

令和元年6月15日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11725

研究課題名（和文）口腔がん難民救済のためのプチドワクチン療法実用化への第一歩を踏み出す研究

研究課題名（英文）Research to take the first step to practical application of peptide vaccine therapy for oral cancer patients who can not treat

研究代表者

吉武 義泰（YOSHITAKE, YOSHIHIRO）

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：00423682

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：治療効果を予測できるバイオマーカーの探索・同定と、それらの簡易的な検出方法の開発という目的に関して、International Journal of Oncologyに2本の論文を発表した。一方で、すでに同定したTh1細胞が認識するHLA class II拘束性抗原ペプチドとこれまでのCTLエпитープペプチドを併用することで進行がん患者に対してより効果のあるペプチドワクチン療法を確立する、という目的に関してOncoimmunologyに発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は東京大学医科学研究所および熊本大学免疫識別学講座との緊密な共同研究の成果です。本研究の結果、病期の判断マーカーもなく、また治療の効果を判定するマーカーもない口腔癌において、病状や病期を客観的に判断することのできる手段を得ることができたと考える。ニボルマブに関しても効果判定や適用患者を投与前に区分することができるかもしれない。さらに、免疫療法の治療標的分子としても、口腔癌を克服できる一筋の光明になる可能性を秘めていると考えている。

研究成果の概要（英文）：Two papers were published in the International Journal of Oncology for the purpose of searching and identifying biomarkers that can predict therapeutic effects and developing simple detection methods for them. We also found that the molecule we have published can be used as a marker to reflect the progress of oral cancer and can also be a target molecule for tumor immunotherapy. On the other hand, also regarding the purpose of establishing a more effective peptide vaccine therapy for advanced cancer patients by combining previously identified HLA class II restricted antigen peptides recognized by Th1 cells and CTL epitope peptides so far. Announced to Oncoimmunology.

研究分野：歯科口腔外科

キーワード：口腔がん バイオマーカー 免疫療法 CTLエピトープ

## 1. 研究開始当初の背景

口腔癌は全がんの1~2%を占めており、当科においては年間約100人を超える新患の口腔癌患者の受診がある。現在、口腔癌の中心的な治療法は手術であり、術前治療および術後の維持療法として化学療法や放射線療法が選択されている。われわれの施設においても、早期癌に対しては単純切除を、進行癌に対しては手術、放射線治療、抗癌剤治療を組み合わせた三者併用療法を行っている。しかし、根治術後の口腔癌患者のなかには、再発や後発転移を生じてしまう症例もある。そして、再発癌に対しては再手術や放射線照射、化学療法が選択されているが、治療しているにもかかわらず2度、3度と再発、転移を繰り返す患者の場合には、有効な治療法がないのが現状である。そのため、当科では現在、口腔癌においては、TS-1<sup>®</sup>の経口投与による術後アジュバント療法を再発・転移予防効果の目的で行っている。しかし、再発予防や遠隔転移の予防における外来維持療法の有効性は決して高くない。また、薬剤の有害事象のために治療を継続できない場合も少なくない。それゆえ、外科的切除や化学療法、放射線療法後の非担癌状態の患者に対して病態を制御する有効な治療法の選択肢がほとんどない現状であり、新たな治療法の開発が望まれている。当科においてこれまで3年間、標準療法不応の進行・再発口腔癌に対してペプチドワクチン療法を施行してきた結果、生体内にペプチド特異的CD8陽性T細胞が誘導されており、そのT細胞はペプチド特異的に細胞傷害活性を有していることを確認した。また、ペプチドワクチンを投与することによって非投与群よりも、有意に生存期間および腫瘍の無増悪生存期間が延長する可能性を示唆してきた。すなわち、本ペプチドワクチンを皮下投与することによって生体内において口腔癌細胞特異的なT細胞を活性化することができ、活性化したT細胞は口腔癌細胞を標的とした細胞傷害活性を有しており、その結果、腫瘍拒絶効果を示す可能性があることを意味している。

