



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110945361 A

(43)申请公布日 2020.03.31

(21)申请号 201880038920.9

金井好克

(22)申请日 2018.11.07

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

(30)优先权数据

责任公司 11219

2017-214936 2017.11.07 JP

代理人 鲁雯雯 金龙河

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2019.12.11

G01N 33/68(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

G01N 33/48(2006.01)

PCT/JP2018/041380 2018.11.07

G01N 33/53(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

G01N 33/574(2006.01)

W02019/093383 JA 2019.05.16

G07K 16/28(2006.01)

(71)申请人 J制药股份有限公司

地址 日本神奈川县

申请人 国立大学法人群馬大学

国立大学法人大阪大学

权利要求书2页 说明书13页

(72)发明人 远藤仁 石原豪史 解良恭一

序列表3页 附图14页

(54)发明名称

抗PD-1/PD-L1抗体疗法显效性的预测和提
高方法以及评价癌症恶性程度的方法

(57)摘要

本发明的目的在于提供基于新的生物标志物的、预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法和评价癌症的恶性程度的方法。本发明的预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的方法具备：测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平的步骤；和基于LAT1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的步骤。评价受试者的癌症的恶性程度的方法具备：利用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体对采自受试者的癌组织的试样进行染色的步骤；和基于LAT1阳性且PD-L1阳性的部位的有无来评价受试者的癌症的恶性程度的步骤。

1. 一种预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的方法,其具备:
测定采自所述受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平的步骤;和
基于所述LAT1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对所述受试者的显效性的步骤。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,还具备测定采自所述受试者的癌组织的试样的PD-L1的表达水平的步骤,
在预测所述抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对所述受试者的显效性的步骤中,基于所述LAT1和PD-L1的表达水平来进行预测。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗。
4. 根据权利要求1~3中任一项所述的方法,其中,所述癌症为肺癌。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述肺癌为非小细胞肺癌。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中,所述非小细胞肺癌为肺腺癌。
7. 根据权利要求1~6中任一项所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行所述表达水平的测定。
8. 根据权利要求1~6中任一项所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行所述LAT1的表达水平的测定,所述免疫组织化学包括对由所述试样制备的单个切片进行单染色。
9. 根据权利要求2~6中任一项所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行所述LAT1的表达水平的测定和所述PD-L1的表达水平的测定,所述免疫组织化学包括对由所述试样制备的各连续切片进行单染色。
10. 根据权利要求2~6中任一项所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行所述LAT1的表达水平的测定和所述PD-L1的表达水平的测定,所述免疫组织化学包括对由所述试样制备的单个切片进行双重染色。
11. 一种评价受试者的癌症的恶性程度的方法,其具备:
利用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体对采自所述受试者的癌组织的试样进行染色的步骤;
和
基于LAT1阳性且PD-L1阳性的部位的有无来评价所述受试者的癌症的恶性程度的步骤。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述癌症为肺癌、大肠癌、胰腺癌或胆道癌。
13. 根据权利要求11或12所述的方法,其中,所述染色步骤包括对由所述试样制备的各连续切片进行单染色。
14. 根据权利要求11或12所述的方法,其中,所述染色步骤包括对由所述试样制备的单个切片进行双重染色。
15. 一种与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体同时或分开给药的、O-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐,其特征在于,与所述抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体组合给药。
16. 一种抗癌剂,其包含抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体与O-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐的组合。
17. 一种用于治疗癌症的药物组合物,其包含抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以及O-(5-氨

基-2-苯基苯并噁唑-7-基) 甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐。

抗PD-1/PD-L1抗体疗法显效性的预测和提高方法以及评价癌症恶性程度的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法、评价癌症的恶性程度的方法和提高抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法。

背景技术

[0002] 作为免疫检查点抑制药,开发出以PD-1(Programmed cell death 1,程序性细胞死亡1)/PD-L1(Programmed cell death ligand-1,程序性细胞死亡配体-1)为靶的药剂。例如,作为抗PD-1单克隆抗体,开发出纳武单抗和派姆单抗,作为抗PD-L1单克隆抗体,开发出阿特珠单抗、阿维鲁单抗和度伐单抗。另外,作为预测抗PD-1抗体疗法的显效性的方法,开发出调查患者的癌细胞中的PD-L1表达的方法。

[0003] PD-L1的表达在多种癌症(肾癌、食道癌、胃癌、尿路上皮癌、胰腺癌、黑素瘤等)中观察到与预后的逆相关(非专利文献1)。但是,近年的抗PD-1单克隆抗体药物或抗PD-L1单克隆抗体药物的显效率与患者的癌组织的PD-L1蛋白的表达强度的相关并不明显,是很难说PD-L1 的表达强度的测定发挥出作为所谓的伴随诊断的作用这样的状况。

[0004] 在癌组织中表达的LAT1(L-type amino acid transporter 1,L型氨基酸转运蛋白1)为癌胚蛋白之一,在恶性程度(致死率)高的癌组织中的表达水平高。在多种癌症(肺癌、非专利文献2;胃癌、非专利文献3;胰腺癌、非专利文献4;胆道癌、非专利文献5;子宫内膜癌、非专利文献6;前列腺癌、非专利文献7;大肠癌、乳腺癌、头颈部癌、生殖器癌和软组织癌、非专利文献8)中被报道过该LAT1的表达强度与患者的致死率之间的高相关性。

[0005] 现有技术文献

[0006] 非专利文献

[0007] 非专利文献1:本庶等、“基于抗PD-1抗体的癌症治疗的基础与临床应用(抗PD-1抗体によるがん治療の基礎と臨床応用)”、2013台日科学技术论坛、转化医疗与生物产业的发展、2013年9月23日; http://www.tnst.org.tw/ezcatfiles/cust/img/img/20130923_jp11.pdf

[0008] 非专利文献2:Kaira et al.,“Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 expression in resectable stage I-III nonsmall cell lung cancer.”,Br J Cancer.98(4):742-8,2008.

[0009] 非专利文献3:Ichinoe et al.,“High expression of L-type amino-acid transporter 1(LAT1)in gastric carcinomas:Comparison with non-cancerous lesions.”,Pathol Int.61(5):281-9,2011.

[0010] 非专利文献4:Yanagisawa et al.“High expression of L-type amino acid transporter 1(LAT1)predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinomas.”,J Clin Pathol.65(11):1019-23,2012.

[0011] 非专利文献5:Yanagisawa et al,“High expression of L-type amino acid

transporter 1 (LAT1) as a prognostic marker in bile duct adenocarcinomas.”, Cancer Med. 3 (5) : 1246-55, 2014.

[0012] 非专利文献6: Watanabe et al., “L-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression increases in well-differentiated but decreases in poorly differentiated endometrial endometrioid adenocarcinoma, and shows an inverse correlation with p53 expression.”, Int J Gynecol Cancer. 24 (4) : 659-63, 2014.

[0013] 非专利文献7: Sakata et al., “L-type amino-acid transporter 1 as a novel biomarker for high-grade malignancy in prostate cancer.”, Pathol Int. 59 (1) : 7-18, 2009.

[0014] 非专利文献8: Kaira K et al., “L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression in primary and metastatic sites of human neoplasms.”, Cancer Sci. 99 (12) : 2380-6, 2008.

发明内容

[0015] 发明所要解决的问题

[0016] 在构成癌组织的癌细胞的细胞膜上存在PD-L1和LAT1。它们分别暗示了与癌症的恶性程度的关联性,但关于这两种癌症特异性蛋白是否相互具有关联性这一点,尚无明确的报道。

[0017] 本发明所要解决的课题之一在于,提供可以用于预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的新的生物标志物。另外,本发明所要解决的另一课题在于,阐明PD-L1与LAT1的关联性。

[0018] 构成某种特定的癌(肺癌、胃癌、大肠癌等)组织的大部分癌细胞并不一致,并非全部一样。罹患疾病名称相同的癌症的患者每个人的状况都是完全不同的,因此,抗癌疗法以个体化医疗为原则。本发明人认为,通过引入2个癌症标志物PD-L1和LAT1,可以将大部分的不同患者的癌组织大致分为几个亚型,并尝试实际进行分类。其结果是,如表1所总结的那样,可以将癌组织分为PD-L1的表达水平高的癌组织(P-优势型)、LAT1的表达水平高的癌(L-优势型)、以及包含表达PD-L1和LAT1这两者的细胞且PD-L1和LAT1的表达水平高的癌(PL-共存型)这3型。

[0019] [表1]

[0020]		LAT1 表达	PD-L1 表达	同一细胞中的 PD-L1 & LAT1 表达	图
	P-优势型	低	高	无	图 1
	L-优势型	高	无~低	无	图 2
	PL-共存型	高	高	有	图 3

[0021] 用于解决问题的方法

[0022] 本发明人发现, LAT1为癌症的新的生物标志物,从而完成了本发明。即,本发明提供一种预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的方法,其具备:测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1 的表达水平的步骤;和基于LAT1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的步骤。

[0023] 在上述方法中,可以由LAT1的表达水平和PD-L1的表达水平的组合预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性。即,在上述方法中,可以进一步实施测定采自受试者的癌组织的试样的PD-L1的表达水平的步骤,另外,在预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的步骤中,可以基于LAT1和PD-L1的表达水平来进行预测。

[0024] 在上述方法中,抗PD-1抗体可以是纳武单抗。

[0025] 在上述方法中,癌症可以是肺癌,可以是非小细胞肺癌,可以是肺腺癌。

[0026] 在上述方法中,在测定LAT1和PD-L1的表达水平时,可以使用免疫组织化学。

[0027] 在上述方法中,免疫组织化学可以在各种条件下实施。表2示出免疫组织化学的各种条件的例子。在仅对LAT1进行染色的免疫组织化学中,可以使用抗LAT1抗体对单个切片进行单染色。在仅对PD-L1进行染色的免疫组织化学中,可以使用抗PD-L1抗体对单个切片进行单染色。在对PD-L1和LAT1这两者进行染色的免疫组织化学中,可以准备两个连续切片,使用抗PD-L1抗体对一个切片进行单染色,使用抗LAT1抗体对另一个切片进行单染色。或者,在对PD-L1和LAT1这两者进行染色的免疫组织化学中,也可以使用抗PD-L1抗体和抗LAT1抗体对单个切片进行双重染色。在单染色的情况下,可以将PD-L1和LAT1染色为相同颜色、例如褐色(DAB色素)。在双重染色的情况下,可以将不同癌症标志物使用不同颜色、例如绿色和红色的色素进行染色。判定的精度根据条件而不同。需要说明的是,还可以在免疫组织化学之前利用通常用于病理组织的苏木精-曙红染色对细胞的形态进行观察。

[0028] [表2]

染色对象	试样	染色方法	精度	图
LAT1	单个切片	单染色	低	—
PD-L1	单个切片	单染色	低	图4
PD-L1&LAT1	连续两个切片	单染色	中	图5
PD-L1&LAT1	单个切片	双重染色	高	图6和图7

[0030] 即,免疫组织化学可以包括对由采自受试者的癌组织的试样制备的单个切片进行单染色,可以包括对由采自受试者的癌组织的试样制备的各连续切片进行单染色,可以包括对由采自受试者的癌组织的试样制备的单个切片进行双重染色。

[0031] 另外,本发明人发现,PL-共存型的癌症患者预后不良。即,本发明还提供评价受试者的癌症的恶性程度的方法。所述方法具备:利用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体对采自受试者的癌组织的试样进行染色的步骤;和基于LAT1阳性且PD-L1阳性的部位的有无来评价受试者的癌症的恶性程度的步骤。癌症可以是肺癌、大肠癌、胰腺癌或胆道癌。染色步骤可以包括对由采自受试者的癌组织的试样制备的各连续切片进行单染色,可以包括对由采自受试者的癌组织的试样制备的单个切片进行双重染色。

[0032] 进一步地,本发明还提供以下所示的、治疗癌症的方法和提高抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法。

[0033] [1]一种治疗癌症的方法,其具备:测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1和PD-L1的表达水平的步骤;基于上述LAT1和PD-L1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对上述受试者的显效性的步骤;和对被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性高的上述受试者给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的步骤。

[0034] [2]根据[1]所述的方法,其中,在对被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显

示治疗效果的可能性高的上述受试者给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的步骤中,给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以及 LAT1抑制药。

[0035] [3]一种治疗癌症的方法,其具备:测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平的步骤;基于上述LAT1的表达水平来预测抗 PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对上述受试者的显效性的步骤;和对被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性低的上述受试者给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以及LAT1抑制药的步骤。

[0036] [4]根据[1]~[3]中任一项所述的方法,其中,上述抗PD-1抗体为纳武单抗。

[0037] [5]根据[1]~[4]中任一项所述的方法,其中,上述癌症为肺癌。

[0038] [6]根据[5]所述的方法,其中,上述肺癌为非小细胞肺癌。

[0039] [7]根据[6]所述的方法,其中,上述非小细胞肺癌为肺腺癌。

[0040] [8]根据[1]~[7]中任一项所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行上述表达水平的测定。

[0041] [9]根据[1]~[7]中任一项所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行上述LAT1的表达水平的测定,上述免疫组织化学包括对由上述试样制备的单个切片进行单染色。

[0042] [10]根据[1]所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行上述LAT1 的表达水平的测定和上述PD-L1的表达水平的测定,上述免疫组织化学包括对由上述试样制备的各连续切片进行单染色。

[0043] [11]根据[1]所述的方法,其中,通过免疫组织化学进行上述LAT1 的表达水平的测定和上述PD-L1的表达水平的测定,上述免疫组织化学包括对由上述试样制备的单个切片进行双重染色。

[0044] [12]一种提高抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法,其具备对受试者给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以及LAT1抑制药的步骤。

[0045] [13]根据[12]所述的方法,其中,上述受试者为基于采自上述受试者的癌组织的试样的LAT1和PD-L1的表达水平而被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性高的受试者。

[0046] [14]根据[12]所述的方法,其中,上述受试者为基于采自上述受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平而被预测为抗PD-1抗体或抗 PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性低的受试者。

[0047] 进一步地,本发明还提供以下所示的抗癌化合物及其应用、抗癌剂、试剂盒以及药物组合物。

[0048] [15]一种与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体同时或分开给药的、0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐,其特征在于,与上述抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体组合给药。

[0049] [16]一种抗癌剂,其包含抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体与0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐的组合。

[0050] [17]一种用于治疗癌症的试剂盒,其包含抗PD-1抗体或抗PD-L1 抗体与0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐的组合。

[0051] [18]一种用于治疗癌症的药物组合物,其包含抗PD-1抗体或抗 PD-L1抗体与0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐。

[0052] [19]一种与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体同时或分开给药的、在癌症的治疗中使用的0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐,其特征在于,与上述抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体组合给药。

[0053] [20]0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸或其药理学上可接受的盐在制造与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体同时或分开给药的药物中的应用,其特征在于,与上述抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体组合给药。

[0054] 发明效果

[0055] 根据本发明,能够预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性、评价癌症的恶性程度、或者提高抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性。

附图说明

[0056] 图1是示出根据表1所示的癌组织的分型而被分类为P-优势型的PD-L1的表达水平高的癌症的例子的图。

[0057] 图2是示出根据表1所示的癌组织的分型而被分类为L-优势型的LAT1的表达水平高的癌症的例子的图。

[0058] 图3是示出根据表1所示的癌组织的分型而被分类为PL-共存型的、包含表达PD-L1和LAT1这两者的细胞且PD-L1和LAT1的表达水平高的癌症的例子的图。

[0059] 图4是示出大肠癌组织的染色结果的一例的图。

[0060] 图5是示出使用三阴性乳腺癌的连续切片的染色结果的一例的图。

[0061] 图6是示出胰腺癌组织的染色结果的一例的图。

[0062] 图7是示出胰腺癌组织的染色结果的另一例的图。

[0063] 图8是示出给药纳武单抗后的肺癌病例中的PD-L1和LAT1表达的免疫组织学病理图像的一例的图。

[0064] 图9是示出给药纳武单抗后的肺癌病例中的PD-L1和LAT1表达的免疫组织学病理图像的另一例的图。

[0065] 图10是示出给药纳武单抗后的肺癌病例中的PD-L1和LAT1表达的免疫组织学病理图像的又一例的图。

[0066] 图11是示出按照PD-L1表达水平的LAT1表达(全部病例)的图。上方表示PD-L1高表达组,下方表示PD-L1低表达组。

[0067] 图12是示出按照LAT1表达水平的PD-L1表达(全部病例)的图。上方表示LAT1高表达组,下方表示LAT1低表达组。

[0068] 图13是示出按照PD-L1表达水平的纳武单抗的治疗效果(全部病例)的图。上方表示PD-L1高表达组,下方表示PD-L1低表达组。

[0069] 图14是示出按照LAT1表达水平的纳武单抗的治疗效果(全部病例)的图。上方表示LAT1高表达组,下方表示LAT1低表达组。

[0070] 图15是示出纳武单抗显效例和恶化例中的LAT1表达的比例的图。上方表示显效组,下方表示恶化组。

[0071] 图16是示出抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和LAT1抑制药的作用机制的概念图。

具体实施方式

[0072] 抗PD-1抗体疗法和抗PD-L1抗体疗法是对患者分别给药抗PD-1 抗体和抗PD-L1抗体的癌症的治疗方法。作为抗PD-1抗体,可列举例如纳武单抗和派姆单抗等人型抗人PD-1单克隆抗体。作为抗PD-L1 抗体,可列举例如阿特珠单抗、阿维鲁单抗和度伐单抗等人型抗人 PD-L1单克隆抗体。

[0073] 从医疗经济性的观点和患者的QOL (Quality Of Life,生活质量)的观点出发,在给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体之前分别预测抗PD-1 抗体或抗PD-L1抗体是否会显效这一点很重要。本发明的一个实施方式的、预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法中,测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平,基于LAT1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性。本发明的另一实施方式的、预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法中,测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1和PD-L1的表达水平,基于LAT1和PD-L1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1 抗体疗法对受试者的显效性。通过使用LAT1和PD-L1这两者作为生物标志物,与单独使用LAT1或单独使用PD-L1作为生物标志物时相比,能够更正确地预测显效性。

[0074] 测定采自受试者的癌组织的试样中的LAT1和PD-L1的表达水平的方法没有特别限定,可列举例如免疫组织化学、ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay,酶联免疫吸附分析)等公知方法。

[0075] 基于LAT1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性。作为显效性预测的基准,可设定为例如:(a)在LAT1 低表达的受试者中显示治疗效果的可能性高;(b)在LAT1高表达的受试者中显示治疗效果的可能性低。LAT1表达的高低依赖于测定方法,例如,在免疫组织化学的情况下,可以将LAT1阳性细胞相对于试样中的全部细胞小于25%的情况定义为LAT1低表达,将LAT1阳性细胞相对于试样中的全部细胞为25%以上的情况定义为LAT1高表达。

[0076] 另外,还可以基于LAT1和PD-L1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性。作为显效性预测的基准,可设定为例如:(c)在LAT1低表达且PD-L1高表达的受试者中显示治疗效果的可能性高;(d)在LAT1高表达且PD-L1低表达的受试者中显示治疗效果的可能性低。PD-L1表达的高低依赖于测定方法,例如,在免疫组织化学的情况下,可以将PD-L1阳性细胞相对于试样中的全部细胞小于10%的情况定义为PD-L1低表达,将PD-L1阳性细胞相对于试样中的全部细胞为10%以上的情况定义为PD-L1高表达。

[0077] 成为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性预测的对象的癌症没有特别限定,例如,可以以肺癌、特别是非小细胞肺癌和肺腺癌为对象。

[0078] 在一个实施方式中,本发明还提供治疗癌症的方法。在所述方法中,可以基于利用预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的上述方法得到的结果来进行抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法。具体而言,本发明的一个实施方式的治疗癌症的方法具备:测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1和PD-L1的表达水平的步骤;基于LAT1和PD-L1 的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的步骤;和对被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性高的受试者分别给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的步骤。预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法的细节如上所述。给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的方法没有特别限定,例如,可以通过静脉注射给药抗PD-1抗体或

抗PD-L1抗体。

[0079] 对于上述患者,可以将LAT1抑制药与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体组合给药。抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体与LAT1抑制药可以同时或分开给药。LAT1抑制药没有特别限定,可以是例如O-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸。给药LAT1抑制药的方法没有特别限定,例如,可以通过静脉注射给药LAT1抑制药。根据本发明人的新发现,PD-L1与LAT1相互关联,令人惊讶的是,若LAT1的表达或活性降低,则PD-L1的表达升高。因此,通过利用LAT1抑制药使患者的癌细胞中的LAT1的表达水平或活性降低,可以使患者的癌细胞中的PD-L1表达水平升高。一般认为,PD-L1的表达水平越高则抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的治疗效果越提高,因此,通过将LAT1抑制药与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体组合给药,可以得到比单独给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体时更显著的抗癌效果。

[0080] 另外,本发明的另一实施方式的治疗癌症的方法具备:测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平的步骤;基于上述LAT1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对上述受试者的显效性的步骤;和对被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性低的上述受试者分别给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以及LAT1抑制药的步骤。抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体与LAT1抑制药可以同时或分开给药。可以预测的是,即使在LAT1的表达水平高的患者(L-优势型或PL-共存型的患者)中单独给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体,其显效性也低。但是,如上所述,LAT1抑制药不仅可以使患者中的LAT1的表达水平或活性降低,而且可以使PD-L1表达水平升高,因此,通过将抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体与LAT1抑制药组合使用,即使在LAT1的表达水平原本高的L-优势型或PL-共存型的患者中,也可以得到与LAT1的表达水平低且PD-L1的表达水平高的P-优势型中所得到的抗癌效果同等程度的抗癌效果。

[0081] 从同样的观点出发,本发明的一个实施方式可以说提供一种提高抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法,其包括:将抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法与LAT1抑制药组合使用。所述方法具备对受试者给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以及LAT1抑制药的步骤。上述受试者可以是基于采自上述受试者的癌组织的试样的LAT1和PD-L1的表达水平而被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性高的受试者,也可以是基于采自上述受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平而被预测为抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法显示治疗效果的可能性低的受试者。

[0082] 图16示出抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和LAT1抑制药的作用机制。图16的(A)示出未进行抗癌疗法时的、患者中的T细胞和癌细胞。在不存在抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体时,处于T细胞的PD-1与癌细胞的PD-L1可以结合的状态。通过对患者给药抗PD-1抗体,如图16的(B)-1所示,PD-1与PD-L1的结合受到抑制。由此,吞噬细胞变得能够识别PD-L1,因此发挥抗癌效果。另一方面,通过对患者给药抗PD-L1抗体,如图16的(B)-2所示,癌细胞的PD-L1与抗PD-L1抗体结合。由此,吞噬细胞变得能够正确识别PD-L1,因此发挥抗癌效果。通过对患者给药抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的基础上还给药LAT1抑制药,如图16的(C)-1和(C)-2所示,LAT1抑制药抑制LAT1的功能,因此,向癌细胞内的氨基酸供给减少,癌细胞的凋亡增加。不仅如此,LAT1抑制药还使PD-L1的表达水平升高,因此更多的吞噬细胞能够识别PD-L1,因此,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的显效性提高。因此推测,可以得到更显著的抗癌效果。

[0083] 本发明的一个实施方式的、评价受试者的癌症的恶性程度的方法具备:利用抗

LAT1抗体和抗PD-L1抗体对采自受试者的癌组织的试样进行染色的步骤;和基于LAT1阳性且PD-L1阳性的部位的有无来评价受试者的癌症的恶性程度的步骤。利用抗LAT1抗体和抗PD-L1 抗体进行的染色可以通过免疫组织化学进行。

[0084] 本发明人发现如下见解:在恶性程度高的癌组织中,具有存在 LAT1阳性且PD-L1阳性的部位的倾向,在恶性程度低的癌组织中,具有不存在LAT1阳性且PD-L1阳性的部位的倾向。因此,可以基于LAT1 阳性且PD-L1阳性的部位的有无来评价癌症的恶性程度。

[0085] 可以基于恶性程度的评价来确定针对受试者的治疗方针。

[0086] 成为恶性程度的评价的对象癌症没有特别限定,例如,可以以肺癌、大肠癌、胰腺癌和胆道癌为对象。

[0087] [实施例]

[0088] (染色例1)

[0089] 从3位癌症患者采集癌组织,使用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体对单个切片进行双重染色,将所得结果示于图1~图3。

[0090] 图1是肺癌组织的染色结果的一例(倍率400倍)。上段左侧示出利用绿色的色素将LAT1染色时的照片,上段右侧示出利用红色的色素将 PD-L1染色时的照片,下段示出将两者叠加后的照片。在该肺癌组织中,PD-L1的染色占优势。

[0091] 图2是乳腺癌组织的染色结果的一例(倍率400倍)。上段左侧示出利用绿色的色素将LAT1染色时的照片,上段右侧示出利用红色的色素将PD-L1染色时的照片,下段示出将两者叠加后的照片。在该乳腺癌组织中,LAT1的染色占优势。

[0092] 图3是肺癌组织的染色结果的另一例(倍率400倍)。上段左侧示出利用绿色的色素将LAT1染色时的照片,上段右侧示出利用红色的色素将PD-L1染色时的照片,下段示出将两者叠加后的照片。在下段中的由框线包围的部分确认到黄色的染色像。黄色的染色像是红色的染色像与绿色的染色像叠加后的结果,意味着在被染成黄色的部分存在 PD-L1和LAT1这两者。即,该肺癌组织是包含表达LAT1和PD-L1 这两者的细胞的、PL-共存型的癌组织的一例。

[0093] (染色例2)

[0094] 从大肠癌患者采集癌组织,使用苏木精-曙红(HE)和抗体(抗LAT1、抗PD-1和抗PD-L1)对单个切片进行染色。将结果示于图4(倍率200 倍)。HE将切片染色为紫色,抗体将切片染色为褐色。上段左侧是HE 染色像。上段右侧是利用抗LAT1抗体得到的染色像。下段左侧是利用抗PD-1抗体得到的染色像。下段右侧是利用抗PD-L1抗体得到的染色像。在该大肠癌组织中,LAT1为强阳性。

[0095] (染色例3)

[0096] 从三阴性乳腺癌患者采集癌组织,使用HE和抗体(抗LAT1、抗 PD-1和抗PD-L1)对连续切片进行染色。将结果示于图5(倍率400倍)。上段左侧是HE染色像。上段右侧是利用抗LAT1抗体得到的染色像。下段左侧是利用抗PD-1抗体得到的染色像。下段右侧是利用抗PD-L1 抗体得到的染色像。在该乳腺癌组织中,PD-L1为阳性。

[0097] (染色例4)

[0098] 从胰腺癌患者采集癌组织,使用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体对单个切片进行双重染色。将结果示于图6(倍率400倍)。上段左侧示出利用绿色的色素将LAT1染色时的照片,上

段右侧示出利用红色的色素将PD-L1染色时的照片,下段示出将两者叠加后的照片。在下段的照片中,未确认到表示PL-共存型的癌组织的黄色。

[0099] 图7示出另一胰腺癌患者的癌组织的结果。上段左侧示出利用绿色的色素将LAT1染色时的照片,上段右侧示出利用红色的色素将PD-L1染色时的照片,下段示出将两者叠加后的照片。在下段的照片中,清晰地确认到表示PL-共存型的癌组织的黄色的阳性所见(箭头的部分)。

[0100] (试验例1) 纳武单抗在非小细胞性肺癌中的显效性的预测(1)

[0101] 在以下的试验例1~3中,对基于LAT1的表达水平、或者LAT1 的表达水平与PD-L1 的表达水平的组合的、纳武单抗的显效性的预测进行了研究。从引入本试验中的、21位第一次化疗无效的复发进展非小细胞肺癌患者(分期III/IV)采集癌组织,通过使用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体的免疫组织化学调查LAT1和PD-L1的表达。将PD-L1 和LAT1表达的高表达和低表达的判定基准示于表3和表4。将PD-L1 和LAT1均使肿瘤的细胞膜被染色时判定为阳性,将具有10%以上的PD-L1阳性细胞的肿瘤定义为PD-L1高表达,将具有25%以上的LAT1阳性细胞的肿瘤定义为LAT1高表达。

[0102] [表3]

[0103]	PD-L1	评分	PD-L1 表达细胞的比例
	低表达	1	<1%
		2	1-5%
		3	5-10%
	高表达	4	10-25%
		5	25-50%
		6	>50%

[0104] [表4]

[0105]	LAT1	评分	LAT1 表达细胞的比例
	低表达	1	<10%
		2	10-25%
	高表达	3	25-50%
		4	>50%

[0106] 将21位非小细胞肺癌患者(分期III/IV)的患者背景示于表5。

[0107] [表5]

临床病理学因子		全部病例(n=21)	LAT1 表达		
			高表达(n=9)	低表达(n=12)	p 值
年龄	未满 65 岁/65 岁以上	9/12	5/4	4/8	0.396
性别	男/女	16/5	6/3	10/2	0.611
PS、ECOG	0/1 或 2	5/16	4/5	1/11	0.119
组织型	腺癌/鳞状上皮癌	17/4	8/1	9/3	0.603
PD-L1 表达	高表达/低表达	8/13	1/8	7/5	0.066
PS、ECOG 表示由美国东部癌症治疗共同研究小组提出的功能状态。					
p 值表示与各临床病理学因子有关的 LAT1 表达的高低所引起的差异。					

[0108]

[0109] 然后,对患者给药纳武单抗,调查纳武单抗的显效性。纳武单抗的治疗效果利用基于RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,实体瘤的疗效评价标准)的CT(Computed Tomography,计算机断层扫描)来判定。关于显效率,利用CT测量肿瘤的大小,按照分类为显效、恶化或稳定中的任一种的国际判断基准进行评价。显效是指在给药药剂后肿瘤的长径观察到30%以上的缩小的情况。恶化是指在药剂给药后肿瘤的长径观察到20%以上的增大的情况。稳定是指肿瘤的缩小不足以分类为显效、且与治疗开始后的最小的最长径之和相比肿瘤的增大不足以分类为恶化的情况。

[0110] 图8~图10示出几个病例中的LAT1和PD-L1表达的免疫组织学病理图像。

[0111] 图8是示出纳武单抗治疗显效、得到10个月以上的无恶化生存期的患者的治疗前的癌组织的染色结果的图(倍率200倍)。左侧示出利用PD-L1抗体得到的染色像,右侧示出利用LAT1抗体得到的染色像。PD-L1为高表达,与此相对地,LAT1为低表达。

[0112] 图9是示出在纳武单抗治疗中恶化的患者的治疗前的癌组织的染色结果的图(倍率200倍)。左侧示出利用PD-L1抗体得到的染色像,右侧示出利用LAT1抗体得到的染色像。LAT1为高表达,与此相对地,PD-L1为低表达。

[0113] 图10是示出在纳武单抗治疗中恶化的患者的治疗前的癌组织的染色结果的图(倍率200倍)。左侧示出利用PD-L1抗体得到的染色像,右侧示出利用LAT1抗体得到的染色像。PD-L1和LAT1的表达均为高表达。

[0114] 图8~图10的结果暗示了:在PD-L1为高表达且LAT1为低表达的患者(P-优势型的患者)中,纳武单抗治疗的显效性变高,在PD-L1为低表达且LAT1为高表达的患者(L-优势型的患者)以及PD-L1和LAT1这两者为高表达的患者(PL-共存型的患者)中,单独使用纳武单抗的治疗不显效、或者显效性降低。

[0115] 将21位患者的癌组织试样中的2个癌症标志物的表达水平结果示于图11和图12。PD-L1的高表达组为21例中的8例(图11上方),低表达组为13例(图11下方)。在PD-L1的高表达组中,LAT1的高表达组为1例,低表达组为7例,该差异在统计学上显著($p=0.010$)。在PD-L1的低表达组中,LAT1的高表达组为8例,低表达组为5例,未观察到统计学上的显著性差异($p=0.433$)。

[0116] LAT1的高表达组为21例中的9例(图12上方),低表达组为12例(图12下方)。在LAT1的高表达组中,PD-L1的高表达组为1例,低表达组为8例,该差异在统计学上显著($p=0.003$)。在LAT1的低表达组中,PD-L1的高表达组为7例,低表达组为5例,未观察到统计学上的显著性差异($p=0.684$)。

[0117] 根据以上的结果,在非小细胞性肺癌患者的癌组织中的LAT1和PD-L1表达之间观察到负相关。

[0118] 如表5的组织型这一行所示,在非小细胞性肺癌的全部病例21例中,17例为肺腺癌,4例为鳞状上皮癌。对该肺腺癌17例进行分析,PD-L1高表达的7例全部为LAT1低表达(未图示)。另外,LAT1高表达的8例全部为PD-L1低表达(未图示)。因此,在任一组织型的癌症中,2个癌症标志物均观察到负相关。LAT1和PD-L1表达之间的上述负相关可看出癌组织中的两个标志物的未知的串流(Cross-talk)的存在。

[0119] (试验例2) 纳武单抗在非小细胞性肺癌中的显效性的预测(2)

[0120] 对于仅基于PD-L1的表达水平来预测纳武单抗的显效性的可能性进行了研究。将

以2个癌症标志物为指标的、表示上述21位患者的癌组织试样中的纳武单抗的显效性的结果示于图13和图14。图13的上方示出PD-L1高表达组的显效性,图13的下方示出PD-L1低表达组的显效性。PD-L1高表达组为8例,其中的4例为显效,1例为恶化,3例为稳定。另一方面,PD-L1低表达组为13例,其中的3例为显效,7例为恶化,3例为稳定。

[0121] 图14的上方示出LAT1高表达组的显效性,图14的下方示出LAT1低表达组的显效性。LAT1高表达组为9例,其中的1例为显效,6例为恶化,2例为稳定。另一方面,LAT1低表达组为12例,其中的4例为显效,3例为恶化,5例为稳定。

[0122] 根据以上的结果,若在PD-L1高表达的情况下预测为纳武单抗的显效性高、在PD-L1低表达的情况下预测为纳武单抗的显效性低,则可以正确预测显效性的例子为21例中的7例(PD-L1高表达组的显效例4例+PD-L1低表达组的显效例3例),即,止步于全部患者的三分之一。即,纳武单抗显效的重要前提是需要PD-L1的表达,但在仅基于PD-L1的表达水平来预测纳武单抗的显效性的情况下,预测的正确性为33%。

[0123] (试验例3) 纳武单抗在非小细胞性肺癌中的显效性的预测(3)

[0124] 对基于PD-L1和LAT1的表达水平来预测纳武单抗的显效性的可能性进行了研究。将上述21例非小细胞性肺癌患者中的纳武单抗的显效与恶化的结果汇总于图15。图15的上方示出显效组,图15的下方示出恶化组。显效组的7例中,LAT1高表达组为1例,LAT1低表达组为6例,观察到统计学上的显著性差异($p=0.029$)。另外,恶化组的7例中,LAT1高表达组为5例,LAT1低表达组为2例,未观察到统计学上的显著性差异。

[0125] 在21例中全部观察到PD-L1的表达本身,但7例为显效(显效率=33%),14例为不显效,占不显效的一半的7例显示出恶化。显效的7例中,LAT1的低表达组为6例,因此,在表达PD-L1且为LAT1低表达的情况下预测为纳武单抗显效性高,由此,显效率的预测的正确性达到85%(=6/7)。另一方面,根据上述结果,基于LAT1高表达的恶化率的预测的正确性达到71%(=5/7)。

[0126] (试验例4) 具有在同一细胞中表达PD-L1和LAT1的癌细胞的患者的预后预测

[0127] 将具有已在图3和图10中示出的、在同一细胞中存在上述2个癌症标志物的PL-共存型的癌组织的患者的预后例示于表6。在PL-共存型中,在同一细胞中表达2个癌症标志物,因此认为,PL-共存型对于针对各标志物的分子靶特异性的治疗药发挥抗性。在PL-共存型组织的检测中,需要实施使用单个切片的双重染色,因此需要较高的技术。认为针对靶癌细胞的新的治疗方法的开发可以克服该治疗抗性。

[0128] 从各2位的大肠癌、胰腺癌、肺癌和胆道癌的患者采集癌组织,通过使用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体的免疫组织化学调查LAT1和PD-L1的表达。调查是否存在表达PD-L1和LAT1这两者的细胞,并汇总于表6。

