



令和8年6月16日
秋田大学

腎臓がんの免疫療法の効果を高める 新たな治療戦略の可能性

— 患者由来マウスモデルで IL-8 阻害と PD-1 阻害の併用効果を検証 —

転移のある腎臓がんの治療には免疫療法が広く使われており、一定の効果があります。しかし、前もって治療の効果を予測することは困難であり、実際には免疫療法が効かない患者さんもいることが課題となっていました。

私たち、秋田大学(学長:南谷佳弘)大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座 大学院生 蘇武竜太 医師、嘉島相輝 助教、成田伸太郎 准教授、羽瀧友則 教授(研究当時)らの研究グループは、京都大学、名古屋大学、富山大学、国際医療福祉大学成田病院などとの共同研究により、腎臓がんの治療耐性に関わる免疫細胞を解析し、独自に開発したマウスモデルを用いて、腎臓がんの新たな治療戦略の可能性を示しました。

免疫療法である抗 PD-1 抗体に反応しにくい患者さんでは、単球系骨髄由来抑制細胞(monocytic myeloid-derived suppressor cells: M-MDSCs)という「がんを助ける悪い免疫細胞」が、血液中に豊富に存在することを発見しました。そこで、次世代型のマウスモデル(next-generation patient-derived xenograft: NG-PDX)を開発し、この悪い免疫細胞をブロックする治療を試みました。我々のマウスモデルは、同じ患者さんからいただいた血液細胞とがん細胞を、拒絶反応が起きにくいマウスに移植することで、マウスの体内でヒトのがん免疫環境を再現した、新たな実験動物モデルです。このマウスに植えた患者さんのがんに対して、「通常の免疫療法(抗 PD-1 抗体)」と「悪い免疫細胞をブロックする薬(抗 IL-8 抗体)」を組み合わせることで、がん細胞が増殖するのを抑えられる可能性があることを明らかにしました。

この研究成果は、免疫療法が効かないタイプの腎臓がんの理解を深めるとともに、私たちの次世代型マウスモデルが、新規治療法の開発に有用である可能性を示すものです。

本研究成果は、Cell Press の国際総合科学術誌『iScience』で、日本時間 2026 年 6 月 16 日にオンライン掲載されました。

(リンク先: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258900422601761X?via%3Dihub>)

研究のポイント

- ・腎臓がんの患者さんから検体を頂いて「免疫療法が良く効いた人」と「効かなかった人」の免疫の状態を比較しました。
- ・「免疫療法が効かなかった人」では、がんを助ける「悪い免疫細胞*」が血液中に豊富に存在することを見出しました(*単球系骨髄由来免疫抑制細胞)。
- ・患者さんの血液細胞と、手術で取り除いたがん細胞を同時にマウスに移植することで、新薬の効果をテストすることができる新しい実験動物モデルを開発しました。
- ・このマウスモデルを使って、これまでの免疫療法に加えて、悪い免疫細胞の働きを抑えるための薬を併せて注射すると、マウスに植えたがんの増殖を防ぐ傾向があることを発見しました。
- ・本研究によって、「どうして腎臓がん免疫療法が効かないことがあるのか」というメカニズムの解明に一步近づくとともに、免疫治療が効かない腎臓がん患者さんにとって、新たな複合治療の可能性を示しました。

研究の背景

腎臓がんに対する治療は、PD-1 阻害薬をはじめとする免疫療法が登場したことで、治療成績が大きく改善しました。しかし、免疫療法が効きにくい患者さんが一定数いるため、治療を始める前や治療開始後の早い段階で効果を予測する方法や、免疫療法が効きにくい患者さんに対する新たな治療法の開発が課題となっています。

