

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04410

研究課題名(和文) 複合免疫療法の開発～免疫チェックポイント阻害剤と癌ワクチン～

研究課題名(英文) Development of the combined immunotherapy; immune checkpoint inhibitor and cancer vaccine

研究代表者

岡本 正人 (OKAMOTO, MASATO)

鶴見大学・歯学部・臨床教授

研究者番号：10243718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：樹状細胞(DC)を用いた癌ワクチンと免疫チェックポイント阻害剤を併用した複合免疫療法の効果について検討した。In vitro実験にて癌抗原WT1に対する細胞傷害性T細胞(CTL)誘導は、抗PD-1抗体を併用することにより増強した。同系腫瘍移植マウスをWT1パルスDC及び抗PD-1抗体で治療する事により、各々単独治療と比較して強い抗腫瘍効果を認めた。協力医療機関にて、抗PD-1抗体+癌抗原パルスDCワクチン併用療法のパイロットスタディを施行した。現在まで6例の切除不能口腔癌患者に同治療を行い経過観察中である。全例で、使用した癌抗原のうち少なくとも1種の癌抗原に特異的なCTLの誘導を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オブジーボやキイトルーダ等の免疫チェックポイント阻害剤による癌治療効果が明らかになり癌に対する免疫療法が注目されている。しかし、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果は15～25%程度であり決して満足できるものではない。さらなる治療効果向上の為に癌ワクチンとの併用が期待されている。本研究結果にて、樹状細胞ワクチンと免疫チェックポイント阻害剤の併用が非常に効果的である可能性が強く示唆され、より有効な癌療法の開発に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of the combined immunotherapy with the cancer vaccine using dendritic cells (DC) and the immune checkpoint inhibitor. In in vitro experiment, induction of cytotoxic T lymphocytes (CTLs) against WT1, which was reported to be expressed in oral squamous cell carcinoma cells, was enhanced by the combined use of anti-PD-1 antibody. In in vivo study using syngeneic tumor-bearing mice, stronger anti-tumor effect was observed by the treatment with WT1 pulsed DC vaccine and anti-PD-1 antibody as compared with DC vaccine alone or anti-PD-1 antibody alone. We conducted a pilot study of the combination therapy with anti-PD-1 antibody + cancer antigen pulsed DC vaccine. Up to now, 6 patients with unresectable oral cancer have been treated with the same method and are under observation. In all cases, induction of CTL specific for at least one cancer antigen used was confirmed. We plan to continue expanding the number of cases.

研究分野：癌免疫療法

キーワード：癌ワクチン 免疫チェックポイント阻害剤 樹状細胞 複合免疫療法 口腔癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

手術、化学療法および放射線治療の標準治療に抵抗性を示す口腔癌に対して免疫療法が期待されている。特に免疫チェックポイント阻害剤の一つである抗 PD-1 抗体( nivolumab : 商品名オプジーボ、pembrolizumab : 商品名キイトルーダなど )の効果が注目を浴びており、口腔癌を含む頭頸部癌においても従来の標準療法と比較して優れた治療効果が報告され承認が得られている。しかし、その奏効率は 15 ~ 25% 程度であり、約 80%の奏効しない患者 ( non-responder ) に対する対応が問題となっている。

近年の研究により、抗 PD-1 抗体が奏効するの条件は、癌組織中に CD8+T リンパ球が浸潤してきていること、癌細胞が PD-1 のリガンドである PD-L1 タンパクを発現していることであると言う事が明らかになった。さらに、Johns Hopkins 大学のグループでは、リンパ球浸潤が乏しく抗 PD-1 抗体が効かない癌であることがわかっている膵癌において、癌ワクチン GVAX/CRS-207 を投与することにより、膵癌組織内に著明なリンパ球浸潤を引き起こし、浸潤したリンパ球に沿って PD-L1 タンパクの発現も認められた事、すなわち癌ワクチンにより、抗 PD-1 抗体に対する non-responder を responder に変えることができたと報告し ( Cancer Immunol Res, 2:616, 2014 ) GVAX/CRS-207 と nivolumab 併用免疫療法の臨床試験 ( STELLAR study ) を開始した ( ASCO 年次集会 2015 )。現在試験中であるが本年度の中間報告では明らかな併用効果が出ているという事で最終結果報告が期待されている。

一方で、我々は従来より、専門的抗原提示細胞である樹状細胞 ( DC ) を用いた癌ワクチン ( DC ワクチン ) の臨床応用を推進してきた。特に、ワクチンとして最も優先順位の高い癌抗原に選出された ( Clin Cancer Res, 15:5323, 2009 ) WT1 抗原ペプチドをパルスした DC ワクチンでは膵癌、肺癌等など既に報告した症例だけでも約 700 例であり ( Cancer Immunol Immunother, 65:1099, 2016, Clin Cancer Res, 20:4228, 2014 等 ) 40 ~ 50%程度の responder が存在する事が明らかになってきている。頭頸部癌でも良好な治療効果が得られており、さらに樹状細胞ワクチンを投与された口腔扁平上皮癌 ( OSCC ) において、癌組織内に著しい CD8+T リンパ球の浸潤を確認した ( Res Adv in Cancer, Vol:61-76, 2005, 口腔腫瘍, 23:123, 2011 )。WT1 抗原は HNSCC の 90%以上で発現していることが既に報告されている ( Jpn J Clin Oncol, 40:377, 2010 )。WT1 ペプチドパルス DC ワクチンにより、抗 PD-1 抗体治療の効果を増強させる可能性が強く示唆された。以上のような国内外の研究・開発の動向ならびに我々の癌ワクチン開発の進捗等の経緯により、我が国における口腔癌の治療効果の向上のために、免疫チェックポイント阻害剤 ( 特に抗 PD-1 抗体 ) + 癌ワクチン併用免疫療法の開発が必要であるとの着想に至った。

## 2. 研究の目的

(1) WT1 を認識した CTL ( WT1-CTL ) を誘導し、WT1 抗原、HLA-class I ならびに PD-L1 を発現している OSCC 細胞株に対するキラー活性に及ぼす抗 PD-1 抗体の影響につき in vitro 実験系で検討する。

(2) 担癌マウスを用いた動物実験において、WT1-DC ワクチンによる WT1-CTL の腫瘍局所への浸潤を確認し、さらに抗 PD-1 抗体 + WT1-DC ワクチン併用免疫療法の抗腫瘍効果につき検討する。

(3) 本研究機関中に、抗 PD-1 抗体製剤 nivolumab (あるいは pembrolizumab) と WT1-DC ワクチン併用免疫療法の第 I/IIa 相臨床試験を開始する。同併用療法における nivolumab の至適投与量を決定し、安全性、免疫反応ならびに治療効果を検討する。さらに免疫バイオマーカー探索を行い、次の相に進むための Proof of Concept (POC) を確立する。

### 3. 研究の方法

(1) *in vitro* 実験にて、WT1 特異的 CTL の OSCC 株に対する殺傷作用を抗 PD-1 抗体が増強できるか否かについて初年度中に検索する。

(2) 担癌マウスを用いて、抗 PD-1 抗体 + WT1-DC ワクチン併用免疫療法の *in vivo* における抗腫瘍効果と免疫反応（癌組織中への CD8+T リンパ球の浸潤等）を 2 年目前半までに検討する。

(3) OSCC 患者の手術あるいは生検組織の免疫組織化学的染色により、WT1 抗原、PD-L1 および PD-L2 等の発現、癌組織中への免疫細胞の浸潤様式について研究期間を通じて解析する。

(4) 抗 PD-1 抗体 + WT1-DC ワクチン併用免疫療法の第 I/IIa 相臨床試験を行い、同併用療法の安全性と有効性を検討する。

### 4. 研究成果

樹状細胞（DC）を用いた癌ワクチンと免疫チェックポイント阻害剤を併用した複合免疫療法の効果について検討した。*In vitro* 実験にて口腔扁平上皮癌細胞で発現が報告されている WT1 に対する細胞傷害性 T 細胞（CTL）誘導は、抗 PD-1 抗体を併用することにより増強した。同系腫瘍移植マウスを WT1 パルス DC 及び抗 PD-1 抗体で治療する事により、各々単独治療と比較して強い抗腫瘍効果を認めた。協力医療機関において、抗 PD-1 抗体 + 癌抗原パルス DC ワクチン併用療法のパイロットスタディを施行した。現在まで 6 例の切除不能口腔癌患者に同治療を行い経過観察中である。全例で、使用した癌抗原のうち少なくとも 1 種の癌抗原に特異的な CTL の誘導を確認した。