## 2. 研究の目的

申請者らは、がん組織と正常組織のGenome-wide cDNA microarray解析により、口腔癌に高発現し、精巣などの免疫系から隔離された臓器や胎生期臓器以外の成人臓器にはほとんど発現しない新規がん胎児性抗原とがん精巣抗原を3種類同定した。さらに、当該抗原について、がん細胞を傷害するHLA-A24拘束性の細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導するペプチドを同定し、がん免疫療法の医師主導型臨床研究を施行し、その安全性と臨床効果を確認している。本研究では、これらの抗原について、1)すでに同定したTh1細胞が認識するHLAクラスII(HLA-II)拘束性抗原ペプチドについて、そのCTLエピトープペプチドとの併用による抗腫瘍効果を臨床試験で検討しより効果のある口腔癌ペプチドワクチン療法を確立すると共に、2)治療効果を的確に判定できるバイオマーカーの探索・同定と、それらの簡易的な検出方法の開発を試みる。

### 3 . 研究の方法

申請者らが同定した理想的新規がん抗原である URLC10, CDCA1 および IMP3 に関して、がん細胞を傷害する HLA-A24 拘束性 CTL を誘導するペプチドを既に同定し、口腔がん免疫療法の臨床研究に用いられ効果が観察されている。この研究を継続して、さらに強力な免疫賦活作用を有する CTL エピトープを同定する。一方、現時点では HLA-A24 を有さない患者には当該ペプチドワクチン療法は施行できない。そこで次に日本人に多いとされる HLA-A0201, A0206, A33 に結合するペプチドの同定が急務である。また、日本人集団で頻度が高い HLA-II 分子により、CD4<sup>+</sup>Th1 細胞に提示されるペプチドを、リコンビナントがん抗原、合成ペプチドおよび当該 HLA-II Tgm を利用して同定し、可能なものから倫理審査を経て臨床研究に使用していく。それと同時に、口腔がん免疫療法を施行した患者における治療効果を鋭敏かつ特異的にあらわすことのできるバイオマーカーの検索、同定も行なっていく準備を整えているところである。すでに有用なバイオマーカーの候補として数種類の分子を同定しており、今後臨床検体を用いた解析を積み重ねていき、臨床に応用していく。

### 4 . 研究成果

本研究の研究成果としましては、治療効果を的確に予測できる可能性のあるバイオマーカーの探索および同定と、同定したマーカーの簡易的な検出方法の開発という目的に関しまして以下の2本の学術論文を公表することができました。その2本とは、International Journal of Oncology に掲載されました。1本目は、Thang PM, Takano A, Yoshitake Y, Shinohara M, Murakami Y, Daigo Y. 著者による Cell division cycle associated 1 as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer. で、2本目が Daigo K, Takano A, Thang PM, Yoshitake Y, Shinohara M, Tohnai I, Murakami Y, Maegawa J, Daigo Y. 著者による Characterization of KIF11 as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer. です。今回発表した分子は、口腔癌の進行度（病期）を反映することができ進行度マーカーとして利用できることを報告しております。さらにその分子が腫瘍免疫療法の標的分子になり得ることも見出しました。今後は、免疫療法の一助になるよう研究を続けていく所存です。一方で、すでに同定した Th1 細胞が認識する HLA クラス II 拘束性抗原ペプチドと、これまでに同定された CTL エピトープペプチドを併用投与することにより進行がん患者における抗腫瘍効果を増強できないかということを検討してきおりました。より効果のある口腔癌ペプチドワクチン療法を確立するために重要な研究なのですが、こちらに関しても学術論文として Oncoimmunology に発表できたことを報告致します。Hirayama M, Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Imamura Y, Sayem MA, Irie A, Yoshitake Y, Fukuma D, Shinohara M, Hamada A, Jono H, Yuba E, Kono K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakayama H, Nishimura Y. 著者 An oncofetal antigen,

IMP-3-derived long peptides induce immune responses of both helper T cells and CTLs.