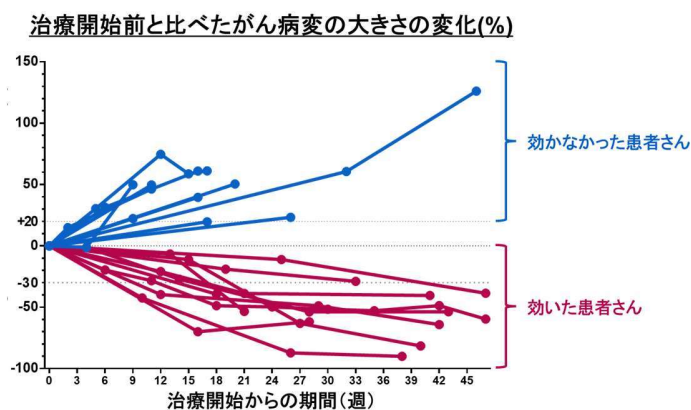
他のがんでは、がん細胞の遺伝子変異の多さや、DNAを修復する機能の異常、がん組織に集まる免疫細胞の種類や量などが、免疫療法の効果を予測する手がかりとなります。しかし腎臓がんでは、これらの指標では治療効果を予測できないことが分かっており、“腎臓がんならではの”指標が求められていました。

そこで本研究ではまず初めに、治療前のがん組織と、治療前後の血液中の免疫細胞を詳しく調べました。さらに、同じ患者さんからいただいたがん組織と免疫細胞を、特殊な免疫不全マウスに移植することで、患者さん自身のがん免疫反応をマウス体内で再現する次世代型のマウスモデル(NG-PDX)を用いて、候補の薬が実際に効くかどうかを検証しました。

研究内容・研究結果

1. 腎臓がん患者さんから提供していただいたがん組織の解析

本研究では、秋田大学医学部附属病院で免疫療法(抗 PD-1 療法: オプジーボ)を受けた腎臓がんの患者さん 51 例を対象としました。治療によってがんが 30%以上縮小を示した患者さんを「奏効群」、20%以上増大した患者さんを「非奏効群」にグループ分けしたところ、条件に当てはまる患者さんはそれぞれ 11 人ずついて、この患者さんについてさらに詳しい解析を行いました。

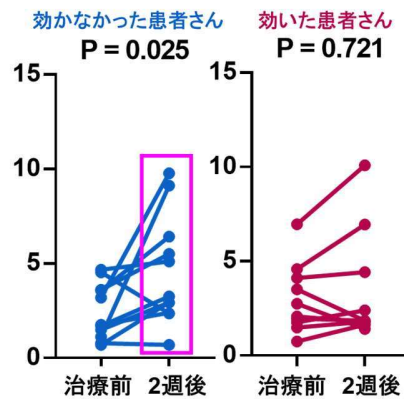


まず、治療開始前に採取されたがん組織の中に、どのような免疫細胞が存在しているのかを調べました。具体的には、免疫細胞の種類(CD4 陽性 T細胞、CD8 陽性 T細胞、Foxp3 陽性細胞など)や、がんに関する分子(PD-L1、PD-L2 など)について、画像解析により1細胞単位で計測しました。その結果、「治療が効いた患者さん」と「治療が効かなかった患者さん」の間で、これらの指標に明らかな差は見られず、がん組織を調べるだけでは免疫療法の効果を予測することは難しい可能性が示唆されました。

2. 腎臓がん患者さんからいただいた血液中の免疫細胞の解析

そこで研究チームはまず、患者さんの血液の中の「良い免疫細胞」に注目しました。治療が始まる前、治療が始まってから2週後、4週後にいただいた血液の中で、「がん細胞を攻撃してくれる免疫細胞」の変化を調べました。その結果、がん細胞を攻撃する役割を担う「CD8 陽性 T細胞」が、どれほど疲れているかの指標となる分子に違いがみられ、治療が効かなかった患者さんの免疫細胞は、効いた患者さんより“疲れがたまる”傾向がみられました。