[0129] [表6]

[0130]			PD-L1 表达	LAT1 表达	同一细胞中的 PD-L1&LAT1 表达	生存年数
	大肠 癌	患者 1	低	高	无	16 年以上
		患者 2	高	高	有	8 年
	胰腺 癌	患者 3	高	低	无	9 年以上
		患者 4	低	高	有	1 年 1 个月
	肺癌	患者 5	低	高	无	6 年以上
		患者 6	低	高	有	3 年 1 个月
	胆道 癌	患者 7	低	高	无	8 年以上
患者 8		低	高	有	5 年 3 个月	

[0131] 由表6可知,癌组织中包含表达LAT1和PD-L1这两者的细胞的患者与癌组织中不含表达LAT1和PD-L1这两者的细胞的患者相比,生存年数短。

[0132] (试验例5) LAT1和PD-L1的基因敲减的相互效果

[0133] 尝试使用siRNA进行PD-L1或LAT1的mRNA表达的转录水平上的抑制。将WiDr细胞(人结肠腺癌来源)、SKN细胞(人子宫平滑肌肉瘤细胞来源)和H520细胞(人肺鳞状上皮癌细胞来源)播种到培养皿中。将抑制PD-L1的mRNA表达的siRNA、抑制LAT1的mRNA表达的 siRNA或对照siRNA导入到细胞中。作为siRNA,使用Thermo Fisher Scientific株式会社的Ambion(注册商标)系列的Silencer(注册商标) Select siRNAs。具体而言,作为抑制PD-L1的mRNA表达的siRNA,使用序列号1和2所示的siPD-L1#2(siRNA ID:s26548),作为抑制LAT1的mRNA表达的siRNA,使用序列号3和4所示的siLAT1# 3(siRNA ID:s15653),作为对照siRNA,使用Silencer Select Negative control#2(Cat#:390847)。在容易显著表现出表达抑制效果的48小时后回收细胞,利用定量PCR法分析每种细胞的LAT1和PD-L1的 mRNA表达量。将结果示于表7。

[0134] [表7]

[0135]

		对照 si-RNA	si-PD-L1	si-LAT1	
	WiDr 细胞	LAT1 的 mRNA 表达量	1	5.01***	0.11
		PD-L1 的 mRNA 表达量	1	0.46	1.82***
	SKN 细胞	LAT1 的 mRNA 表达量	1	1.52***	0.06
		PD-L1 的 mRNA 表达量	1	0.24	1.04***
	H520 细胞	LAT1 的 mRNA 表达量	1	2.29***	0.11
		PD-L1 的 mRNA 表达量	1	0.37	0.82***

[0136] ***P<0.001,比较的对象为相邻的列(si-PD-L1或si-LAT1)中记载的表达量,n=4

[0137] 在表7中,每种细胞的mRNA的表达量以将导入有对照siRNA的细胞的mRNA的表达量设为1的相对值来示出。在WiDr细胞、SKN 细胞和H520细胞的任一者中,都确认到PD-L1和LAT1的表达能够被与各自的标志物对应的siRNA充分抑制。另外,若抑制PD-L1的表达则LAT1的表达增加,若抑制LAT1的表达则PD-L1的表达增加。由这些结果暗示了:PD-L1或LAT1中的某一者的表达的抑制会使另一者的表达增加,以及这些蛋白质在癌细胞中互补地发挥作用。

[0138] (试验例6) JPH203所引起的PD-L1表达量的变化

[0139] 代替使用siRNA的基因抑制,进行使用抑制药JPH203的LAT1活性的抑制,调查是否得到与试验例5相同的结果。JPH203是O-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸。将HuccT1细胞(人胆管癌来源)和OST细胞(人骨纤维肉瘤来源)播种到培养皿中。利用30 μ M的JPH203(LAT1选择性抑制药)处理24小时,然后回收细胞,通过定量PCR法分析PD-L1的mRNA表达量。将结果示于表8。

[0140] [表8]

	PD-L1 的 mRNA 表达量	
	对照(无 JPH203)	处理 24 小时
[0141] HuccT1 细胞	1	12.26**
OST 细胞	1	2.79*

[0142] *P<0.05,**P<0.01,相对于对照,n=4

[0143] 在表8中,每种细胞的mRNA的表达量以将未利用JPH203进行处理的对照的表达量设为1的相对值来示出。在HuccT1细胞和OST细胞这两者中,PD-L1的表达增加。由该结果表明,通过选择性抑制LAT1活性,PD-L1的表达增加。该结果与试验例5的结果一起,支持LAT1和PD-L1在癌细胞中互补地发挥作用这一点。另外,通过抑制LAT1而使PD-L1的表达增加,因此认为,利用LAT1抑制疗法,可以使患者中的LAT1的表达水平或活性降低、并且使PD-L1的表达水平升高。即认为,利用LAT1抑制疗法,可以使患者中的PD-L1的表达水平接近P-优势型患者中的PD-L1的表达水平。如试验例1和试验例3的结果所示,在PD-L1高表达且LAT1低表达的患者(P-优势型的患者)中,纳武单抗的显效性高。因此,由本试验例暗示了:通过将抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法与LAT1抑制疗法组合,可以提高抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对患者的显效性。

序列表

<110> J制药股份有限公司(J-Pharma Co., Ltd)

国立大学法人群馬大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY)

国立大学法人大阪大学(OSAKA UNIVERSITY)

<120> 预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的有效性、评价癌症的恶性程度的方法和提高抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的有效性方法

(A method for predicting response to anti PD-1 antibody or anti PD-L1 antibody therapy , a method for evaluating cancer malignancy, and a method for increasing response to anti PD-1 antibody or anti PD-L1 antibody therapy)

<130> FP18-1039-00

<150> JP 2017-214936

<151> 2017-11-07

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> siPD-L1#2 正义

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (19)

<223> RNA 片段

<220>

<221> misc_feature

<222> (20) .. (21)

<223> DNA 片段

<400> 1

ggacucacuu gguaauucut t 21

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> siPD-L1#2 反义

<220>

<221> misc_feature
<222> (1) .. (19)
<223> RNA 片段
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (21)
<223> DNA 片段
<400> 2
agaauuacca agugagucct t 21
<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> siLAT1#3 正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (19)
<223> RNA 片段
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (21)
<223> DNA 片段
<400> 3
uguccaauca agaucccaat t 21
<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> siLAT1#3 反义
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (19)
<223> RNA 片段
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (21)
<223> DNA 片段