これらの研究は私どもだけではなく、東京大学医科学研究所および熊本大学免疫識別学講座との緊密な共同研究の成果です。本研究の結果、病期の判断マーカーもなく、また治療の効果を判定するマーカーもなかった口腔癌において、病状や病期を客観的に判断することのできる機会を得ることができるようになると考えております。そのことによって、ただ無作為に手術前あるいは手術後に放射線治療や化学療法を受けていた患者に対して、施行前に効果の有無を判断することができたり、施行後の効果判定を行い客観的にその後の追加治療の有無を判断したり、また、経過観察中における口腔がんの再発の有無を診断することができるようになる可能性がでてきました。さらに、これまでは治療法がないと言われ、ただ死を迎えるだけであった口腔癌患者に対して新たな治療法の第一歩を踏み出すことができる可能性もでてきたと考えます。現在、保険適用になりましたニボルマブにおいても、その効果判定や適用患者を投与前に区分することができるようになるかもしれません。本研究の結果同定された分子は、免疫療法の治療標的分子としても活用できると考えられ、それらを標的とした分子標的薬や治療法を開発する研究を続けていくことにより口腔癌を克服できる一筋の光明になる可能性を秘めていると考えております。

今後、今回同定した分子の口腔がんにおける動態をさらに詳細に研究し、その発現時期による口腔がんの stage を同定できるようになったり、頸部リンパ節への転移や肺などの全身への転移を画像検査とともに判断できるようになることも期待されます。まだまだ研究を続ける必要とその結果を治療に活かす方法を考案することが、口腔がん患者の治療するうえで重要だと考えております。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

Daigo K, Takano A, Thang PM, Yoshitake Y, Shinohara M, Tohnai I, Murakami Y, Maegawa J, Daigo Y.

Characterization of KIF11 as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer. *Int J Oncol*. 2018 Jan;52(1):155-165.

Thang PM, Takano A, Yoshitake Y, Shinohara M, Murakami Y, Daigo Y.

Cell division cycle associated 1 as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer.

*Int J Oncol*. 2016 Oct;49(4):1385-93.

Hirayama M, Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Imamura Y, Sayem MA, Irie A, Yoshitake Y, Fukuma D, Shinohara M, Hamada A, Jono H, YubaE, Kono K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakayama H, Nishimura Y.

An oncofetal antigen, IMP-3-derived long peptides induce immune responses of both helper T cells and CTLs.

Oncoimmunology. 2016 Jan ;5(6): e1123368 1-14. doi: 10.1080/2162402X.2015.1123368

Hiraki A, Fukuma D, Nagata M, Shiraishi S, Kawahara K, Matsuoka Y, Nakagawa Y, Yoshida R, Tanaka T, Yoshitake Y, Shinohara M, Yamashita Y, Nakayama H. Sentinel lymph node biopsy reduces the incidence of secondary neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma.

Mol Clin Oncol. (Molecular and Clinical Oncology) doi:

10.3892/mco.2016.882 ;5(1):57-60. 2016

〔学会発表〕(計 1件)

ESMO; European Society for Medical Oncology 2017.9.8-12 in Madrid

Yoshihiro Yoshitake, Daiki Fukuma, Akira Yuno, Masatoshi Hirayama, Hideki Nakayama, Takuya Tanaka, Masashi Nagata, Kenta Kawahara, Yoshihiro Nakagawa, Ryoji Yoshida, Hidenao Ogi, Akimitsu Hiraki, Hirofumi Jono, Akinobu Hamada, Koji Yoshida, Takuya Tsunoda, Yasuharu Nishimura, Yusuke Nakamura, Masanori Shinohara

**Phase II clinical trial of peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients induced immune responses and prolonged OS.**

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。