

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591981

研究課題名(和文) 癌幹細胞の細胞周期機構を標的とした新規癌ワクチン療法の開発

研究課題名(英文) Development of cancer vaccine therapy by targeting cell cycle of cancer stem cell

研究代表者

松田 健司 (Matsuda, Kenji)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：30398458

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)：細胞周期の調節に関わると報告されているPMLを標的とすることでG0からの追い出しを図り、抗がん剤の感受性を高めるとことを検討した。検討項目としては術前に化学療法を行った後に切除を行った標本におけるPML発現profileを検討し、特にオキサリプラチンとその臨床効果との関連性も検討した。抗がん剤における論証効果(CR/PR)が65%に確認されPMLとの相関を検討中であるが、まだ有意な関連性は同定できていない。また、同時にmouseにおけるadjuvantを使用した治療効果についても検討中であり、TLR3 ligandを使用したadjuvantの有効性が示された。

研究成果の概要(英文)：We have targeted PML which reportedly regulate cell cycle. We have expected that cancer stem cell was thrown out from G0 status by targeting PML and which increases chemosensitivity. We have assessed the correlation between the expression of PML and chemosensitivity. We have not found out a significant relation up to the present. On the other hand, we have shown the possibility of PML targeted cancer vaccine therapy by using TLR ligand in mouse model.

研究分野：大腸肛門病学

キーワード：PML peptide

1. 研究開始当初の背景

当科では以前より腫瘍免疫研究を抗原ペプチドや adjuvant などの様々な観点より展開してきた。しかし、従来からの発想では限界もあり新たな戦略が求められている。近年は白血病からの研究に端を発し癌幹細胞研究が飛躍的に進歩している。すなわち、腫瘍制御においては化学療法の強度を上げ total cell killing を追求するのではなく、癌幹細胞を標的とした治療への発想転換がなされてきている。今回、我々は癌細胞の細胞周期機構に注目した新規癌ワクチン療法の可能性について検討することとした。

2. 研究の目的

癌幹細胞の特徴としての細胞周期の静止期(G0)に留まることで未分化性を維持している点に着目し、その未分化性の維持に関わる前骨髄性白血病遺伝子(PML)に着目した癌免疫療法を開発することを目的とした。PML 発現レベルが TLR ligand の adjuvant の効果に及ぼす影響についても検討することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1)臨床検体における検討:PML と感受性に関連すると近年報告されているオキサリプラチンを使用した化学療法(FOLFOX+bevacitumab)を用いた術前化学療法を行って切除を施行した組織での検討。
- (2)PML 特異的 HLA-A24 拘束性エピートペプチドの開発
- (3)Mouse model における、PML peptide と TLR ligand の治療効果モデルの検討。

4. 研究成果

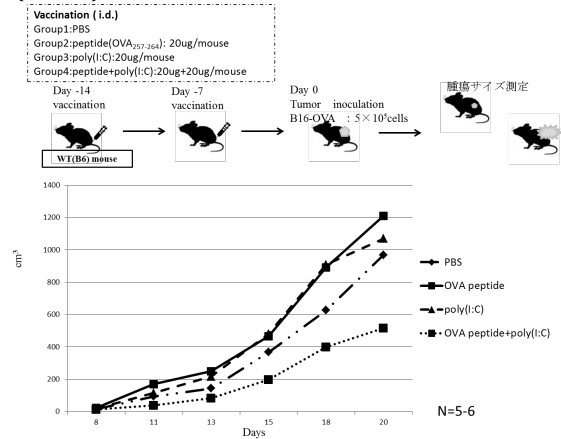
(1) 切除可能な肝転移に対して術前 mFOLFOX6+bevacitumab による化学療法を施行して切除を行った症例において、化学療法の奏効率(CR/PR)は 65%であり、組織学的奏効率は 25%(Grade3)の臨床結果が得られている。この検体において、PML の発現とオキサリプラチンの感受性の検討を行い関連性の検討を行っているが現在のところ明らかな関連性を示す結果については得られていない。化学療法前の検体での PML 発現とオキサリプラチンの感受性を検討すると共に、安定した発現確認の方法を確立することも課題として残った。

(2)PML の発現を調整して癌幹細胞からの誘導を行うに当たり adjuvant の併用も必要となるため今回は TLR3-ligand である poly(I:C)を用い検討も行った。Innate immunity の活性において PML も一定の役割が必要であり、mouse model で peptide vaccine モデルで検討した。方法は B16-OVA を用いて OVA peptide, poly(I:C)を使った model での検討を行い、PML 発現と TLR-ligand の adjuvant 効果の可能性を解析した。治療モデル、予防モデルのいずれのモデルにおいても、