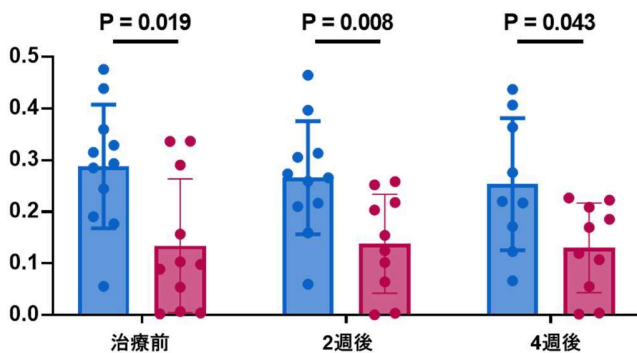
TIM-3を発現するCD8陽性T細胞の割合(%)



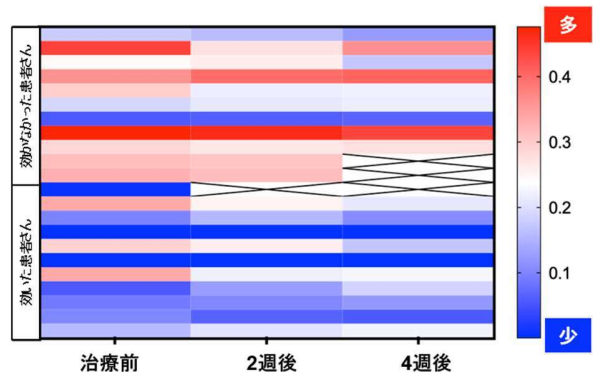
免疫療法が効かなかった患者さんでは、がん細胞を攻撃する免疫細胞に“疲れがたまる”傾向がみられた

次に、がんを助ける「悪い免疫細胞(M-MDSC)」にも注目しました。この M-MDSC という細胞は、治療開始前、治療2週後、治療4週後のすべての時点で、免疫療法が効かなかった患者さんたちのグループで多く存在することがわかりました。さらにこのような患者さんでは、治療を始めた後も「悪い免疫細胞(M-MDSC)」が多い状態が続いている傾向にあることが確認されました。すなわちこの結果から、この M-MDSC という悪い免疫細胞が、免疫療法を効きにくくする原因と何らかの関係がある可能性が考えられました。

M-MDSCの割合(%)



効かなかった患者さんではすべての時点でM-MDSCが多かった。効いた患者さん効かなかった患者さん

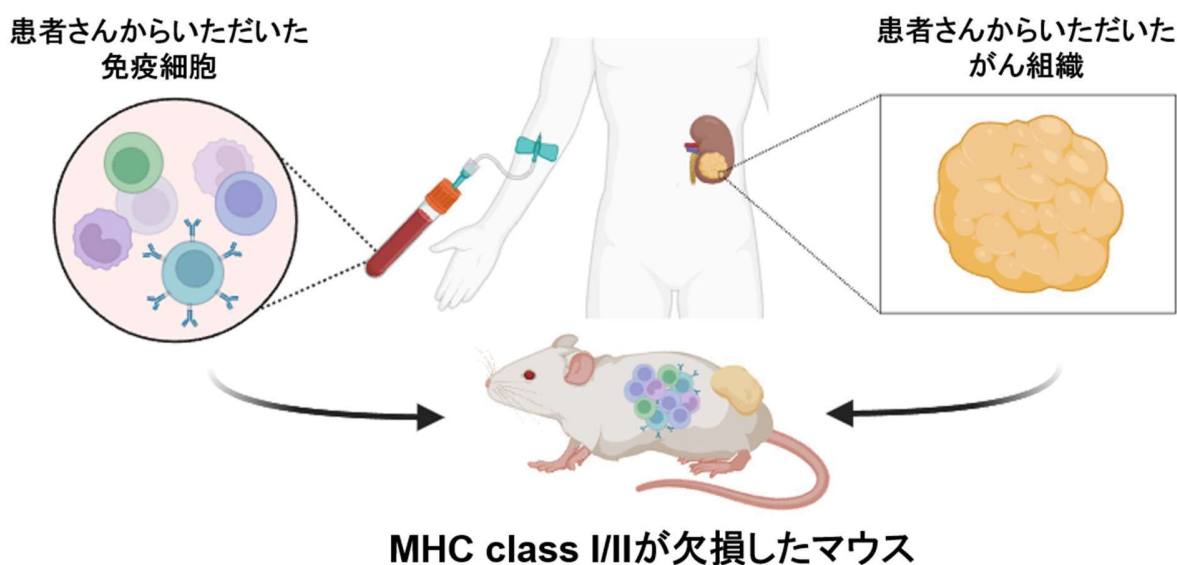


効かなかった患者さんでは治療中もM-MDSCが多い状態が続く傾向があった。

3. 同じ患者さんからいただいたがん腫瘍と免疫細胞を組み合わせた、次世代型マウスモデルの開発

これらの結果を確かめるために、私たちは次世代型のマウスモデルを考案しました。これまでのマウスモデルでは、ヒトの免疫細胞を移植すると、マウス自身のももとの体内細胞と反応を起こしてしまうため、人間の免疫細胞を直接移植することは困難でした。そこで本研究では、最近新たに開発された、拒絶反応が起きにくい免疫不全マウス(拒絶に関わる、MHC class I/II が欠損した免疫不全マウス:NOG- Δ MHC)を使って、腎臓がん患者さんからいただいたがん組織と、同じ患者さんからいただいた免疫細胞を移植しました。同じ患者さん由来のがん組織と免疫細胞を用いることで、他人同士の細胞を組み合わせた場合に起こるアロ反応(同種免疫反応)が起こらず、患者さん自身のがん細胞に対する免疫反応をより正確に評価することができる、というのがこの次世代型マウスモデルの特徴です。

次世代型マウスモデル



ヒト細胞による異種移植反応が起こりにくく
ヒトのがんと免疫の反応をより正確に評価できる

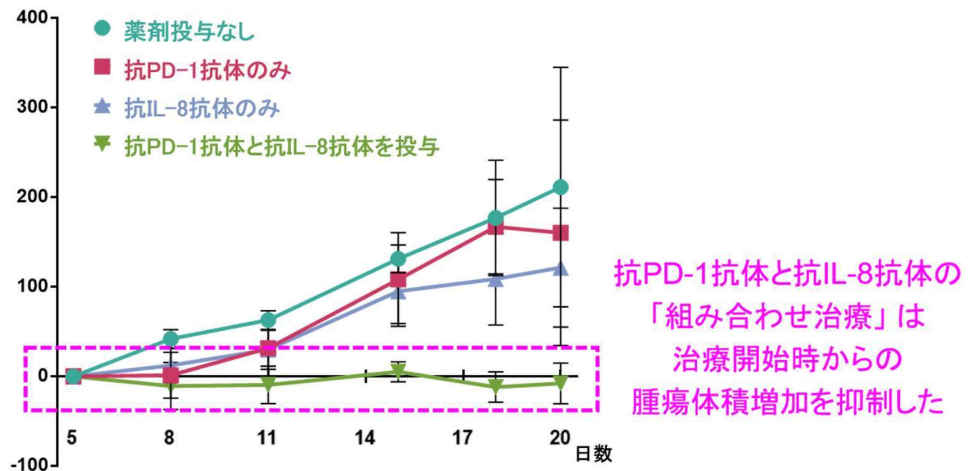
このモデルでは、移植したヒトの免疫細胞がマウスに生着し、さらにはがん組織の中へ入り込むことが確認できました。がんの中に入り込んだT細胞は、がん免疫反応に関わる分子(PD-1 や CD69)を発現し、免疫療法の薬剤である抗 PD-1 抗体で治療すると、がん細胞を攻撃する「CD8 陽性 T 細胞」が反応して増殖することが確認されました。これらの結果から、次世代型マウスモデルは「ヒトのがんと免疫細胞の反応を、マウスの体内で評価できる」ということが分かりました。