本研究結果にて、樹状細胞ワクチンと免疫チェックポイント阻害剤の併用が非常に効果的である可能性が強く示唆され、より有効な癌治療法の開発に寄与すると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Akasu T, Saruta M	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical significance of tumor-infiltrating T cells and programmed death ligand-1 in patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Invest	6. 最初と最後の頁 463-477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07357907.2019.1661427	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hanada S, Tsuruta T, Haraguchi K, Okamoto M, Sugiyama H, Koido S	4. 巻 15
2. 論文標題 Long-term survival of pancreatic cancer patients treated with multimodal therapy combined with WT1-targeted dendritic cell vaccines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Vaccin Immunother	6. 最初と最後の頁 397-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21645515.2018.1524238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kanai T, Ito Z, Oji Y, Suka M, Nishida S, Takakura K, Kajihara M, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Saruta M, Okamoto M, Sugiyama H, Koido S	4. 巻 16
2. 論文標題 Prognostic significance of Wilms' tumor 1 expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 2682-2692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8961	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuda T, Takeuchi H, Sakurai T, Mayanagi S, Booka E, Fujita T, Higuchi H, Taguchi J, Hamamoto Y, Takaishi H, Kawakubo H, Okamoto M, Sunamura M, Kawakami Y, Kitagawa Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Pilot study of WT1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination with docetaxel in esophageal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 1348-1356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8734	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirabayashi K, Yanagisawa R, Saito S, Higuchi Y, Koya T, Sano K, Koido S, Okamoto M, Sugiyama H, Nakazawa Y, Shimodaira S	4. 巻 38
2. 論文標題 Feasibility and immune response of WT1 peptide vaccine in combination with OK-432 for pediatric solid tumours	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 2227-2234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagisawa R, Koizumi T, Koya T, Sano K, Koido S, Nagai K, Kobayashi M, Okamoto M, Sugiyama H, Shimodaira S	4. 巻 38
2. 論文標題 WT1-pulsed dendritic cell vaccine combined with chemotherapy for resected pancreatic cancer in a phase I study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 2217-2225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡本正人、吉田徳之、小林正学、小井戸薫雄	4. 巻 44
2. 論文標題 複合免疫療法の開発：免疫チェックポイント阻害剤とがんワクチン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 596-600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda K, Funakoshi T, Sakurai T, Nakamura Y, Mori M, Tanese A, Tanikawa A, Taguchi J, Fujita T, Okamoto M, Amagai M, Kawakami Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Peptide-pulsed dendritic cell vaccine in combination with carboplatin and paclitaxel chemotherapy for stage IV melanoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Melanoma Res	6. 最初と最後の頁 326-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CMR.0000000000000342	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goda H, Okamoto M, Nakashiro K, Hino S, Murase R, Hamakawa H	4. 巻 14
2. 論文標題 Prognostic impact of preoperative serum interleukin-6 levels in early stage oral squamous cell carcinoma patients strictly defined by sentinel node biopsy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 7965-7969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koido S, Okamoto M, Kobayashi M, Shimodaira S, Sugiyama H	4. 巻 24
2. 論文標題 Significance of Wilms' Tumor 1 antigen as a cancer vaccine for pancreatic cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Discovery Med	6. 最初と最後の頁 41-49,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 統合医療における免疫モニタリングについて
3. 学会等名 日本統合医療学会免疫部会設立記念学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 がん免疫療法の現状：ICIと特異免疫
3. 学会等名 日本免疫・細胞治療学会主催【免疫・細胞治療セミナー2018】
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 がん統合医療～免疫逃避を阻止する個別化複合治療～
3. 学会等名 第22回日本統合医療学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 口内/腸内フローラと癌・免疫～口腔ケアの重要性～
3. 学会等名 愛媛県国立大学歯学部連絡協議会、平成30年度学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 統合医療と免疫】あなたの免疫年齢は？～健康寿命の延伸のための統合医療と免疫～
3. 学会等名 第四回統合医療研究所・ハケ岳Lab.開設記念シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 プレジジョンメディシンに基づく複合免疫療法の開発～免疫逃避を阻止する「免疫再編集」～
3. 学会等名 第7回日本免疫・細胞治療学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 プレジジョン・メディシンとがん免疫療法～免疫チェックポイント阻害剤とがんワクチン～
3. 学会等名 山口大学医学部特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 あなたの免疫年齢は？～健康寿命の延伸のための統合医療と免疫～
3. 学会等名 第1回統合医療研究所・大井川Lab.開設準備シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本正人、小井戸薫雄、金井友哉、西田純幸、尾路祐介、杉山治夫
2. 発表標題 膵癌におけるWT1タンパク発現と予後
3. 学会等名 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 がん免疫療法最前線～樹状細胞ワクチン療法を中心に～
3. 学会等名 金沢医科大学 再生医療センター講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 岡本正人、合田啓之、中城公一、浜川裕之
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌のバイオマーカーIL-6～治療標的としての可能性を探る～
3. 学会等名 第26回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本正人、合田啓之、中城公一、浜川裕之
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌微小環境における免疫パラメーターと予後～治療標的になりうるか～
3. 学会等名 第38回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 樹状細胞がんワクチン～Bench to Bedside～
3. 学会等名 第71回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 新WT1を用いた樹状細胞ワクチンについて
3. 学会等名 【市民公開講座】がん医療の最前線（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 がん免疫療法の展望と将来展望
3. 学会等名 平成29年統合医療スプリングセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本正人
2. 発表標題 がん免疫療法最前線～がんワクチン、チェックポイント阻害剤、免疫細胞治療～
3. 学会等名 第71回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岡本正人、小井戸薫雄、下平滋隆、杉山治夫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 (株)技術情報協会	5. 総ページ数 557
3. 書名 ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	中城 公一  (Nakashiro Koichi)  (90314880)	愛媛大学・医学系研究科・准教授   (16301)	

