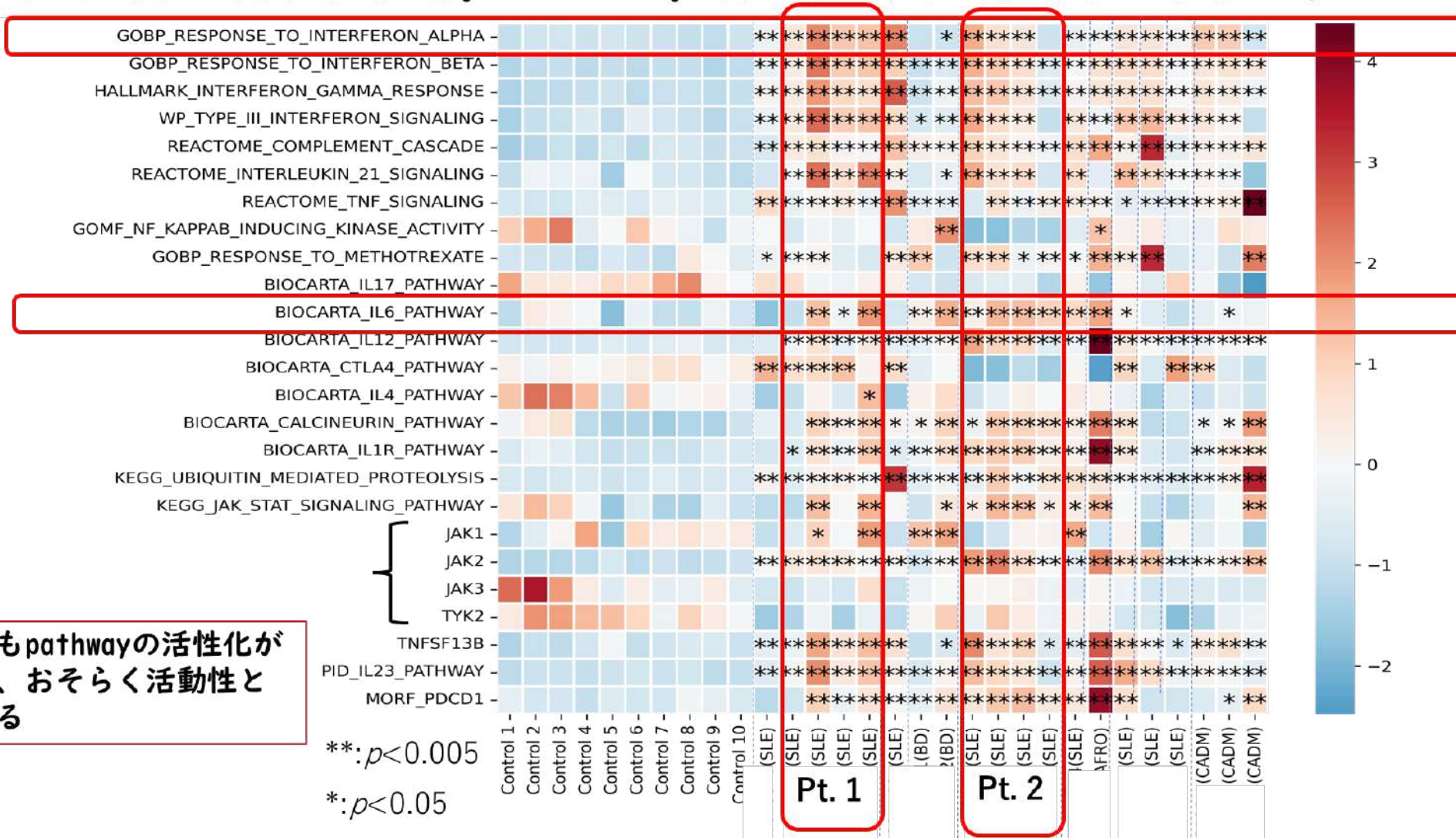


HC3



3. 期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

分子標的薬関連pathway解析（治療後の変化）



治療後もpathwayの活性化が
残存し、おそらく活動性と
関連する

3. 期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

1. 神戸医療産業都市で作成した抗PD-1アゴニスト抗体臨床試験における、大きな基礎データをつくった
2. 分子標的薬選択への個別化医療推進のパイオニアへ

4. 今後の展開

1. 抗PD-1アゴニスト抗体によるin vitro実験
2. 抗PD-1アゴニスト抗体の臨床試験では、治療前後のフローサイトメトリー、血漿サイトカイン、全血RNA-Seqによるresponder vs non-responderの比較
3. 血漿サイトカイン、全血RNA-Seqによる分子標的薬選択の個別化医療への展開