

平成 21年 4月30日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590894

研究課題名（和文） 肺癌を標的とした、WT1 ペプチド癌ワクチン療法の開発

研究課題名（英文） Development of WT1 peptide cancer vaccine targeting lung cancer

研究代表者

岡 芳弘（OKA YOSHIHIRO）

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：20273691

研究成果の概要:WT1 特異的ヘルパーペプチド WT1-332 が複数種類の HLA class II 拘束性に WT1 特異的ヘルパーT 細胞を誘導することを示した。HLA-A*0201 拘束性の WT1 特異的 CTL ペプチド WT1-187 が HLA-A*0206 拘束性にも WT1 特異的 CTL を誘導することを示した。これらの成果は、より多くの癌患者での癌抗原 WT1 特異的免疫応答能の検討を可能とし、また、WT1 ペプチドワクチンの適応拡大に役立つ。肺癌患者血清中の WT1 抗体価が予後と相関を示すことを示し、肺癌の制御における WT1 特異的免疫応答の重要性が示唆された。脳腫瘍などでの WT1 ワクチン有効症例を経験し、報告した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：WT1、肺癌、癌免疫療法、ペプチドワクチン

1. 研究開始当初の背景

(1) 肺癌は、悪性腫瘍のうちで大きな割合を占めるものであり、また、早期に発見され手術療法が可能なもの以外は治癒を期待し難いのが現状である。従来抗癌剤を用いた化学療法による治療成績の大きな飛躍はみとめられておらず、分子標的薬などの新規薬剤が導入されつつあるが、その予後の改善のためには、さらに、新しい治療法の開発が望まれる。

(2) 最近、癌細胞が発現する「癌抗原」を標的にした癌免疫療法が注目を浴びている。我々も、癌抗原 WT1 を標的とした癌免疫療法、つまり、WT1 ペプチドワクチンの開発・確立に向けた基礎研究を行ってきた。WT1 タンパクは、種々の悪性腫瘍に発現している、癌遺伝子としての働きをもつ、という癌抗原としてすぐれた性質を持っている。後者()に関しては、WT1 を免疫療法の標的とすれば癌細胞の免疫学的逃避が生じにくいという利点がある。これらを考えると、WT1 は理想

的な癌拒絶抗原のひとつであると考えられる。

(3) 上記の(1)や(2)をもとに研究を積み重ね、実際に、種々の悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドワクチンの臨床試験を開始しており、臨床的にも WT1 ペプチドワクチンが癌治療にある程度有効であることを示すデータを有している。

2. 研究の目的

(1) WT1 ペプチドワクチンの開発・確立に向けた基礎研究を行う。そこには、免疫学的に WT1 ペプチドワクチンの効果を増強させる方法の開発や、その適応拡大を図るための研究が含まれる。また、これらを通して、生体における癌抗原に対する免疫応答に関する理解を深める。

(2) 実際に肺癌などの癌患者に WT1 ペプチドワクチンを投与し、それにより誘導される免疫学的反応や臨床反応(効果)を検証する。

3. 研究の方法

(1) WT1 ペプチドワクチンの効果の増強に WT1 特異的ヘルパーT 細胞は重要な働きをされると考えられる。その WT1 特異的ヘルパーT 細胞を誘導できる WT1 特異的ヘルパーペプチドである WT1-332 ペプチド(以前に我々が同定)がどのような HLA class II タイプ拘束性に機能するかを検証した。

(2) WT1 ペプチドワクチンの適応患者を増加させるために、日本人に比較的多い HLA-A*0206 拘束性に WT 特異的 CTL を誘導できる WT-CTL ペプチドの同定を試みた。

(3) 肺癌患者に癌抗原 WT1 に対する免疫応答能が備わっているかを検討するために、また、その免疫応答能が予後に影響するかを検討するために、非小細胞肺癌患者血清中の抗 WT1 抗体を測定した。

(4) 実際に肺癌を含む多くの癌患者に WT1 ペプチドワクチンを投与し、その免疫学的ならびに臨床的效果を観察した。

4. 研究成果

(1) 以前に我々が同定した WT1 特異的ヘルパーペプチドである WT1-332 ペプチドが、もともとの同定時に示された HLA-DRB1*0405 拘束性だけでなく、HLA-DRB1*0502 や HLA-DRB1*0501 など複数の HLA class II タイプに拘束性に WT1 特異的ヘルパーT リンパ球を誘導できることを明らかにした。この結果

は、WT1-332 ペプチドをヘルパーペプチドワクチンとして癌患者に投与する時の適応拡大に役立つ。また、癌患者での癌抗原特異的免疫応答能のより多くの患者での検討にも役立つと考えられる。

(2) WT1-187 ペプチドは HLA-A*0201 (日本人の約 20%が持つ)拘束性に WT1 特異的 CTL を誘導できることを、我々は以前に示した。今回、この WT1-187 ペプチドが、日本人の約 15%が持つ HLA-A*0206 拘束性にも WT1 特異的 CTL を誘導できることを明らかにした。この結果は、WT1 ペプチドワクチンの適応拡大に役立つと考えられる。