4. IL-8 阻害と PD-1 阻害の併用療法の検証

骨髄由来抑制細胞(MDSC)は、がんを攻撃する免疫細胞の働きを抑え、がんが免疫から逃れるのを助ける「悪い免疫細胞」です。インターロイキン-8(IL-8)は、この MDSC をがん組織に呼び寄せる働きを持つことが知られています。そこで本研究では、免疫治療薬である抗 PD-1 抗体に加えて、この作用を打ち消す抗 IL-8 抗体を投与することで、免疫療法の効果を高めることができるかどうかについて、次世代型マウスモデルで検証しました。

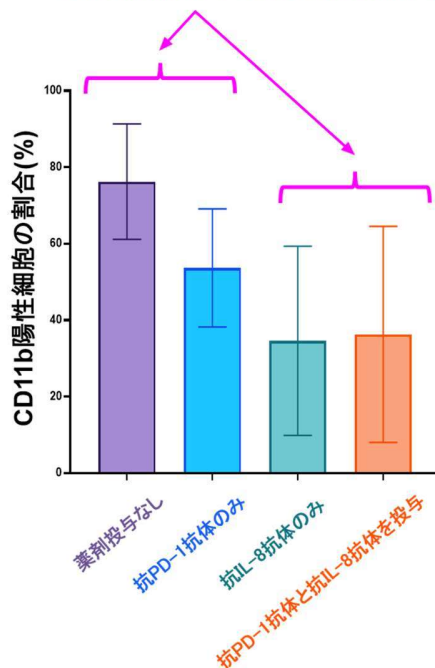
次世代型マウスを、「薬剤治療しないグループ」、「抗 PD-1 抗体だけで治療するグループ」、「抗 IL-8 抗体だけで治療するグループ」、「抗 PD-1 抗体と抗 IL-8 抗体を組み合わせるグループ」に分け、腫瘍の大きさを定期的に測定しました。腫瘍サイズの変化率を評価した結果、抗 PD-1 抗体と抗 IL-8 抗体の組み合わせ治療を行ったグループでは、他のグループと比較してがんの増殖を抑えることが分かりました。

がん病変の大きさの変化の割合(%)



さらに、治療後のがん組織を詳しく調べたところ、抗 IL-8 抗体を投与した 2 つのグループでは、がん組織の中にある骨髄系細胞の割合が少なくなっていました。骨髄系細胞は MDSC を含む免疫細胞集団であり、がん組織の中でがんを助ける細胞を含んでいます。

抗IL-8抗体を投与したグループで、がん組織の中の、がんを助ける免疫細胞が減少

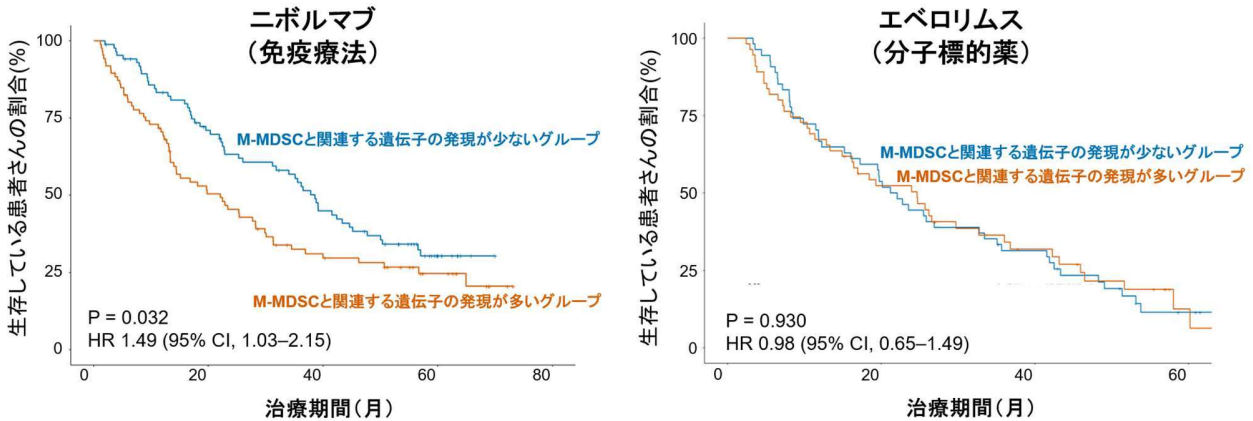


5. 外部臨床試験データによる検証

最後に、M-MDSC が実際に患者さんの治療成績と関係しているかを確かめるため、腎臓がん患者さんを対象とした CheckMate 025 試験という国際臨床研究のデータを解析しました。この研究には、抗 PD-1 抗体・ニボルマブで治療された患者さんと、別の種類の薬であるエベロリムス(分子標的治療薬)で治療された患者さん