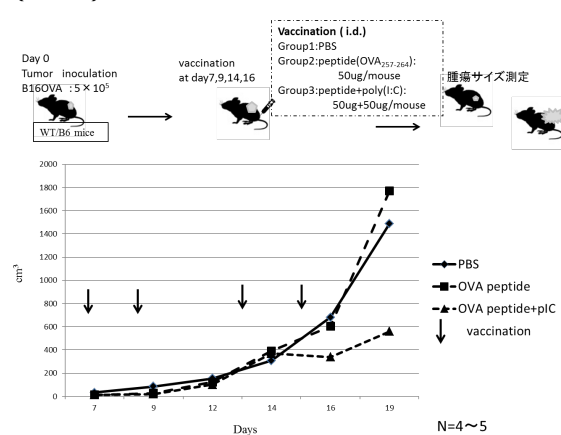
Poly(I:C)、peptide 単独では腫瘍増殖抑制を示さなかったが併用にて有意に増殖を抑制した。

予防モデル(図1) 治療モデル(図2)

(図1)



(図2)



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)

1. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Watanabe T, Mitani Y, Ieda J, Iwamoto H, Mizumoto Y, Yamaue H. Clinical characteristics of anastomotic leakage after an anterior resection for rectal cancer by assessing of the International Classification on anastomotic leakage. Lanagenbecks Arch Surg 2015;400: 207-12 (査読有)
2. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Watanabe T, Mitani Y, Ieda J, Iwamoto H, Mizumoto Y, Yamaue H. Randomized clinical trial of defaecatory function after anterior resection for rectal cancer with high versus low ligation of inferior mesenteric artery. Br J Surg 2015 ;102:501-508 (査読有)

3. Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y : Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer; Committee of Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy. Cancer Sci. 2014 ;105(7):924-31 (査読有)

4. Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, Yamaue H. Identification of an HLA-A2-restricted epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2). PLoS One. 2014 8;9(1):e85267 (査読有)

5. Kiriyama S, Yokoyama S, Ueno M, Hayami S, Ieda J, Yamamoto N, Yamaguchi S, Mitani Y, Nakamura Y, Tani M, Mishra L, Shively JE, Yamaue H. CEACAM1 Long Cytoplasmic Domain Isoform is Associated with Invasion and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014 S4:505-14 (査読有)

6. Iwamoto H, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Miyazawa M, Iida T, Nakamura M, Nakamori M, Iwahashi M, Yamaue H Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: in comparison to bone marrow-derived DCs. Int J Cancer. 2014 15;134(2): 332-41 (査読有)

7. Asahara S, Takeda K, Yamao K, Maguchi H, Yamaue H Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. J Transl Med. 2013, 16;11:291 (査読有)

8. Nasu T, Oku Y, Takifuji K, Hotta T, Yokoyama S, Matsuda K, Tamura K, Ieda J, Yamamoto N, Takemura S, Nakamura Y, Yamaue H. Predicting lymph node metastasis in early colorectal cancer using the CITED1 expression. J Surg Res. 2013 ;185(1):136-42. (査読有)

9. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Oku Y, Hashimoto T, Iwamoto H, Yamaue H. Clinical outcome of up-front surgery in patients with asymptomatic, incurable synchronous peritoneal carcinomatosis. Surg Today. 2013 ;43(9):984-9 (査読有)

10. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yamamoto M, Nasu T, Togo N, Oka M, Tabuse K, Yamaue H. Clinical impact of a macroscopically complete resection of

colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis.

Surgery. 2012 ;151(2):238-44 (査読有)

11. 岩橋誠, 勝田将裕, 宮澤基樹, 谷眞至, 中森幹人, 中村公紀, 尾島敏康, 松田健司, 川井学, 早田啓治, 山上裕機

消化器固形癌に対するペプチドワクチン療法の開発

Biotherapy, 25(6), 890-896, 2011 (査読有)

〔学会発表〕(計4件)

1. 松田健司, 堀田 司, 谷 眞至, 瀧藤克也, 横山省三, 上野昌樹, 速水晋也, 家田淳司, 重河嘉靖, 山上裕機

切除可能高度進行大腸癌肝転移に対する治療戦略

第69回日本消化器外科学会総会

2014.7 郡山

2. 勝田将裕, 山上裕機

標準療法不能食道がんに対するHLA-A24またはHLA-A02拘束性マルチエピトープペプチドを用いたカクテルワクチン療法：第I/II相臨床試験

第35回癌免疫外科研究会

2014.5 大阪

3. 山口俊介, 横山省三, 堀田 司, 松田健司, 山上裕機 大腸癌肝転移巣におけるCEACAM1 isoform balanceによる大腸癌幹細胞様特性誘導

第114回日本外科学会

2014.4 京都

4. 松田健司, 堀田 司, 横山省三, 山上裕機 腸癌腹膜播種の治療戦略

第51回日本癌治療学会

2013.10 京都

〔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

松田 健司 (MATSUDA KENJI)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：30398458

(2)研究分担者

山上 裕機 (YAMAUE HIROKI)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：20191190

堀田 司 (HOTTA TSUKASA)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：50244744

勝田 将裕 (KATSUDA MASAHIRO)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：50464673

岩橋 誠 (IWAHASHI MAKOTO)
和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号：70244738

横山省三 (YOKOYAMA SHOZO)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：90398462

(3)連携研究者

なし