

2025年9月3日
東京医科大学

尿中 miRNA を用いた進行性尿路上皮癌に対する 免疫治療効果予測バイオマーカーの開発 ～免疫治療が奏功する患者を層別化し、個別化医療に貢献する～

【概要】

東京医科大学（学長：宮澤啓介／東京都新宿区）泌尿器科学分野 平澤陽介講師/医局長、大野芳正主任教授らは、株式会社 Craif 社と共同で、特定の尿中 miRNA が進行性尿路上皮癌に対する免疫治療効果予測に有用であることを示しました。

本研究結果は、2025年8月13日、医学誌「Cancers」(IF: 4.4)に掲載されました。

【本研究のポイント】

- 進行性尿路上皮癌の化学療法後の再発がみられた症例に対する救済療法・維持療法として、近年、PD-1 阻害剤や PD-L1 阻害剤等の免疫治療薬が広く使用されるようになりました。
- 免疫治療薬の問題点は、奏効率が低いこと（例：Pembrolizumab では 21.1%）に加え、効果を予測するバイオマーカーが存在しないことでした。
- 免疫治療開始前に尿の採取・分析を行ったところ、6 種類の尿中 miRNA が免疫治療奏功群で有意に上昇し、うち miR185-5p と miR425-5p 高発現群で Progression-free survival (PFS)が有意に延長(p=0.00076)していることが分かり、予後と相関することが示されました。
- 4 種類の尿中 miRNA が免疫治療非奏功群で有意に上昇し、うち miR30a-5p (p=0.0061) と miR542-3p(p=0.01)高発現群で Progression-free survival (PFS)が有意に短縮していることから、治療抵抗性と相関することが示されました。
- 今回我々は世界で初めて、PD-1 阻害剤や PD-L1 阻害剤を使用した進行性尿路上皮癌の免疫治療において、効果予測に有用な尿中 miRNA を同定しました。

【研究の背景】

進行性尿路上皮癌の化学療法後、再発がみられた症例に対する救済療法・維持療法として、近年、免疫治療薬は広く使用されるようになり、癌の薬物治療においては従来の抗癌剤治療に並ぶ重要な位置づけとなりました。しかし、免疫治療の問題点の一つとして、奏効率は約 20-30%（癌種、および使用時期により異なる）に止まると言われていることが

らも、治療の恩恵を享受できる患者群の層別化と、有用なバイオマーカーの開発が急務であると指摘されてきました。また、免疫治療薬には高額な医療コストがかかることや特有の副作用があることが、その議論に拍車をかけていました。

近年、20-25 塩基の non-coding RNA の一種である miRNA が mRNA と結合することでタンパクの発現を調整し、細胞外で細胞間コミュニケーションツールとして機能していることが明らかになり、世界中で研究が進められています。癌領域においても研究は盛んですが、進行性尿路上皮癌に対する免疫治療効果を予測するバイオマーカーとしての尿中 miRNA は、まだ報告されていません。

共同研究機関である Craif 社は、尿中 miRNA の解析と分析、検査キットの開発に特化した有望な国内ベンチャー企業で、豊富な研究実績を残しています。本研究で免疫治療薬の効果予測が可能になれば、進行性尿路上皮癌に対する治療の個別化が進展するだけでなく、免疫治療薬特有の副作用や高額な医療コスト等の患者負担軽減にも貢献できるため、免疫治療開始前の尿中 miRNA のプロファイリングを探索しました。

【本研究で得られた結果・知見】

奏功群(R: Responder)、非奏功群(NR: Non-Responder)ともに 10^5 カウント程度の miRNA が得られ、シーケンスは良好でした(図 1a)。非奏功群 (NR) では治療開始 6 カ月以内に全例で病勢進行 (PD: progression disease) を認めました(図 1b)。また、奏功群(R)と非奏功群(NR)で尿中 miRNA に大きな発現変動がみられ(図 2a)、R 群では 6 種類の miRNA が、NR 群では 4 種類の miRNA が上昇し、合計 10 種の発現変動 miRNA が得られました(図 2b)。限られた症例数ではありますが、それらは一貫した変動として観察されました(図 2c)。

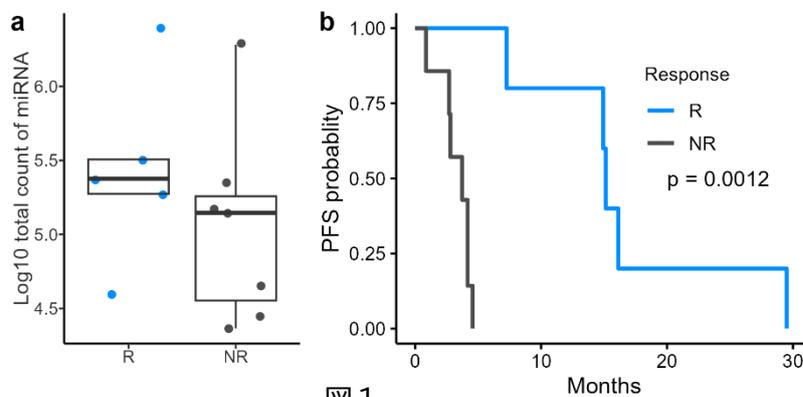


図 1

奏功群のうち miR185-5p と miR425-5p 高発現群で有意に Progression-free survival (PFS)が延長しており(p=0.00076)、予後との相関が示されました。一方、非奏功群のうち miR30a-5p (p=0.0061)と miR542-3p(p=0.01)高発現群で有意に PFS の短縮を認め、治療抵抗性に相関することが示されました(図 3)。このことから、miR185-5p と miR425-5p が免疫治療に対して良好な反応を示すバイオマーカーの可能性が、miR30a-5p と miR542-3p が進行性尿路上皮癌に対する免疫治療の抵抗性を示すバイオマーカーである可能性が示されました。

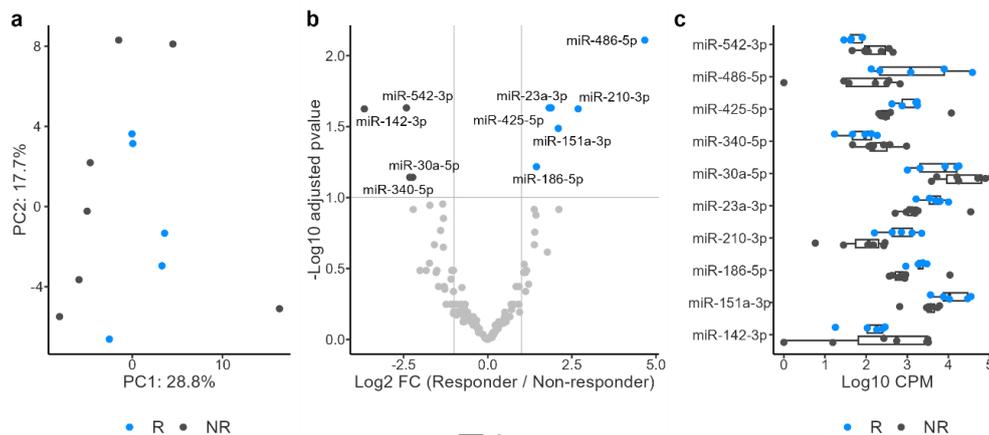


図 2

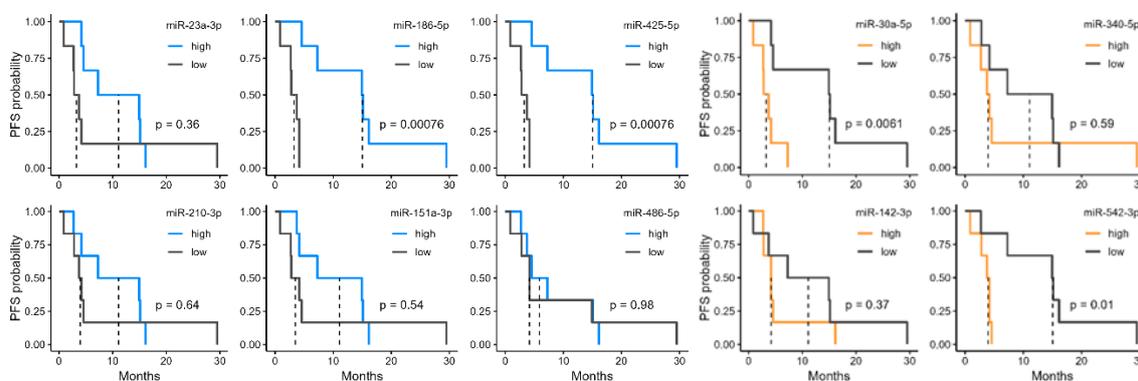


図 3

【今後の研究展開および波及効果】

本研究では、進行性尿路上皮癌に対する PD1/PD-L1 阻害剤を使用した免疫治療において、尿中 miRNA のプロファイルが効果予測に有用であることを明らかにしました。従来は廃棄するだけであった尿をバイオマーカーとして利用するため、患者にとっても侵襲の無い優れた検査法であると確信しています。今後も尿中 miRNA に着目した新規のバイオマーカー開発を継続しようと考えています。

【論文情報】

タイトル：Urinary microRNAs as Prognostic Biomarkers for Predicting the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Urothelial Carcinoma

著者：Yosuke Hirasawa¹, Atsushi Satomura^{2,3}, Mitsuo Okada¹, Mieko Utsugi⁴, Hiroki Ogura¹, Tsuyoshi Yanagi¹, Yuta Nakamori¹, Masayuki Takehara¹, Kokichi Murakami¹, Go Nagao¹, Takeshi Kashima¹, Naoya Satake¹, Yoriko Ando², Motoki Mikami^{2,3}, Mika Mizunuma², Yuki Ichikawa^{2,3} and Yoshio Ohno^{1,*} (*:責任著者)

¹ Department of Urology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

² Craif. Inc., Aichi, Japan

³ Institute of Innovation for Future Society, Nagoya University, Aichi, Japan

⁴ The Center for Diversity at Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

掲載誌名：Cancers

D O I：<https://doi.org/10.3390/cancers17162640>

【主な競争的研究資金】

Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI Grant Number 22K09512.
(科研費 基盤研究 C 2022/4/1-2025/3/31)

○研究内容に関するお問い合わせ先

東京医科大学病院 泌尿器科学分野
講師 平澤陽介（ひらさわようすけ）
TEL : 03-3342-6111（病院代表）
E-mail: wbqmd473@yahoo.co.jp

○取材に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室
TEL : 03-3351-6141（大学代表）
E-mail : d-koho@tokyo-med.ac.jp
大学 HP : <https://www.tokyo-med.ac.jp/>