のデータが含まれています。私たちは、M-MDSC の多さを反映していると考えられる 12 個の遺伝子に着目し、それらの遺伝子発現量から点数を計算しました。

その結果、ニボルマブ治療を受けた患者さんでは、この点数が高いほど全生存期間が短いことが分かりました。一方で、エベロリムスで治療した患者さんでは、このような関係はみられませんでした。この結果は、M-MDSC の多さが、治療効果を予測する手がかりになる可能性があるとともに、免疫療法が効きにくいことと関係している可能性を示しています。



ニボルマブで治療した患者さんでは、M-MDSCと関連する遺伝子の発現が多い方が生存期間が短い

本研究の意義と今後の展開

本研究は、腎臓がんにおいて免疫療法が効きにくくなる背景に、M-MDSC という、がんを助ける「悪い免疫細胞」が関わっている可能性を示しました。また、IL-8 の働きを抑えることで、抗 PD-1 抗体による免疫療法の効果を高められる可能性を、次世代型のマウスモデルを用いて示しました。

このモデルを用いることで、これまで動物モデルでは評価が難しかった、「ヒトのがんとヒトの免疫細胞がどのように反応するか」を、マウスの体内でより詳細に調べることが可能となりました。次世代型マウスモデルを利用することで、免疫療法が効きにくくなる仕組みを調べたり、新たな治療方法を検証したりするための研究基盤となることが期待されます。今後は、より多くの患者さんの検体を用いた検証や、M-MDSC がどのように免疫療法の効果を弱めるのかについてのメカニズム、そして IL-8 や MDSC を標的とした治療方法が腎臓がんの新しい治療戦略につながるかどうかについて、さらに詳しく調べていく必要があります。

なお本研究結果は、実際の医療現場で直ちに利用できることを示したのではなく、将来の応用に向けた基礎的な段階の研究です。すなわち、抗 IL-8 抗体と抗 PD-1 抗体を使った治療方法が、有効な治療法として証明されたことを示すものではありません。実際に患者さんへの治療として用いるためには、安全性や有効性を検証する、さらなる研究が必要です。

原論文

論文タイトル: IL-8 Blockade Enhances Anti-PD-1 Therapeutic Activity in Renal Cell Carcinoma in a Next-Generation Patient-Derived Xenograft Model

著者: 蘇武竜太、小林由佳、嘉島相輝、井上高光、住吉崇幸、浜名 洋、武田将司、廣嶋優子、関 信輔、藤山信弘、増田 喬子、船越佑大、岡田脩平、大久保圭祐、高橋修平、関根悠哉、佐藤博美、小林瑞貴、山本竜平、奈良健平、齋藤 満、成田伸太郎、南條 博、岸 裕幸、渡邊 武、河本 宏、赤松秀輔、小林 恭、羽瀧友則

掲載誌: iScience, 29 (7), 116386

公開日: 2026 年 6 月 16 日 (日本時間)

DOI: 10.1016/j.isci.2026.116386

研究支援

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、公益財団法人等による研究助成、日本泌尿器科学会研究助成、京都大学医生物学研究所共同利用・共同研究拠点事業、および秋田大学大学院医学系研究科長による先端研究助成等の支援を受けて実施されました。

【お問合せ先】

秋田大学大学院医学系研究科
医学専攻 腎泌尿器科学講座

嘉島 相輝

E-mail : kashima@med.akita-u.ac.jp

TEL : 018-884-6156