

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591157

研究課題名(和文) 腫瘍免疫の再構築をコンディショニングとした進行期肺癌に対する新たな免疫療法の開発

研究課題名(英文) Novel tumor immunotherapy for advanced lung cancer using homeostatic reconstitution of antitumor immunity

研究代表者

渡部 聡 (Watanabe, Satoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：50529740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法、放射線療法後のリンパ球減少状態からの回復期には、抗腫瘍エフェクターT細胞の誘導が増強されることが知られている。我々は担癌マウスモデルを用いて、この回復期において殺細胞性治療抵抗性の免疫抑制細胞が増加することを発見した。これら免疫抑制細胞を、抗体を用いて除去すると抗腫瘍免疫応答が増強され、腫瘍の成長が抑制された。

当院で治療を受けた進展型小細胞肺癌患者の末梢血検体を化学療法前後で解析すると、マウス同様に免疫抑制細胞が増加していた。今後は、化学療法後のリンパ球減少状態からの回復期を利用して、免疫抑制細胞を効率よく除去して抗腫瘍エフェクターT細胞を誘導する免疫療法の開発を検討している。

研究成果の概要(英文)：It has been well established that priming of antitumor effector T cells is augmented during recovery from lymphopenia induced by cytotoxic regimens. We found immune-suppressive cells resistant to cytotoxic therapy were increased following cytotoxic regimens. Depletion of these immune-suppressive cells using monoclonal antibodies enhanced antitumor immune responses and delayed tumor progression. Consistent with mice model, FACS analysis of peripheral blood monocytes from advanced small cell lung cancer patients revealed increased percentage of immune-suppressive cells after chemotherapy. Our results show that the combination of lymphodepletion with the further inhibition of immune-suppressive cells resistant to cytotoxic therapies represent a promising approach to enhance the efficacy of tumor immunotherapies.

研究分野：Respiratory medicine

キーワード：Tumor immunotherapy Regulatory T cells lung cancer

## 1. 研究開始当初の背景

腫瘍細胞は遺伝子変異により、分裂能の増強や細胞寿命の延長、転移能の獲得等に関わる形質を有している。腫瘍細胞には正常細胞と異なる蛋白が発現しており、これらは腫瘍抗原として宿主の免疫細胞に認識される。担癌宿主にはエフェクターT細胞 (Teff) が誘導されていることが知られているが、担癌宿主の免疫システムが腫瘍を制御、退縮させることは非常に稀である。これまでに、(1)ワクチン等により抗原提示細胞に腫瘍抗原を効率よく提示させ、より強力な Teff を誘導させる(2)Teff を *in vitro* で刺激・増殖して担癌宿主に移入する(3)担癌宿主の免疫抑制細胞を阻害するなどの方法が用いられてきたが、十分な治療成績は得られていなかった。

化学療法や放射線治療後のリンパ球減少状態からの回復期には、T細胞はTCRへの弱い自己抗原刺激で分裂し、Teffに似た細胞に分化することが知られている(homeostatic proliferation; HP)。化学療法、放射線療法

といった殺細胞性治療後のHPを利用することで、腫瘍抗原特異的なTCRを持つT細胞をより強力なTeffに誘導可能であると考えられる。

## 2. 研究の目的

(1)化学療法後のHP期における、エフェクター/サプレッサーバランス構築の機序を明らかにすること

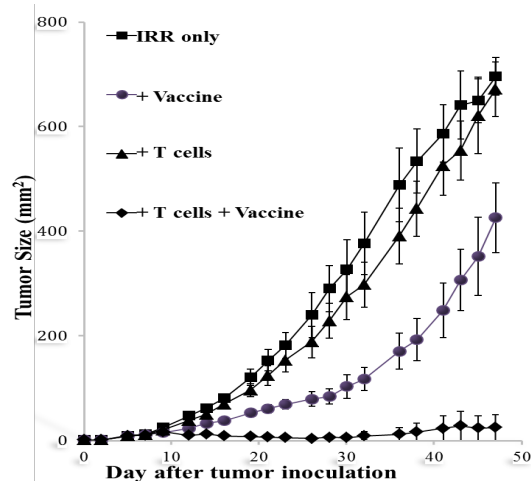
(2)HP期における免疫抑制細胞誘導を阻害し、抗腫瘍エフェクターT細胞を効率よく誘導すること

(3)予後不良な進行期肺癌患者に対する化学療法、放射線療法とT細胞療法とのコンビネーションによる強力な腫瘍免疫療法の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院に入院した進行期