(3) 血清中の抗 WT1 抗体価の高い非小細胞肺癌患者はそれが低いその患者より予後がよいことを示唆する結果を得た。この結果は、肺癌細胞の増殖のコントロールにおける WT1 特異的免疫反応の重要性を示唆するものである。つまり、肺癌治療に WT1 ペプチドワクチン療法を用いる rationale になると考える。

(4) 今まで多くの悪性腫瘍患者に WT1 ペプチドワクチンを投与してきたが、さらに、その症例数を蓄積することができた。比較的 common な造血器脳腫瘍である多発性骨髄腫の WT1 ペプチドワクチン有効症例を経験し、論文報告した。肺癌と同じ固形癌である Glioblastoma 21 例に関する第 II 相臨床試験の結果を報告した。その中には、2 例の PR 例を含めた臨床的反応陽性症例が含まれている。これらの臨床的結果は、今後の肺癌に対する WT1 ペプチドワクチン療法の開発・改良に大いに役立つ。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

Oji Y., Kitamura Y., Kamino E., Kitano A., Oka Y., Kawase I., et al. (岡 芳弘: 27 人中 22 番目、尾路祐介: 27 人中 1 番目) WT1 IgG antibody for early detection of non-small cell lung cancer and as its prognostic factor. International Journal of Cancer, in press 査読有

Ohta H., Hashii Y., Oka Y., Oji Y., Ozono K. et al (岡 芳弘: 15 人中 10 番目、尾路祐介: 15 人中 11 番目). WT1 (Wilms' tumor 1) peptide immunotherapy for childhood rhabdomyosarcoma: a case report. Pediatric Hematology and Oncology,

26: 74-83, 2009. 査読有
岡 芳弘, 川瀬一郎. 癌抗原WT1 を標的とした免疫療法 - WT1 ペプチドワクチン - 日本臨床免疫学会会誌, 31: 375-382, 2008. 査読無
岡 芳弘, 川瀬一郎. 免疫療法の現況と今後の可能性(肺癌 基礎・臨床研究のアップデート) 日本臨床, 66: 658-665, 2008. 査読無
Oka Y., Tsuboi A., Fujiki F., Shirakata T., Oji Y. et al (岡 芳弘: 11 人中 1 番目, 尾路祐介: 11 人中 10 番目). "Cancer antigen WT1 protein-derived peptide"-based treatment of cancer -Toward the further development-. Current Medicinal Chemistry, 15: 3052-3061, 2008. 査読有
Oka Y., Tsuboi A., Oji Y., Kawase I., Sugiyama H. WT1 peptide vaccine for the treatment of cancer. Current Opinion in Immunology, 20:211-220, 2008. 査読有
Fujiki F., Oka Y., Kawakatsu M., Oji Y. et al (岡 芳弘: 16 人中 2 番目, 尾路祐介: 16 人中 15 番目). A WT1 protein-derived, naturally processed 16-mer peptide, WT1₁₃₂, is a promiscuous helper peptide for induction of WT1-specific Th1-type CD4⁺ T cells. Microbiology and Immunology, 52: 591-600, 2008. 査読有
Li Z., Oka Y., Tsuboi A., Oji Y. et al (岡 芳弘: 20 人中 2 番目, 尾路祐介: 20 人中 19 番目). Identification of a WT1 protein-derived peptide, WT1₁₈₇ as an HLA-A*0206-restricted, WT1-specific CTL epitope. Microbiology and Immunology, 52: 551-558, 2008. 査読有
Tatsumi N., Oji Y., Tsuji N., Oka Y., Sugiyama H. et al (岡 芳弘: 19 人中 18 番目, 尾路祐介: 19 人中 2 番目). Wilms' tumor gene WT1-shRNA as a potent apoptosis-inducing agent for solid tumors. International Journal of oncology, 32: 707-711, 2008. 査読有
Izumoto S., Tsuboi A., Oka Y., Oji Y., et al (岡 芳弘: 22 人中 3 番目, 尾路祐介: 22 人中 12 番目). Phase II clinical trial of WT1(Wilms tumor gene) peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma. Journal of Neurosurgery, 108: 963-971, 2008. 査読有
Tsuboi A., Oka Y., Nakajima H. Oji Y. et al (岡 芳弘: 21 人中 2 番目, 尾路祐介: 21 人中 15 番目). Wilms' tumor gene

WT1 peptide-based immunotherapy induced minimal response in a patient with advanced, therapy-resistant multiple myeloma. International Journal of Hematology, 86: 414-417, 2007. 査読有

[学会発表](計 16 件)

岡 芳弘, 西田純幸, 武田 裕, 尾路祐介ら (岡 芳弘: 10 人中 1 番目, 尾路祐介: 10 人中 5 番目). 大腸癌、膵癌に対するWT1 ペプチドワクチン療法. 第 21 回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 東京. 2008 年 11 月 19 日.
西田純幸, 岡 芳弘, 坪井昭博, 尾路祐介ら (岡 芳弘: 10 人中 2 番目, 尾路祐介: 10 人中 5 番目). 進行大腸癌に対するHLA-A*2402 拘束性WT1 ワクチン療法第 1/11 相臨床試験. 第日本癌学会学術総会. 名古屋. 2008 年 10 月 30 日.
橋本直哉, 坪井昭博, 泉本修一, 岡 芳弘ら (6 人中 4 番目). 再発神経膠腫に対するWT1 ペプチドワクチン療法 臨床第 2 相試験. 第日本癌学会学術総会. 名古屋. 2008 年 10 月 29 日.
北野愛子, 尾路祐介, 中村三千代, 岡 芳弘ら (岡 芳弘: 9 人中 2 番目, 尾路祐介: 9 人中 7 番目). WT1 IgG抗体は非小細胞肺癌の早期診断と予後診断に有用なマーカーである. 第日本癌学会学術総会. 名古屋. 2008 年 10 月 29 日.
西田純幸, 川上 学, 坪井昭博, 村尾綾子, 尾路祐介, 岡 芳弘ら (岡 芳弘: 11 人中 10 番目, 尾路祐介: 11 人中 8 番目). MDS-AMLに対しHLA-A*2402 拘束性改変型WT1ペプチドワクチン療法を行い、長期間AMLの再発なく経過している 1 例. 第 70 回日本血液学会総会. 京都. 2008 年 10 月 11 日.
坪井昭博, 岡 芳弘, 西田純幸, 尾路祐介ら (岡 芳弘: 9 人中 2 番目, 尾路祐介: 9 人中 6 番目). MRDを有する再発高リスク急性骨髄性白血病患者にWT1 ワクチン療法を行い 5 年以上の寛解を維持している 3 症例. 第 70 回日本血液学会総会. 京都. 2008 年 10 月 11 日.
尾路祐介, 岡 芳弘, 西田純幸, 白方俊章ら (岡 芳弘: 10 人中 2 番目, 尾路祐介: 10 人中 1 番目). グリベックとの併用によるCMLに対するWT1ペプチドワクチン免疫療法. 第 70 回日本血液学会総会. 京都. 2008 年 10 月 10 日.
白方俊章, 猪原秀典, 岡 芳弘, 尾路祐

介、久保 武ら(岡 芳弘:11人中3番目、尾路祐介:11人中7番目)。顎下腺患者に対するWT1 ペプチドワクチン療法。第66回日本癌学会学術総会。横浜。2007年10月4日。

藤木文博、岡 芳弘、川勝真衣、尾路祐介ら(岡 芳弘:12人中2番目、尾路祐介:12人中11番目)。リアルタイムPCRを用いた担癌患者末梢血中のWT1 特異的CD4 陽性T細胞の定量的解析。第66回日本癌学会学術総会。横浜。2007年10月4日。

原田ゆきえ、岡 芳弘、川上 学、尾路祐介ら(岡 芳弘:13人中2番目、尾路祐介:13人中11番目)。Single cell RT-PCR法を用いた、WT1 ワクチン投与患者体内でのWT1 特異的CTLクローンの動態解析。第66回日本癌学会学術総会。横浜。2007年10月4日。

尾路祐介、北村弥生、上農枝里子、北野愛子、岡 芳弘、三好新一郎、杉山治夫。Production of anti-Wilms tumor gene WT1 IgG antibody in patients with non small lung cancer (NSCLC)。第66回日本癌学会学術総会。横浜。2007年10月3日。

辰巳直也、尾路祐介、東尾麻里、岡 芳弘ら(尾路祐介:9人中2番目、岡 芳弘:9人中8番目)。shRNA targeting WT1 17AA(+) isoforms is a potent apoptosis-inducing agent for solid tumors。第66回日本癌学会学術総会。横浜。2007年10月3日。

鈴木 進、渡辺正人、岡 芳弘、恵美宣彦ら(7人中4番目)。改良型WT1 ペプチドワクチン投与後に誘導されるWT1-CTLの頻度とペプチドの応答性について。第69回日本血液学会/第49回日本臨床血液学会合同総会。横浜。2007年10月13日。

坪井昭博、岡 芳弘、西田純幸、白方俊章、尾路祐介、杉山治夫。多発性骨髄腫に対してWT1 ペプチドワクチンを行って有効であった一例。第69回日本血液学会/第49回日本臨床血液学会合同総会。横浜。2007年10月12日。

原田ゆきえ、岡 芳弘、川上 学ら(16人中2番目)。Single cell RT-PCR法を用いた、WT1 ワクチン投与患者体内でのWT1 特異的CTLクローンの動態解析。第69回日本血液学会/第49回日本臨床血液学会合同総会。横浜。2007年10月12日。

岡 芳弘、坪井昭博、尾路祐介、川瀬一郎ら(岡 芳弘:15人中1番目、尾路祐介:15人中13番目)。WT1 ペプチドワクチン療法により長期に血液学的寛解を維持しているAML3症例。第69回日本血液学会/第49回日本臨床血液学会合同総会。

横浜。2007年10月12日。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡 芳弘 (OKA YOSHIHIRO)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 20273691

(2) 研究分担者

尾路 祐介 (OJI YUSUKE)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 20294100
大崎 匡 (OSAKI TADASHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 50324778
武田 吉人 (TAKEDA YOSHITO)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 40452388

(3) 連携研究者