<400> 4

uugggaucua gauuggacac a 21

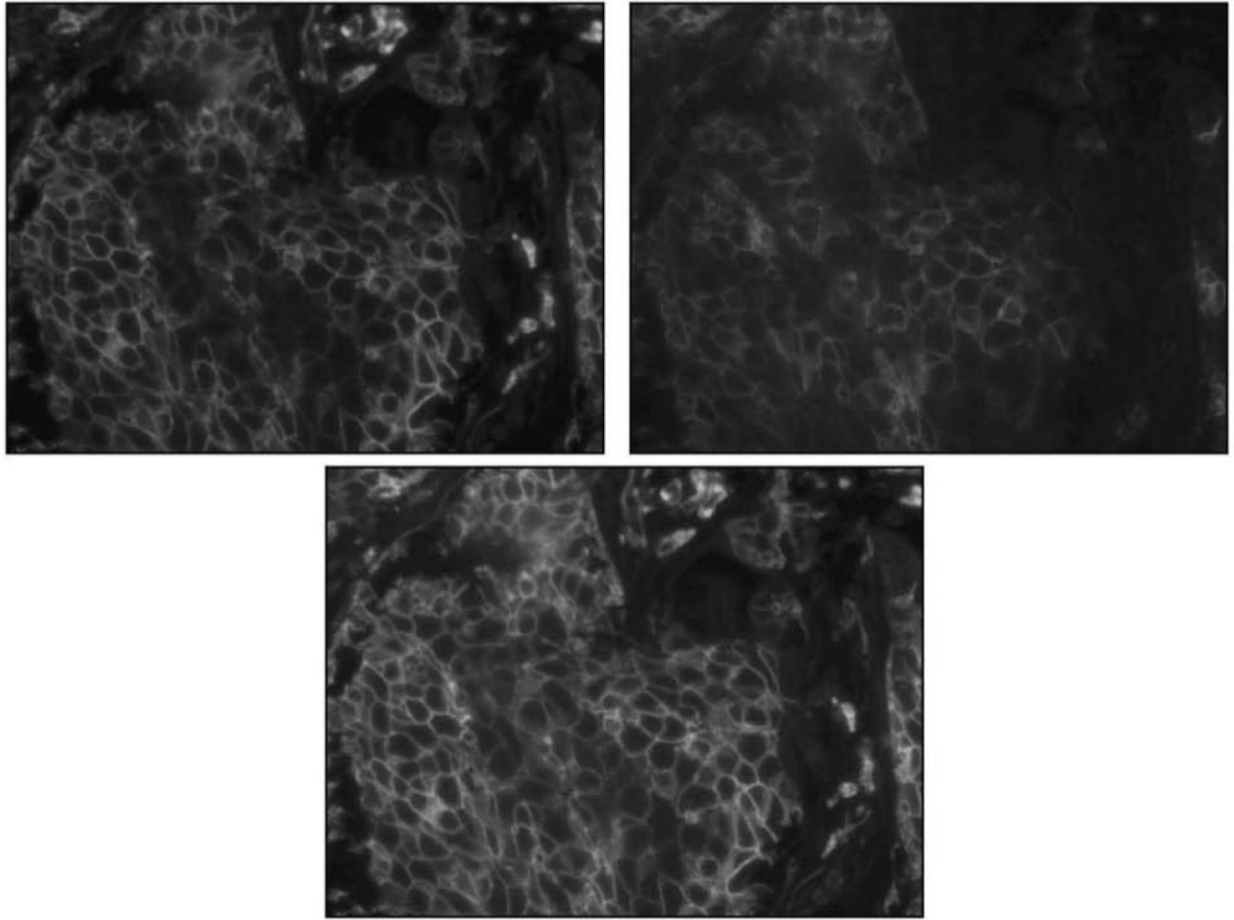


图1

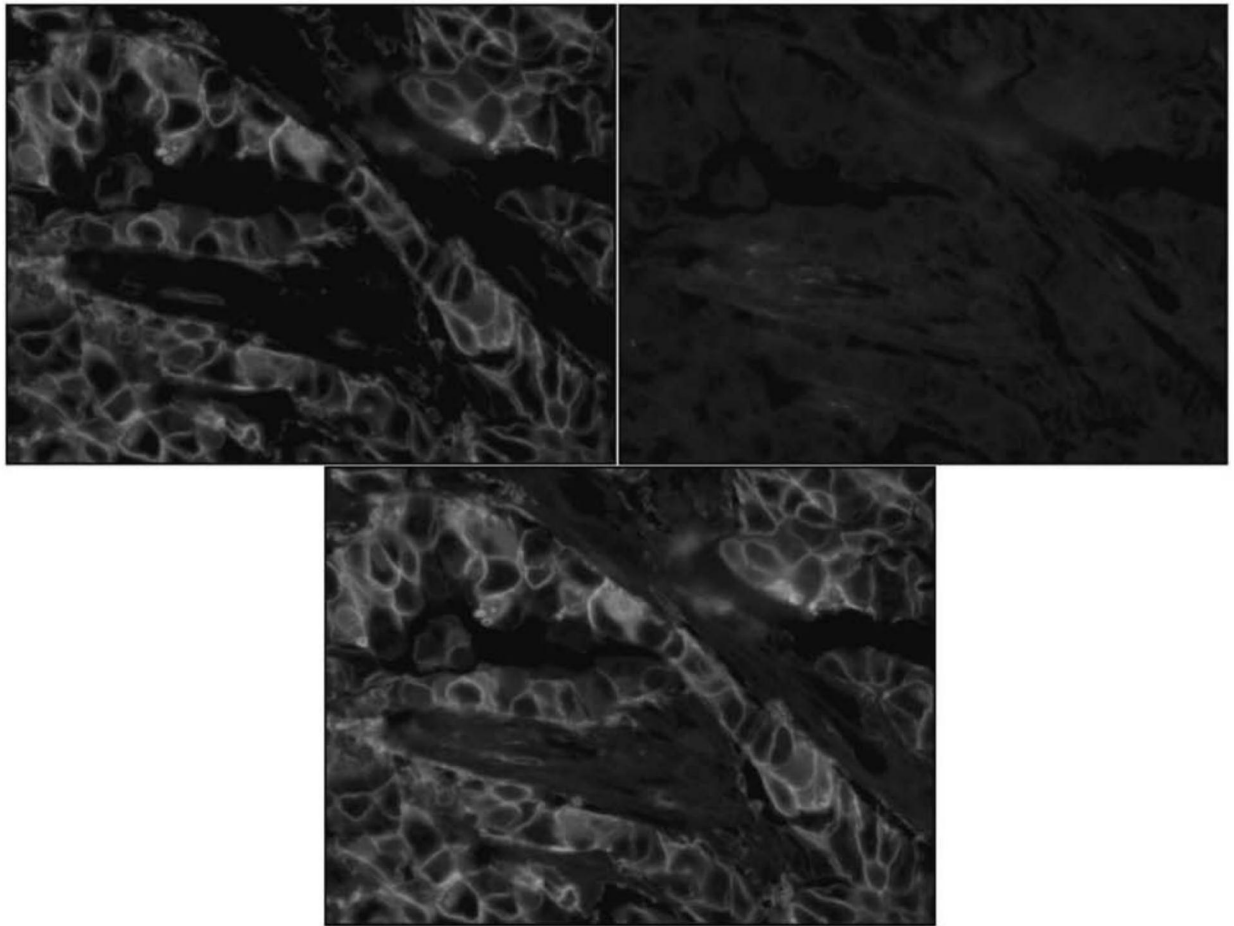


图2

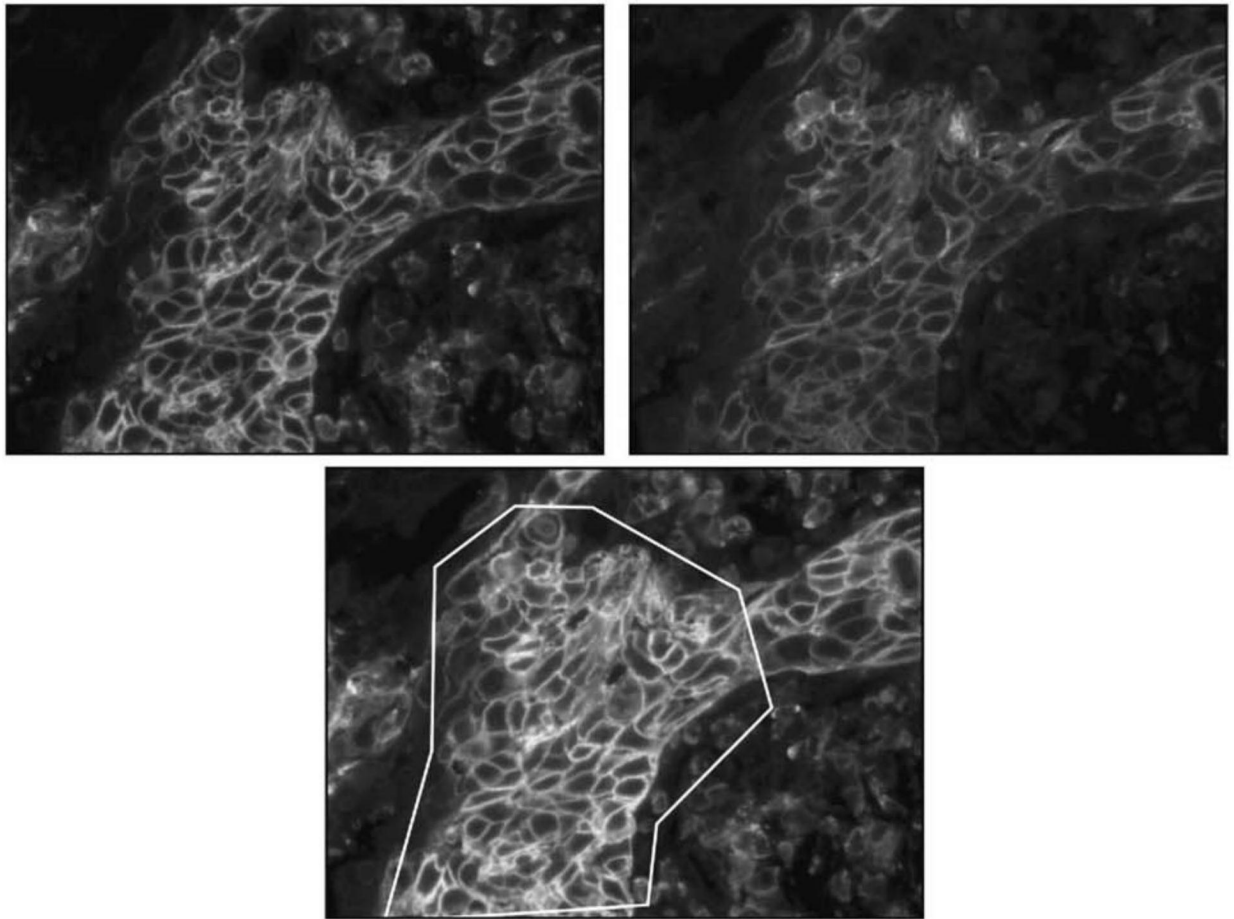


图3