肺癌患者の化学療法前後の末梢単核球を分離し、リンパ球減少状態からの回復期にお



けるエフェクター/サプレッサーバランス、および抑制性T細胞などの免疫抑制細胞の割合を確認する。

担癌マウスを用いる系では、移入するT細胞の培養条件の検討、既存のワクチン療法とのHPを利用したT細胞療法の併用の検討を行う。

## 4. 研究成果

進行期肺癌患者の化学療法後のHP期においては、エフェクター/サプレッサーバランスが著しくサプレッサー側に傾いていることを発見した。担癌マウスを用いた系では、HP期には化学療法抵抗性の抑制性T細胞が残存し、抗腫瘍免疫応答を抑制していること、またこの抑制性T細胞を抗体で除去すると腫瘍の成長を遅らせることが出来ることを発見し報告した。

また、全身照射後のHP期に、*ex vivo*で刺激、増殖させたT細胞移入およびワクチン療法を組み合わせ、腫瘍の成長を遅らせることに成功した。

## 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 9 件)

渡部聡 (他 13 名 8 番目)、Advanced

thymic cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel in a patient undergoing hemodialysis. Intern Med. 2015;54(1):55-8、査読有。  
渡部聡 (他 12 名 2 番目) A case of thymic cancer effectively treated by weekly paclitaxel combined with carboplatin. 2014, Dec, 12(13):2607-2609、査読有。  
渡部聡 (他 9 名 8 番目) DDX3X induces primary EGFR-TKI resistance based on intratumor heterogeneity in lung cancer cells harboring EGFR-activating mutations. PLoS One. 2014 Oct 24;9(10):e111019、査読有。  
渡部聡 (他 11 名 1 番目) Effectiveness of Gefitinib against Non-Small-Cell Lung Cancer with the Uncommon EGFR Mutations G719X and L861Q. J Thorac Oncol. 2014, Feb; 9(2): 189-94、査読有。  
渡部聡 (他 5 名 3 番目) Morphine and breast tumor metastasis: the role of matrix-degrading enzymes. Clin Exp Metastasis. 2014 Feb;31(2):149-58、査読有。  
渡部聡 (他 11 名 10 番目) DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 3, X-linked is an immunogenic target of cancer stem cells. Cancer Immunol Immunother. 2013, Oct; 62(10): 1619-28、査読有。  
渡部聡 (他 13 名 2 番目) The efficacy of triplet antiemetic therapy with 0.75 mg of palonosetron for chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer,

2013 Sep;21(9): 2575-81、査読有。  
渡部聡 (他 17 名 2 番目)、 Depletion of radio-resistant regulatory T cells enhances antitumor immunity during recovery from lymphopenia. Blood, 2012 Sep 20; 120 (12): 2417-27、査読有。  
渡部聡 (他 8 名 7 番目) Epitope diversification driven by non-tumor epitope-specific Th1 and Th17 mediates potent antitumor reactivity. Vaccine, 2012 Sep 21; 30(43): 6190-7、査読有。

[学会発表](計 7 件)

渡部聡 (他 13 名 2 番目) Critical roles of chemo-resistant effector and regulatory T cells in antitumor immunity after cytotoxic therapy. 日本癌学会、2014年9月25日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)。

渡部聡 (他 15 名 2 番目) Dendritic cell vaccination and regulatory T cell depletion augment antitumor immunity after cytotoxic therapy. American association of cancer research、2014年4月8日、サンディエゴ(USA)。

渡部聡 (他 13 名 2 番目) Ex-vivo expanded CD4+ T cells effectively prohibit tumor growth mediating CTLs in lymphopenic hosts. 日本癌学会、2013年9月3日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)。

渡部聡 (他 12 名 2 番目) Appropriate conditioning of CD4+ T cells for antitumor immunotherapy. American association of cancer research、2013年4月9日、ワシントンD.C.(USA)。

渡部聡 (他12名2番目) Chemo-resistant regulatory T cells suppress the development of antitumor immunity after cytotoxic regimens. American association of cancer research、2013年4月9日、ワシントンD.C. (USA)。

渡部聡 (他11名2番目) Combination of cyclophosphamide and inhibition of chemo-resistant suppressor cells successfully treated advanced tumors. 日本癌学会、2012年9月20日、ロイトン札幌 (北海道・札幌市)。

渡部聡 (他9名2番目) Successful treatment of advanced tumors with chemo-immunotherapy: a combination of cyclophosphamide and inhibition of chemo-resistant immune suppressor cells. American association of cancer research、2012年4月2日、シカゴ (USA)。

〔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：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

渡部 聡 (WATANABE, SATOSHI)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：50529740

### (2)研究分担者

各務 博 (KAGAMU, HIROSHI)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：30418686

吉澤 弘久 (YOSHIZAWA, HIROHISA)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：50282984

中田 光 (NAKATA, KO)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：80207802

三浦 理 (MIURA, SATORU)

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：70420320

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：