

令和 3 年 4 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16259

研究課題名(和文) ビフィズス菌を用いた経口がんワクチンのエピトープ解析とヒトへの有効性の検討

研究課題名(英文) Epitope analysis and investigation of the efficacy for human of oral cancer vaccine using Bifidobacterium

研究代表者

皆川 光 (Minagawa, Hikaru)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60792132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本経口がんワクチンは、従来のWT1ペプチドワクチンと比較して、WT1特異的キラーT細胞の割合を長期的に維持することができ、また脾臓細胞を用いたキリングアッセイでより高い抗腫瘍効果を認めた。腸管免疫を介した機構に関して、マウスの動物実験で、WT1特異的キラーT細胞が増加しているのはパイエル板よりも腸間膜リンパ節であった。また、エピトープ検索をおこない、候補エピトープを得た。現在同定中である。マウス膠芽腫細胞株を脳に同所移植する実験で、本経口がんワクチンと免疫チェックポイント阻害剤と併用することで生存率の有意な改善を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本経口がんワクチンは投与方法が簡便であることから、がん治療の種々の場面で用いることができる。これまでの化学療法と違い、腫瘍免疫応答を介した薬剤であるため、既存の治療では改善が見込めなかった患者にも使用していくことができる。今回の研究で免疫チェックポイント阻害剤と併用することで治療効果が高まることが判明した。また抗原となる可能性のある候補エピトープが得られたことから、今後HLA拘束性の検討を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：Compared to the conventional WT1-peptide vaccine, our oral cancer vaccine maintains long-term high rate of WT1-specific killer T cells and has a greater anti-tumor effect in killing assay in mouse model. As for gut immunity, WT1-specific killer T cells increase at the mesenteric lymph nodes, not at Peyer's patch. We got several epitopes candidates by epitope analysis. We currently have considered in detail. When the glioblastoma cells were innocuated at the mouse's brain, they survive longer if they are administered with oral vaccine and immuncheckpoint inhibitor together.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：がんワクチン 腫瘍免疫 経口 腸内細菌 ビフィズス菌 WT1

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

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的はビフィズス菌をプラットフォームとした経口がんワクチンのヒトへの応用可能性を検索することである。小児がんに対する治療成績は、化学療法や放射線照射など集学的治療により現在では70-80%と向上がみられたが、この10年は改善がみられない。このことは既存の治療法の改良だけでは成績の向上が見込めない患者が存在し、新たな治療法として成人と同じく免疫療法の開発が必要であるということの意味する。特に膠芽腫は化学療法、放射線照射に対し不応性で、これらの治療法では生存が望めない。このような予後不良な症例に対する免疫療法の開発を試みた。

2. 研究の目的

申請者らはすでにマウスモデルにおいてビフィズス菌をプラットフォームとした経口がんワクチンによる抗腫瘍効果をもとめた。本研究の目的は機序の解明と本ビフィズス菌により提示されるエピトープの同定である。またマウス膠芽腫モデルを作成し、膠芽腫に対する本剤の有効性を検討した。

3. 研究の方法

マウスモデルにおけるエピトープの検出

Day0 に WT1 蛋白を強発現させたマウス白血病細胞株を C57BL/6 マウスの皮下に接種し、day1 から経口がんワクチンを毎日内服させる。内服開始 29 日後に脾臓からリンパ球を採取する。種々のエピトープに対する反応性をみる。

複合免疫療法の開発

マウス膠芽腫細胞株をマウスの脳に同所移植し、免疫チェックポイント阻害剤と本ビフィズス菌との併用し、その抗腫瘍効果を検討した。

4. 研究成果

ビフィズス菌をプラットフォームとして WT1 蛋白を表層に発現させた経口がんワクチンが WT1 ペプチドワクチンより強い抗腫瘍効果を持つことがマウスモデルにおいて確認されている。本ワクチンのエピトープの検出を試みたところ、数エピトープを候補とすることができた。また、マウス膠芽腫細胞株をマウスの脳に同所移植し、免疫チェックポイント阻害剤と併用することにより生存率の有意な改善が見られた。これはヒトでの実臨床により近い形になっており、将来的に経口がんワクチンが使用できる場面が増えることを意味する。脾臓細胞を用いた膠芽腫細胞へのキリングアッセイにより WT1 ペプチドワクチンよりも高い抗腫瘍効果が認められた。WT1 経口がんワクチンにおける腸管免疫の有効性のさらなる機序の解明および免疫チェックポイント阻害剤との併用時の腫瘍の免疫状態の解明を今後の研究課題としていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

2019/03/1 ASCO-SITC

The anti-tumor effect of oral cancer vaccine using Bifidobacterium as a platform for displaying Wilms' tumor 1 protein

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：経口腫瘍ワクチンと免疫抑制阻害剤との併用によるがん治療

発明者：白川利朗(神戸大学)、橋井佳子(大阪大学)

権利者：国立大学法人神戸大学、国立大学法人大阪大学、

種類：実用

番号：PCT/JP2017/044123

出願年：平成 29 年 12 月 8 日

国内外の別： 国内外

取得状況 (計 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。