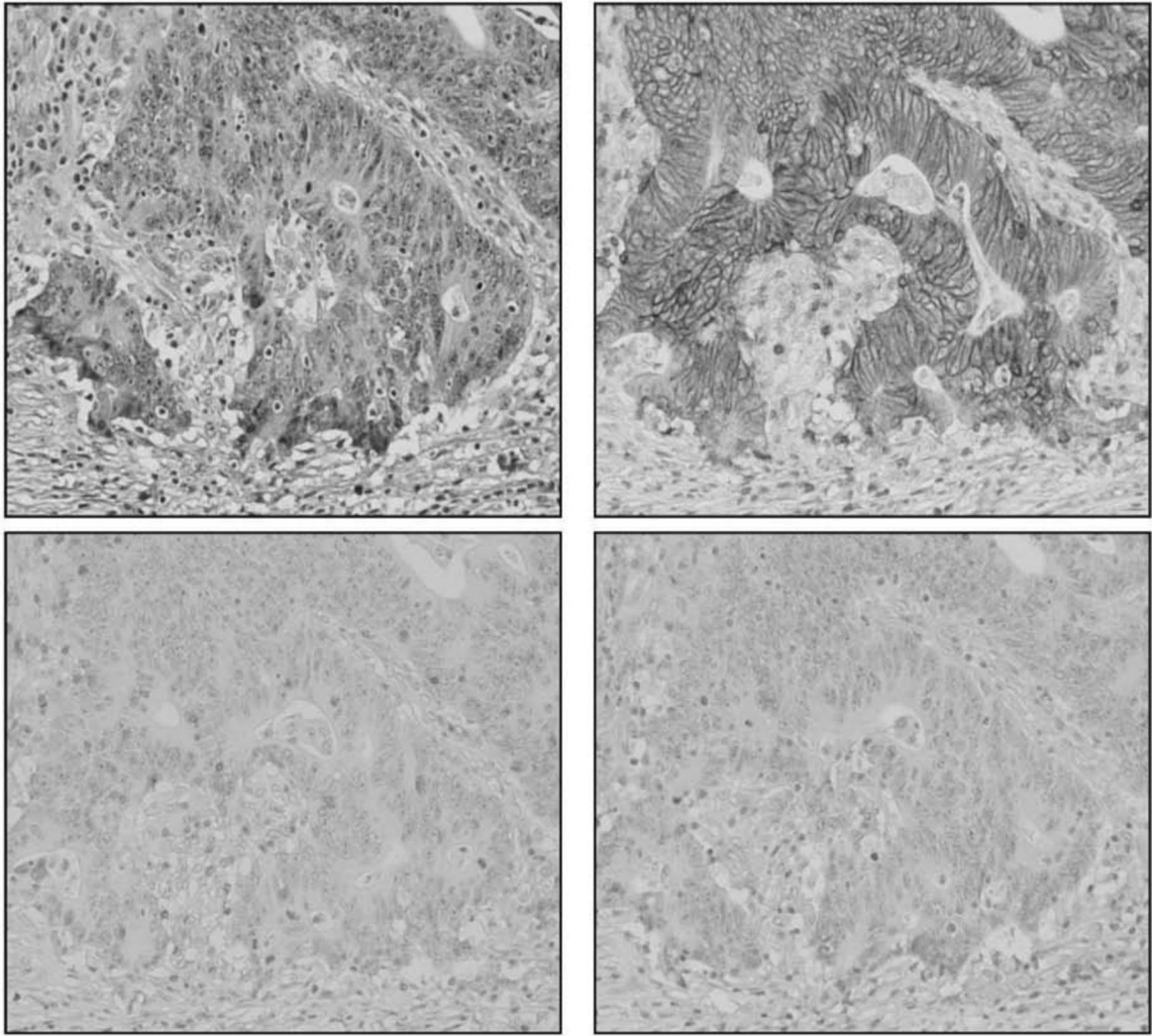


图4

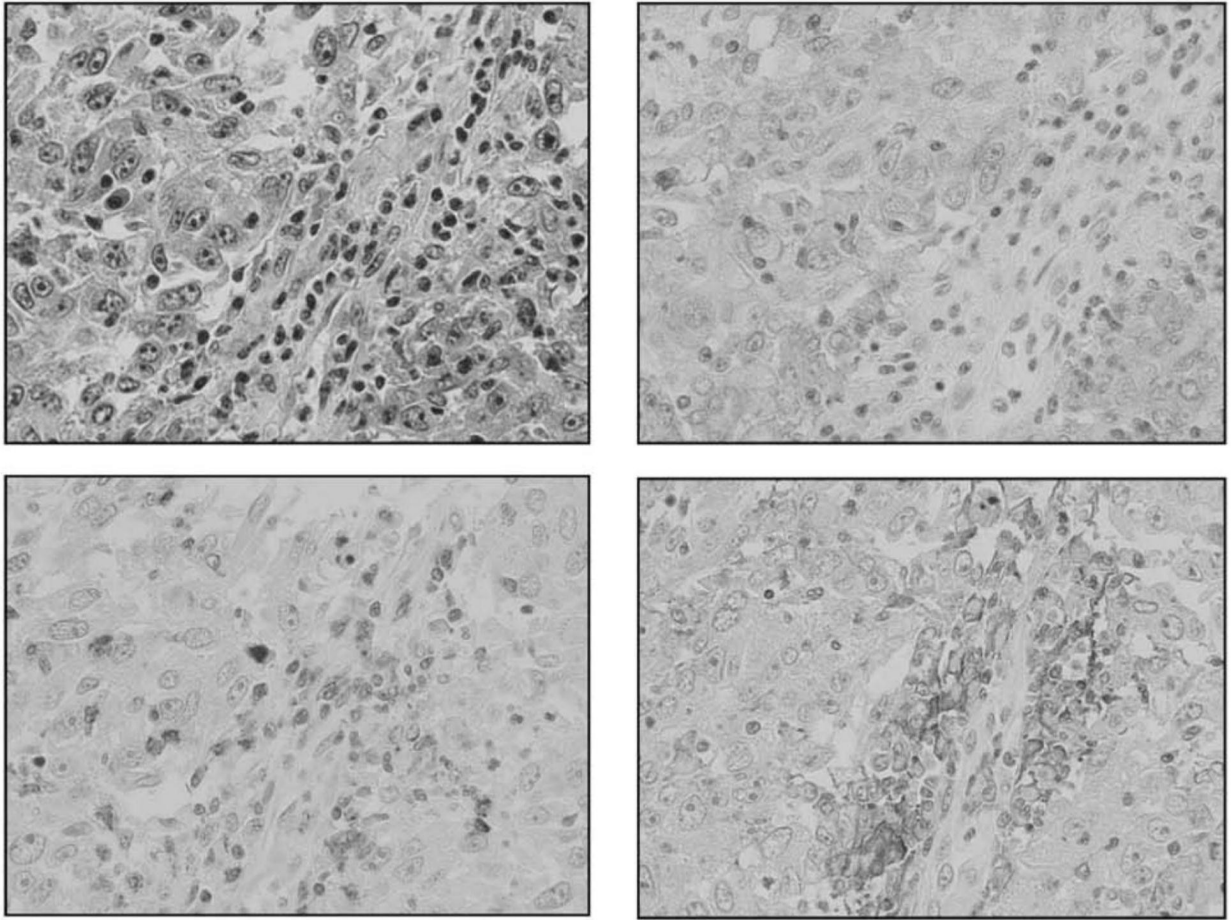


图5

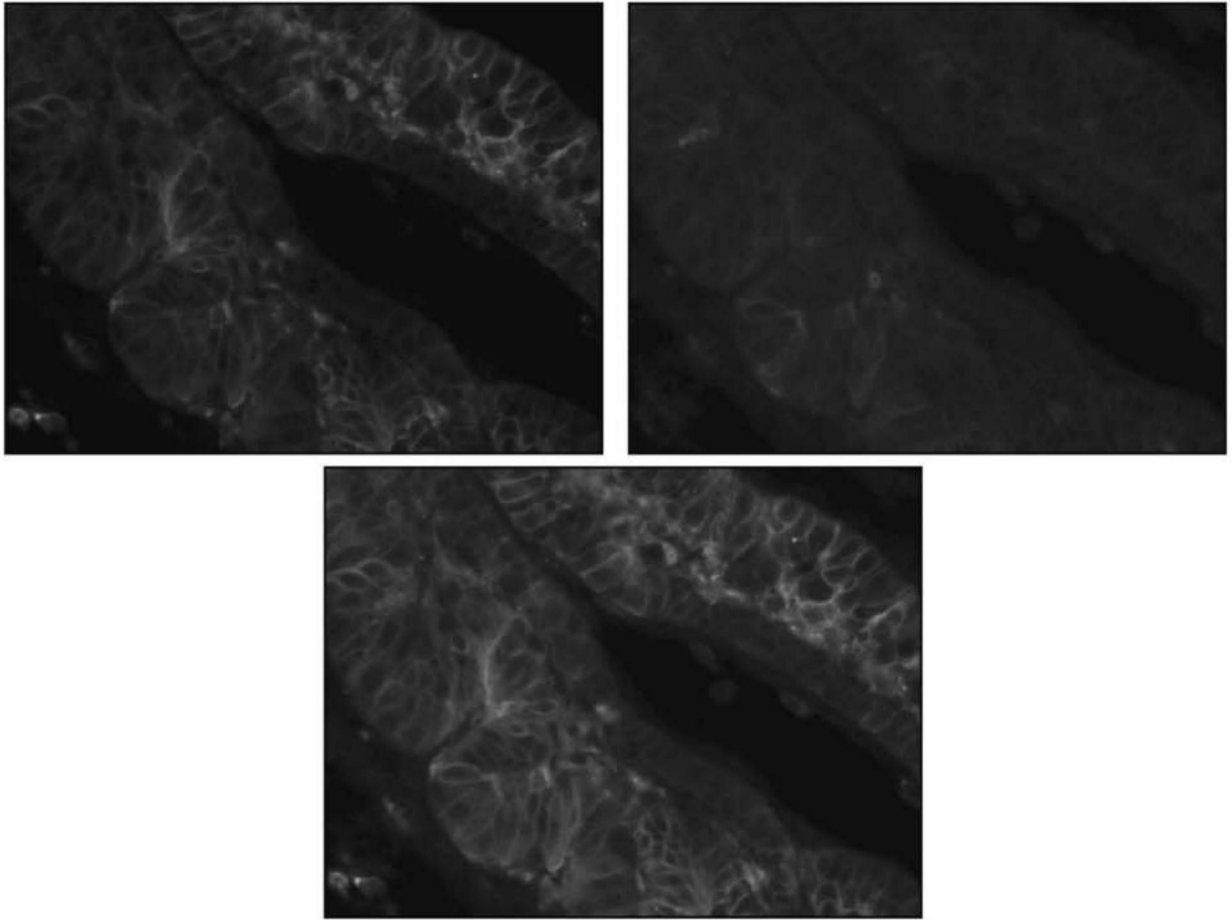


图6

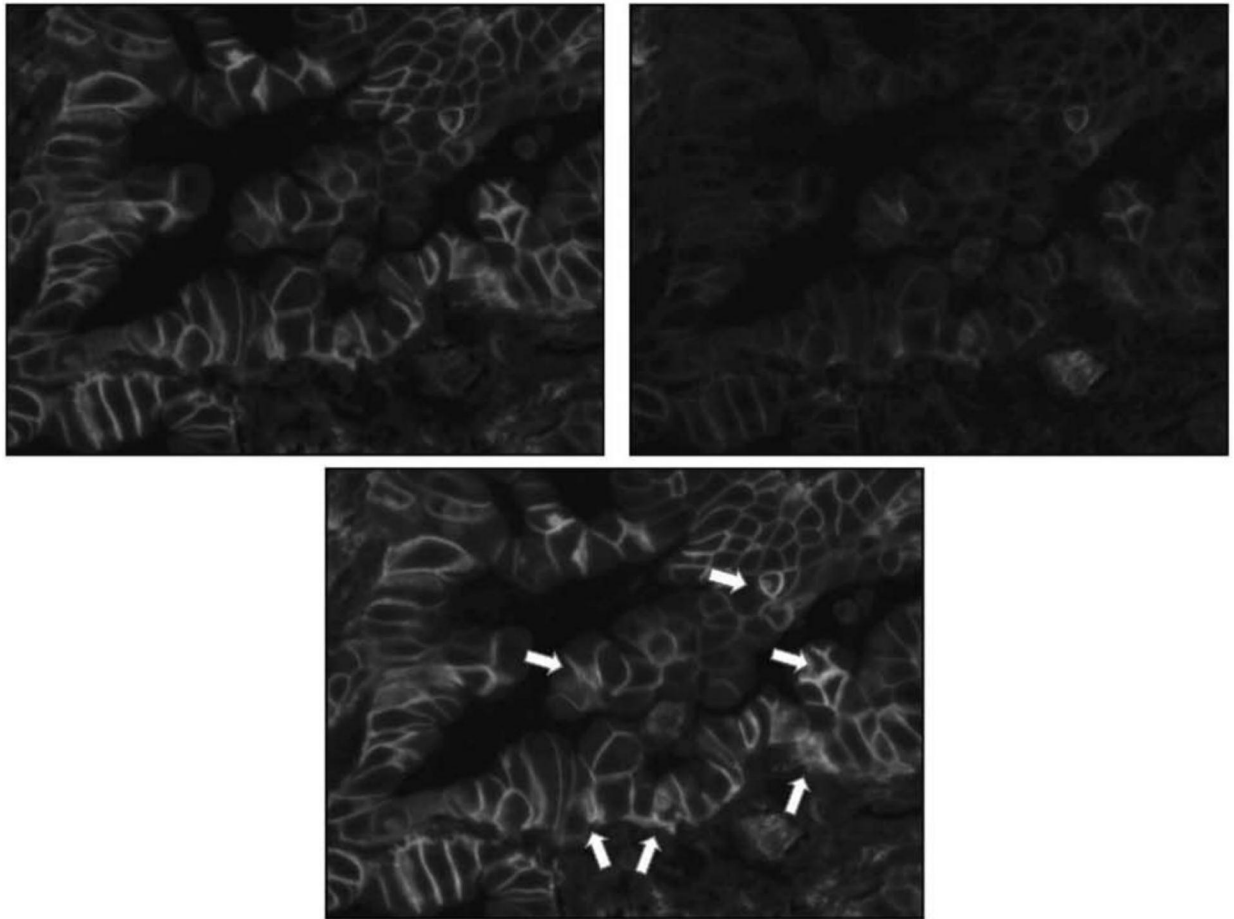


图7

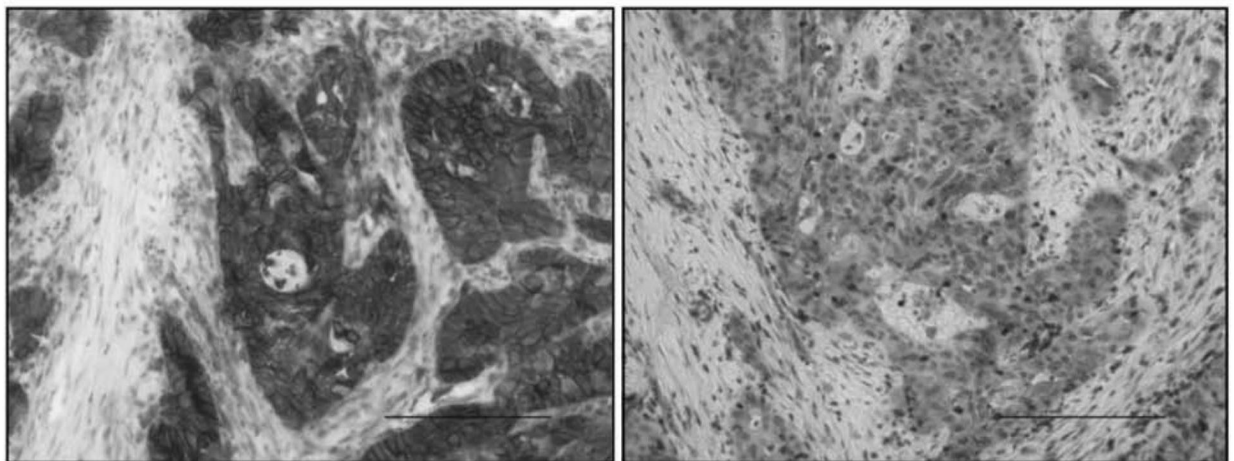


图8

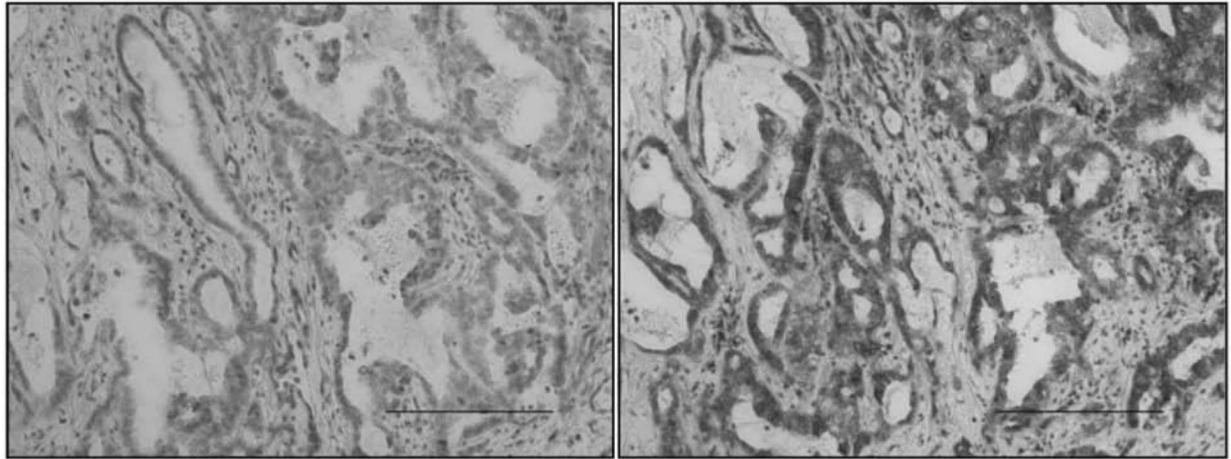


图9

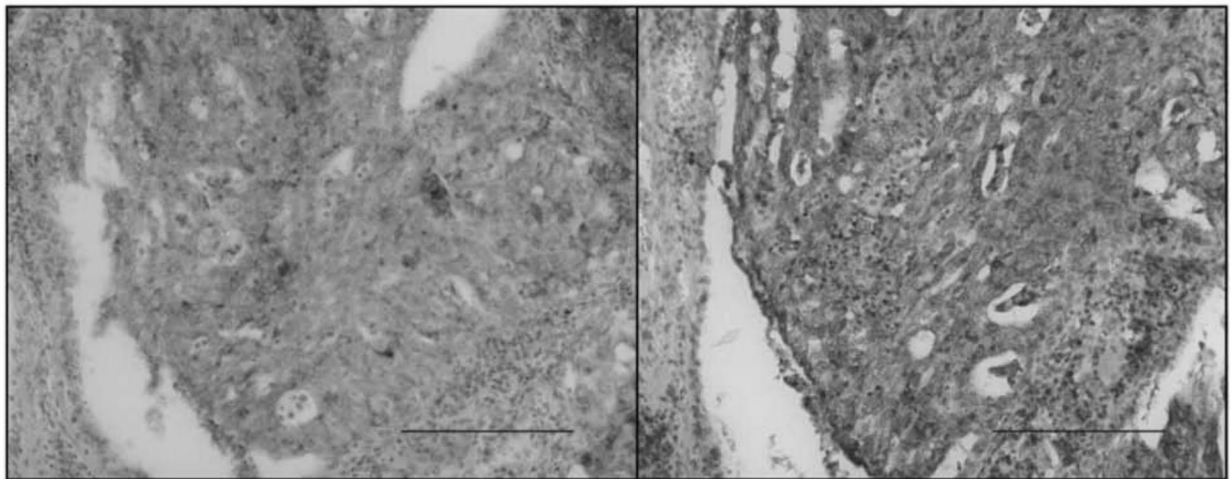


图10

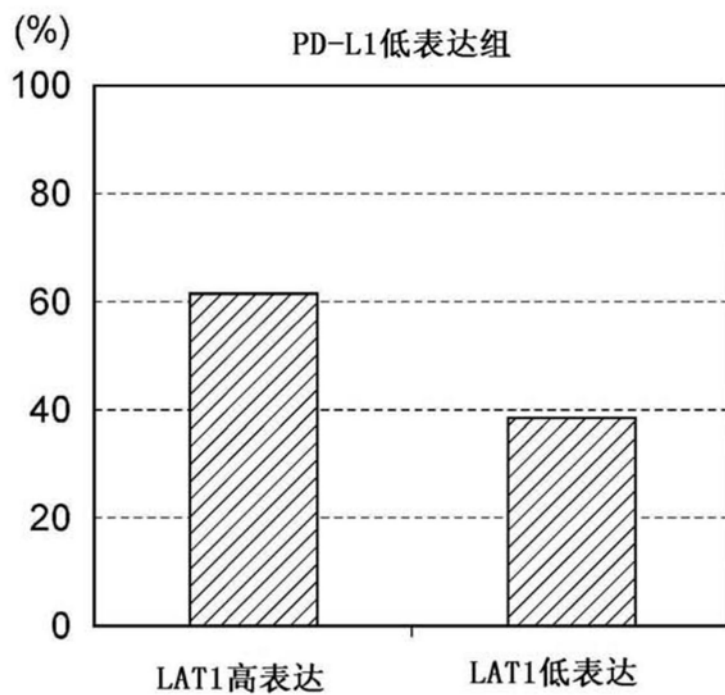
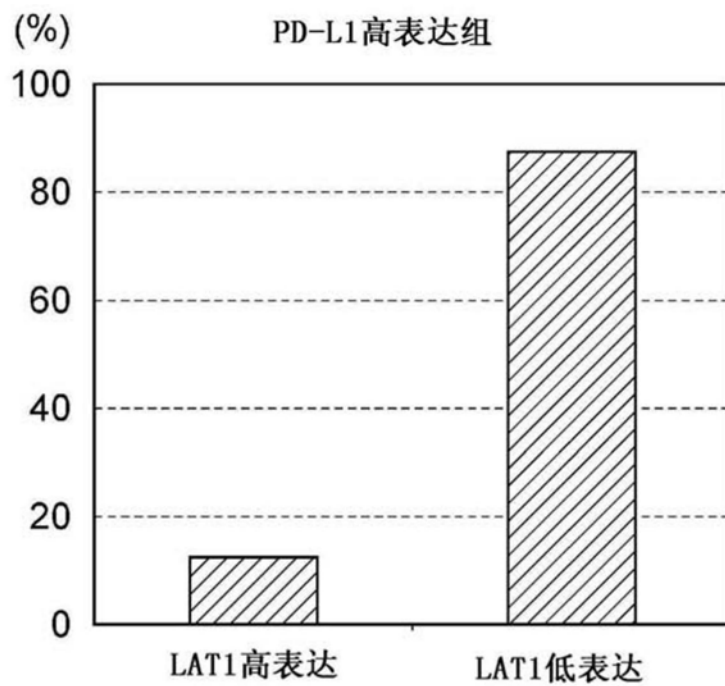


图11

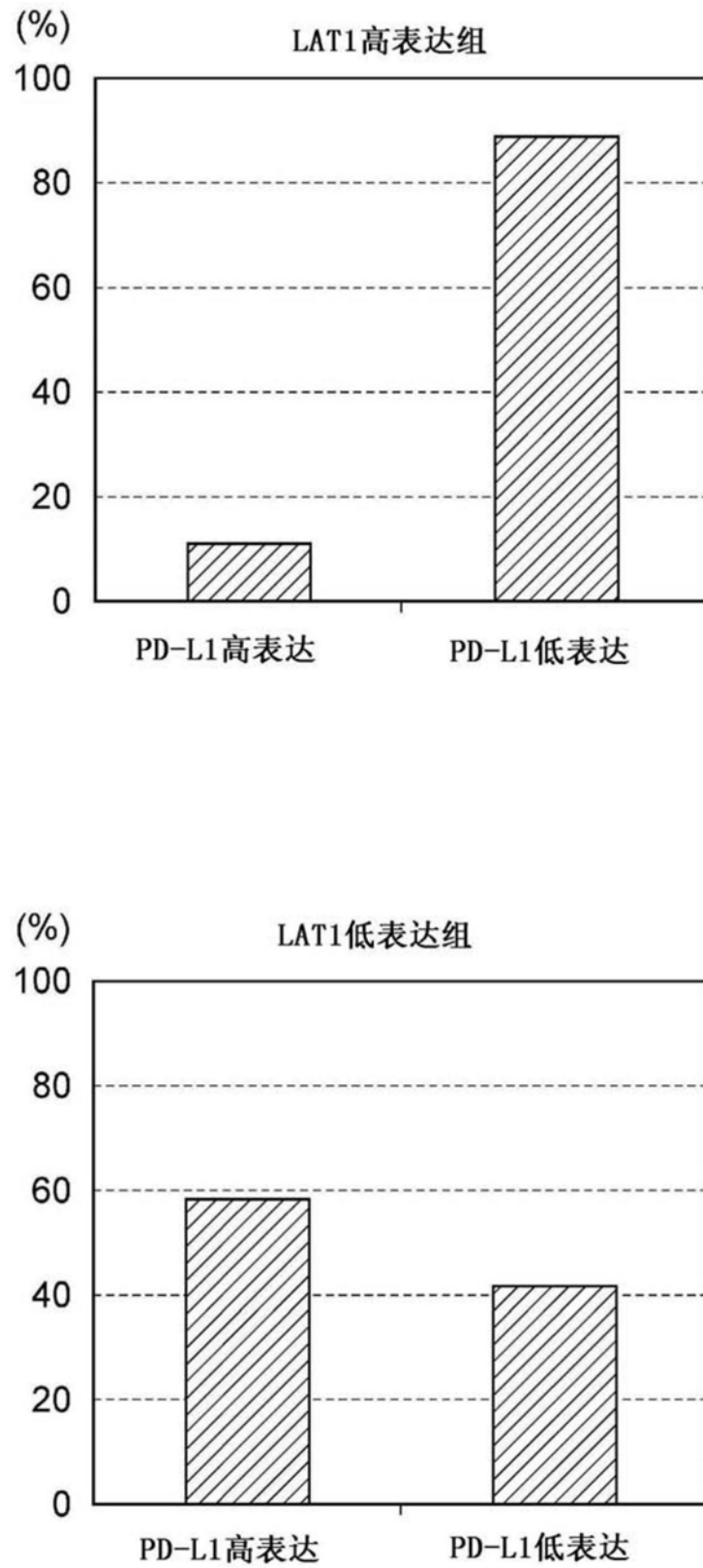


图12

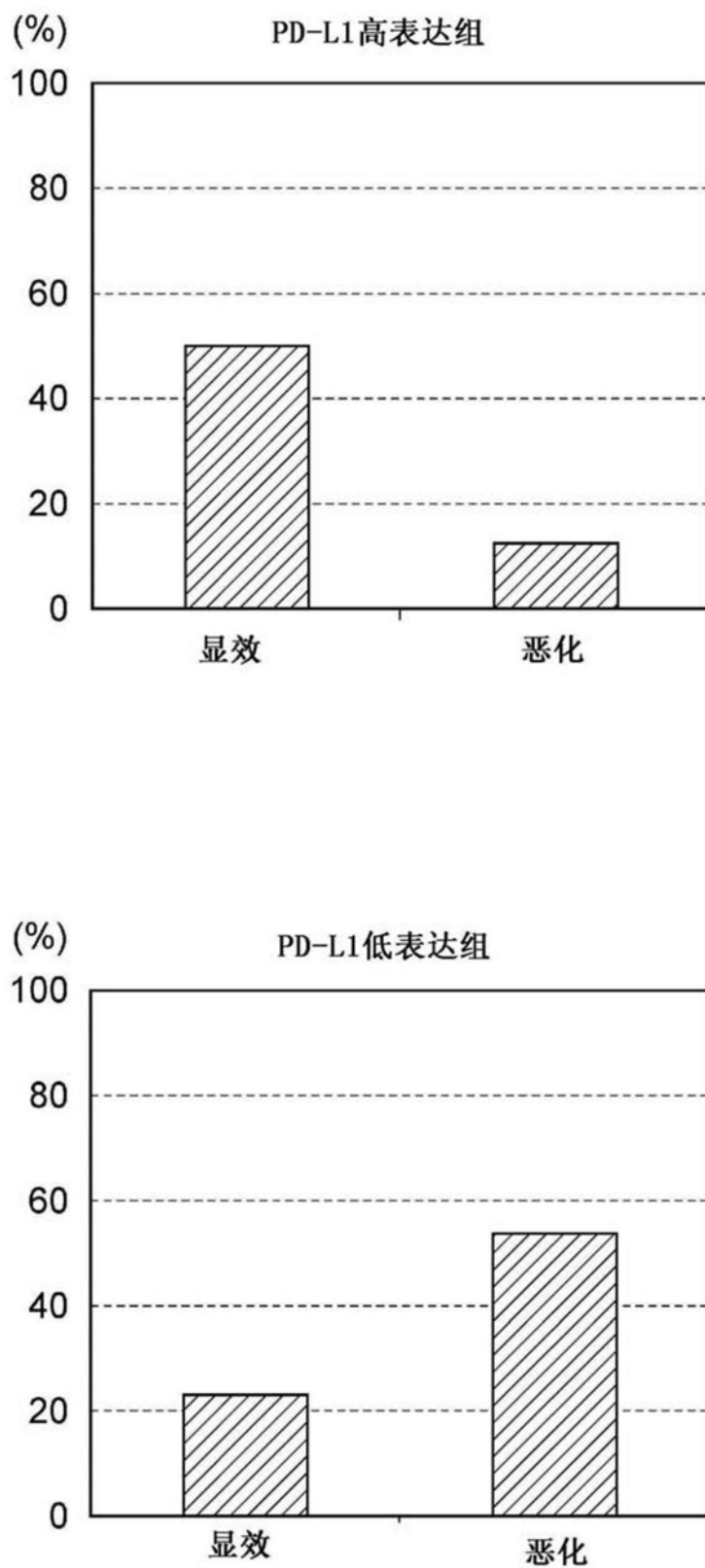


图13

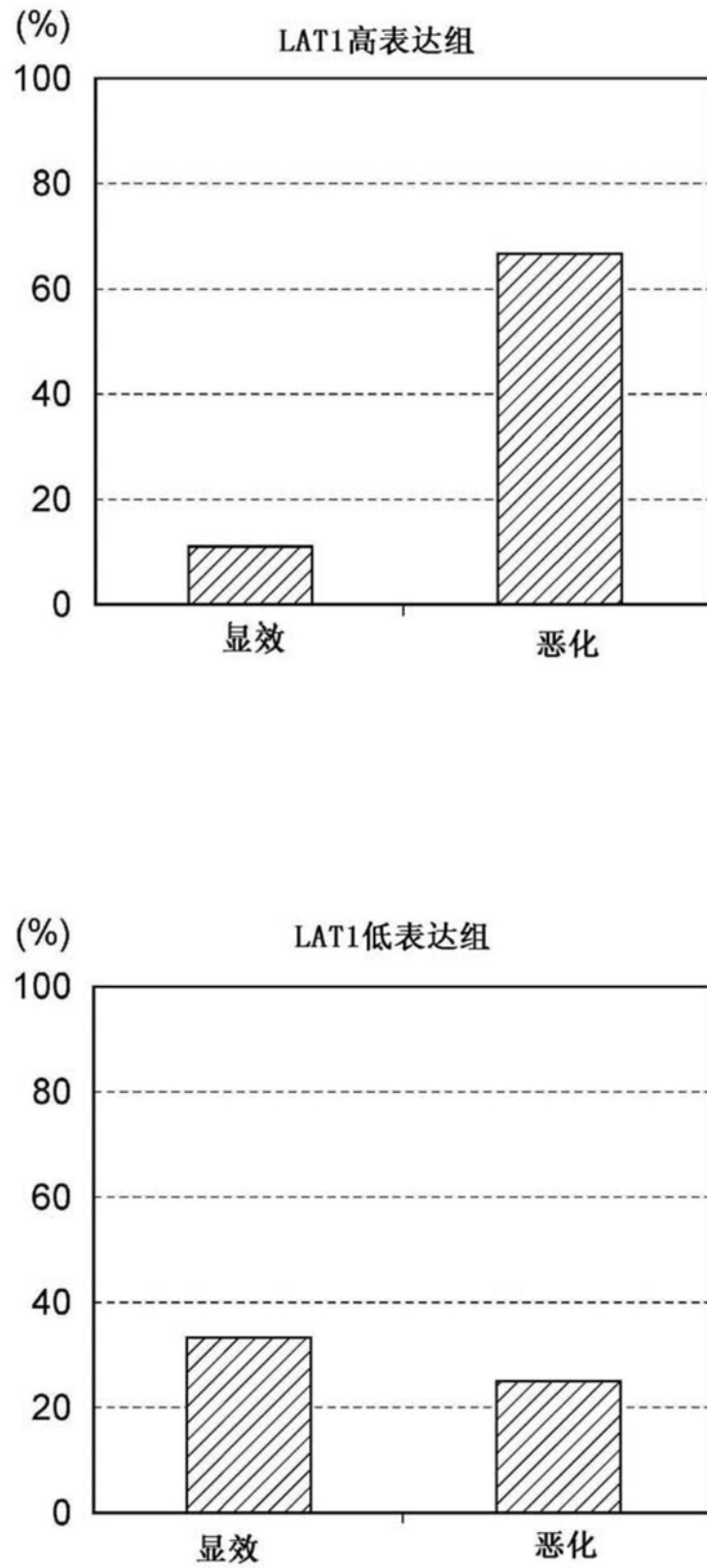


图14

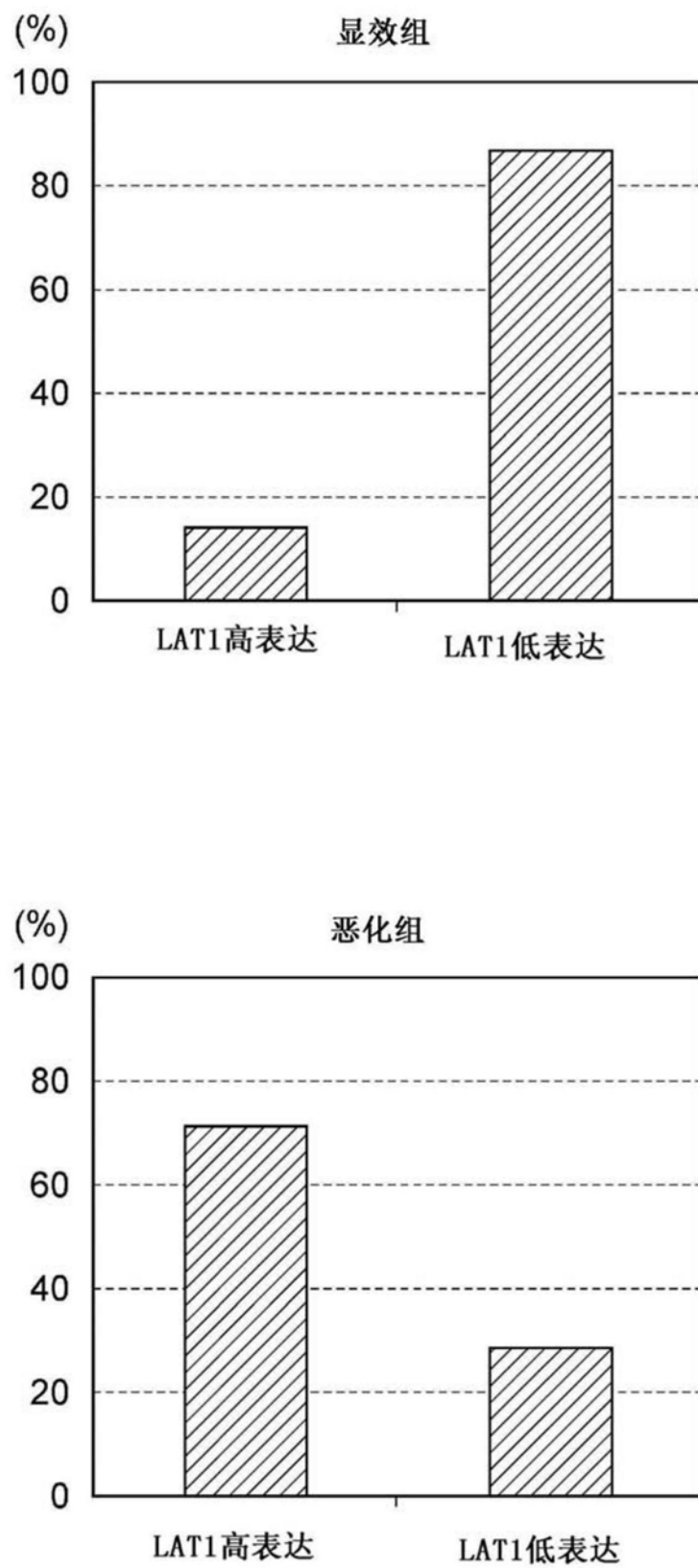


图15

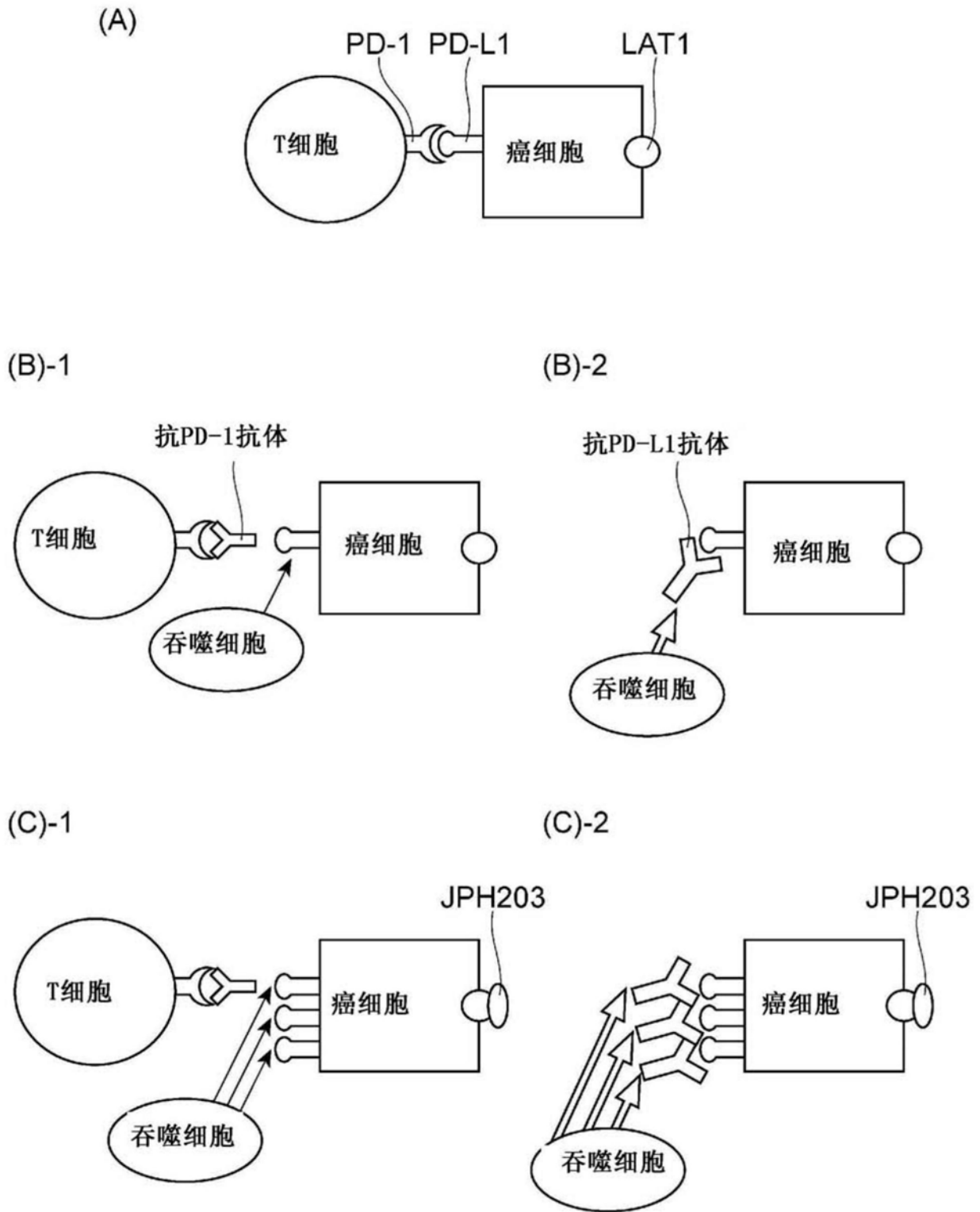


图16

专利名称(译)	抗PD-1/PD-L1抗体疗法显效性的预测和提高方法以及评价癌症恶性程度的方法		
公开(公告)号	CN110945361A	公开(公告)日	2020-03-31
申请号	CN201880038920.9	申请日	2018-11-07
[标]申请(专利权)人(译)	国立大学法人群馬大学 国立大学法人大阪大学		
申请(专利权)人(译)	J制药股份有限公司 国立大学法人群馬大学 国立大学法人大阪大学		
当前申请(专利权)人(译)	J制药股份有限公司 国立大学法人群馬大学 国立大学法人大阪大学		
[标]发明人	远藤仁 石原豪史 金井好克		
发明人	远藤仁 石原豪史 解良恭一 金井好克		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/48 G01N33/53 G01N33/574 C07K16/28		
CPC分类号	C07K16/28 G01N33/48 G01N33/53 G01N33/574 G01N33/68		
优先权	2017214936 2017-11-07 JP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明的目的在于提供基于新的生物标志物的、预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法的显效性的方法和评价癌症的恶性程度的方法。本发明的预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的方法具备：测定采自受试者的癌组织的试样的LAT1的表达水平的步骤；和基于LAT1的表达水平来预测抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体疗法对受试者的显效性的步骤。评价受试者的癌症的恶性程度的方法具备：利用抗LAT1抗体和抗PD-L1抗体对采自受试者的癌组织的试样进行染色的步骤；和基于LAT1阳性且PD-L1阳性的部位的有无来评价受试者的癌症的恶性程度的步骤。

	LAT1 表达	PD-L1 表达	同一细胞中的 PD-L1 & LAT1 表达	图
P-优势型	低	高	无	图 1
L-优势型	高	无~低	无	图 2
PL-共存型	高	高	有	图 3