

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：平成 23 年度 ～ 平成 24 年度

課題番号：23791264

研究課題名（和文）悪性黒色腫に対する新規治療法における制御性免疫細胞の関与の解明

研究課題名（英文） Evaluation of regulatory immune cells in a new therapy for malignant melanoma

研究代表者 谷岡 未樹 Miki Tanioka

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：00402842

研究成果の概要（和文）：

私は京都大学血液内科と共同で同種悪性黒色腫死細胞株を貪食した樹状細胞ワクチンとシクロホスファミドを併用した第IV期メラノーマに対する免疫療法を実施した。この研究は京都大学の倫理委員会の承認のもと行われた。本研究によりこの臨床試験における制御性T細胞の役割の一部を明らかにできた。

研究成果の概要（英文）：

A clinical trial of a novel immunotherapy for stage IV melanoma patients using dendritic cells recognizing a human melanoma cell line was conducted in corporation with the department of hematology. A local ethics committee approved this study. This study revealed a part of regulatory T cell in this study.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：皮膚科学

科研費の分科・細目：7214

キーワード：悪性黒色腫、樹状細胞、制御性 T 細胞、免疫療法

1. 研究開始当初の背景

悪性黒色腫は皮膚悪性腫瘍のなかで最も悪性度の高い腫瘍の一つであり遠隔転移を来すと生命予後不良である。その理由は、悪性黒色腫が化学療法や放射線療法に抵抗性を有しており、現時点で有効性が確立された治療法が開発されていないことにある。また、悪性黒色腫は自然治癒することが知られている腫瘍であり、

抗腫瘍免疫機構を解析する上で重要なモデルになると考えられてきた。

しかし、その治療効果は乏しく未だかつて有効な免疫療法は確立されていない。一方で、抗腫瘍免疫を制御する機構が存在することが証明され、その制御機構を担う免疫細胞が制御性T細胞であることが明らかになってきた。

これまでの悪性黒色腫に対する治療法は

腫瘍細胞を直接のターゲットとした抗癌剤治療や、樹状細胞に着目した抗腫瘍免疫を高めようとする治療法であった。申請者は、抗腫瘍免疫を抑制している制御性T細胞の役割に着目し、抗腫瘍免疫そのものを増強させるのではなく、抗腫瘍免疫を制御する機構に着目した悪性黒色腫に対する治療法が開発可能であると着想した。

2. 研究の目的

新規の樹状細胞療法の前にシクロフォスファミドを使用し、制御性T細胞を減少させることで、樹状細胞の臨床効果が増強すると発想し、ヒトに対する臨床試験を計画している。この試験における制御性T細胞の役割を解析し、臨床効果と相関するかどうか検証するのが本研究の目的である。

同種悪性黒色腫死細胞株を貪食した樹状細胞ワクチンとシクロホスファミドを併用した第IV期メラノーマに対する免疫療法を新規臨床試験として実施するのに際して、その免疫モニタリングとして制御性T細胞に着目して解析を進める。これにより、これまでの樹状細胞療法の有効性が乏しかった理由を明らかにするとともに、さらなる新規治療法開拓への布石とする。

3. 研究の方法

フローサイトメトリーによる解析：シクロフォスファミド投与前後における患者末梢血の制御性T細胞数の変化をこれまでの臨床研究をふまえてFOXP3の発現量で4分画に分けて観察した。

液性免疫反応：悪性黒色腫抗原に対する血清中の自己抗体をELISA法で測定した。

細胞性免疫反応：患者末梢血中に存在する悪性黒色腫抗原ペプチドに特異的に反応す

るT細胞をEPIMAX法で同定し、その機能を解析する。EPIMAX法は選択したv抗原ライブラリーのペプチドで刺激した末梢血単核球を短時間培養し、抗原特異的サイトカイン遊離の解析とT細胞の増殖の解析を一体化した方法である。制御性T細胞は、悪性黒色腫抗原ペプチドに暴露したときIL-10を分泌するが、IFN γ は分泌しないことで同定する。この試験を、シクロフォスファミド投与前後で行った。

4. 研究成果

平成22年から準備を開始し、平成24年度から京都大学医の倫理委員会の承認のもと臨床試験を開始した。その結果10名の進行期悪性黒色腫をエントリーし、臨床試験を実施した。メディアで広報されたこともあり、全国から多数の問い合わせをいただき、エントリーは全国の患者からなされた。

臨床試験は探索医療センターをはじめとする臨床試験に関する経験豊富なスタッフによりバックアップを受けて行われた。臨床試験は円滑に施行され、患者のデータを集積し、無事終了に至っている。とくに安全性に問題となるような重篤な副作用は生じなかった。患者からアフエレーシスの際に免疫細胞を分離し保存している。これらの保存検体を用いて免疫担当細胞の解析を行っているところである。

成果については、京都大学および京都大学皮膚科のホームページに公表し社会に情報を発信する予定である。

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12件)

1, Tanioka M

Benign acral lesions showing parallel ridge pattern on dermoscopy

J Dermatol 38(1): 41-4, 2011.

2, Fujii H, Arakawa A, Kitoh A, Miyara M, Kato M, Kore-eda S, Sakaguchi S, Miyachi Y, Tanioka M, Ono M. Perturbations of both non-regulatory and regulatory FOXP3(+) T cells in patients with malignant melanoma.

Br J Dermatol 164(5):1052-60, 2011.

3, Hiura Y, Nakanishi T, Tanioka M, Takubo T, Moriwaki S.

Identification of autoantibodies for α and γ -enolase in serum from a patient with melanoma.

Japanese Clinical Medicine 2: 35-41, 2011.

4, Endo Y, Tanioka M, Miyachi Y.

Prognostic factors in cutaneous squamous cell carcinoma: Is patient delay in hospital visit a predictor of survival?

ISRN dermatology 2011:285289, 2011.

5, Kaku Y, Tanizaki H, Tanioka M, Sakabe J, Miyagawa-Hayashino A, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K.

Sebaceous carcinoma arising at a chronic candidiasis skin lesions of a patient with keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome.

Br J Dermatol 166(1):222-4, 2012.

6, Kaku Y, Tanioka M, Tanizaki H, Miyachi Y

Popliteal sentinel lymph node biopsy is important in malignant melanoma of the distal lower extremities: a case report of acral lentiginous melanoma with simultaneous inguinal and popliteal lymph node micrometastases.

Eur J Dermatol 22(1):135-6, 2012.

7, Ono S, Tanioka M, Fujisawa A, Tanizaki H, Miyachi Y, Matsumura Y.

Angiosarcoma of the scalp successfully treated with a single therapy of sorafenib.

Arch Dermatol 148(6): 683-5, 2012.

8, Toya M, Tanizaki H, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

Another pitfall of sentinel lymph node biopsy: scar after lymph node biopsy 30 years ago revealed a sentinel lymph node

Dermatol Online J 18(1):13, 2012

9, Ueda M, Endo Y, Kaku Y, Tanizaki H, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) associated with metastatic malignant melanoma.

Eur J Dermatol 22(3): 411-412, 2012

10, Kabata D, Endo Y, Fujisawa A, Kaku Y, Tanizaki H, Maruta N, Nakagawa Y, Miyachi Y, Tanioka M.

Bilateral inguinal positive sentinel lymph node metastases of extramammary Paget disease: Does this clinical situation have a surgical indication?

Dermatol Surg 38(8): 1392-4, 2012

11, Nonomura Y, Otsuka A, Endo Y, Fujisawa A, Miyagawa-Hayashino A, Sumiyoshi S, Kabashima K, Miyachi Y, Tanioka M.

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, presenting pseudoepitheliomatous hyperplasia mimicking squamous cell carcinoma.

Eur J Dermatol 2012.

12, Nonomura Y, Tanioka M, Mitomi Y, Fujisawa A, Miyachi Y.

Secondary extramammary Paget's disease with underlying recurrent bladder carcinoma

Eur J Dermatol 22: 129-30, 2012.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

京都大学皮膚科のホームページで成果を公表予定である。

6. 研究組織

(1) 研究代表者 谷岡未樹
研究者番号 : 00402842

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし