

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463113

研究課題名(和文) 新規口腔癌ペプチドワクチン療法の開発と臨床効果判定バイオマーカーの同定

研究課題名(英文) The development of novel immunotherapy for oral cancer, and identify of biomarker for determine the clinical effect

研究代表者

吉武 義泰 (Yoshitake, Yoshihiro)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：00423682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本年度の実績としては、これまでの研究成果をH27年に学術論文としてClinical Cancer Research (IF:8.2) に発表することができたことが、何よりも嬉しく、かつ胸を張ってご報告できる事項です。その後Cancer Science、さらにOncoimmunologyにも学術論文を発表することができたことも大いなる成果であったと言えます。本科研費により研究することができましたことを、深く感謝しております。一方で、本研究の成果は私どもの講座だけで得られたのではなく、東京大学医科学研究所および熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学講座と共に行った共同研究の結果であります。

研究成果の概要(英文)：Our cancer vaccine therapy was well tolerated. The OS of the A24(+) vaccinated group (n = 37) was statistically significantly longer than that of the A24(-) group (n = 18) and median survival time (MST) was 4.9 versus 3.5 months, respectively; P < 0.05. One of the patients exhibited a complete response. In the A24(+) vaccinated group, the ELISPOT assay identified LY6K-, CDCA1-, and IMP3-specific CTL responses in 85.7%, 64.3%, and 42.9% of the patients, respectively. The patients showing LY6K- and CDCA1-specific CTL responses demonstrated a longer OS than those without CTL induction. Moreover, the patients exhibiting CTL induction for multiple peptides demonstrated better clinical responses.

The immune response induced by this vaccine may improve the prognosis of patients with advanced HNSCC.

研究分野：歯科口腔外科

キーワード：トランスレーショナルリサーチ 頭頸部癌 扁平上皮癌 ペプチドワクチン療法

1. 研究開始当初の背景

口腔癌は全がんの1~2%を占めており、当科においては年間約100人を超える新患の口腔癌患者の受診がある。現在、口腔癌の中心的な治療法は手術であり、術前治療および術後の維持療法として化学療法や放射線療法が選択されている。われわれの施設においても、早期癌に対しては単純切除を、進行癌に対しては手術、放射線治療、抗癌剤治療を組み合わせた三者併用療法を行っている。しかし、根治術後の口腔癌患者のなかには、再発や後発転移を生じてしまう症例もある。そして、再発癌に対しては再手術や放射線照射、化学療法が選択されているが、治療しているにもかかわらず2度、3度と再発、転移を繰り返す患者の場合には、有効な治療法がないのが現状である。そのため、当科では現在、口腔癌においては、TS-1[®]の経口投与による術後アジュバント療法を再発・転移予防効果の目的で行っている。しかし、再発予防や遠隔転移の予防における外来維持療法の有効性は決して高くない。また、薬剤の有害事象のために治療を継続できない場合も少なくない。それゆえ、外科的切除や化学療法、放射線療法後の非担癌状態の患者に対して病態を制御する有効な治療法の選択肢がほとんどない現状であり、新たな治療法の開発が望まれている。当科において、標準療法不応の進行・再発口腔癌に対してペプチドワクチン療法を施行してきた結果、生体内にペプチド特異的CD8陽性T細胞が誘導されており、そのT細胞はペプチド特異的に細胞傷害活性を有していることを確認した。また、ペプチドワクチンを投与することによって非投与群よりも、有意に生存期間および腫瘍の無増悪生存期間が延長する可能性を示唆してきた。すなわち、本ペプチドワ

クチンを皮下投与することによって生体内において口腔癌細胞特異的なT細胞を活性化することができ、活性化したT細胞は口腔癌細胞を標的とした細胞傷害活性を有しており、その結果、腫瘍拒絶効果を示す可能性があることを意味している。

2. 研究の目的

われわれが同定した理想的口腔癌抗原URLC10、CDCA1およびIMP3を用いたペプチドワクチン療法の口腔癌患者における有効性のさらなる検討を行っていくということである。

3. 研究の方法

cDNAマイクロアレイ解析により同定された、成人において正常組織と比較して多様ながん組織に高率に高発現する遺伝子の産物を、理想的なT細胞性がん免疫療法の標的として応用する点が特色である。本研究では、下記のような特徴をもつURLC10、CDCA1およびIMP3を用いた臨床研究を進展させる。口腔癌に高頻度に高発現している新規腫瘍抗原3種類を混合し、ペプチドワクチンとして患者の皮下に1週毎に投与し、4週間を1クールとする。これまでにペプチドワクチン投与による個々の体内における免疫動態の解析はほとんど行われていない。われわれは、1クール毎に採血を施行し免疫動態の解析のために細胞を分離し、液体窒素中に保存している。今後患者の体内における免疫動態を継時的に解析し、検討を行っていく予定である。また、ワクチン投与後の3か月毎に画像検査(PET造影CT・造影MRI・超音波など)を施行し、新たな腫瘍の出現の有無や、これまでに存在している腫瘍の大きさ、性状の変化を確認・検討していく。さらに可能であれば腫瘍組織を採取し、標的抗原分子やHLA class I分子の発現の変化や、腫

瘍浸潤T細胞の有無などを解析していくという方法である。

4. 研究成果

本研究の成果としましては、これまでの研究結果を H27 年 1 月に学術論文として *Clinical Cancer Research* (IF:8.2) に発表することができたことが、何よりも嬉しく、かつ胸を張ってご報告できる事項です。その後 *Cancer Science*、さらに引き続き *Oncoimmunology* にも学術論文を発表することができたことも、大いなる成果であったと言えます。本科研費により研究することができましたことを、深く感謝しています。一方で、本研究の成果は私どもの講座だけで得られたのではなく、東京大学医科学研究所および熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学講座と共に、緊密で長い時間をかけて行った共同研究の結果によって得られたものです。この業績に引き続き、さらに後方から数本の論文がわれわれの講座と免疫識別学講座の共同研究として論文がでており、そのことも日本の臨床免疫学への貢献となっていることと考えます。

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6件)

Tomita, Y., Yuno, A., Tsukamoto, H., Senju, S., Kuroda, Y., Hirayama, M., Irie, A., Kawahara, K., Yatsuda, J., Hamada, A., Jono, H., Yoshida, K., Tsunoda, T., Kohrogi, H., Yoshitake, Y., Nakamura, Y., Shinohara, M. and Nishimura, Y. Identification of promiscuous KIF20A long peptides bearing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes: KIF20A-specific CD4⁺ T-cell immunity in patients with malignant tumor. *Clin. Can. Res.* 19: 4508-4520, 2013. 査読有

Tomita, Y., Yuno, A., Tsukamoto, H., Senju, S., Yoshimura, S., Osawa, R., Kuroda, Y., Hirayama, M., Irie, A., Hamada, A., Jono, H., Yoshida, K., Tsunoda, T., Kohrogi, H., Yoshitake, Y., Nakamura, Y., Shinohara, M. and Nishimura, Y. Identification of CDCA1 long peptides bearing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes: CDCA1-specific CD4⁺ T-cell immunity in cancer patients. *Int. J. Cancer* 134: 352-366, 2014 査読有
Tomita Y, Yuno A, Senju S, Kuroda Y, Hirayama M, Imamura Y, Yasuda J, Sayem MA, Irie A, Hamada A, Jono H, Yoshida K, Tunoda T, Daigo Y, Kohrogi H, Yoshitake Y, Nakamura Y, Shinohara M, Nishimura Y. Identification of immunogenic LY6K long peptide encompassing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes and eliciting CD4⁺ T-cell immunity in patients with malignant disease. *Oncoimmunology* 2014 Mar 27; 3 :e28100. eCollection 2014. 査読有
Yoshihiro Yoshitake, Daiki Fukuma, Akira Yuno, Masatoshi Hirayama, Hideki Nakayama, Takuya Tanaka, Masashi Nagata, Yasuo Takamune, Kenta Kawahara, Yoshihiro Nakagawa, Ryoji Yoshida, Akiyuki Hirotsue, Hidenao Ogi, Akimitsu Hiraki, Hirofumi Jono, Akinobu Hamada, Koji Yoshida, Yasuharu Nishimura, Yusuke Nakamura, and Masanori Shinohara. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients with induced immune responses and a prolonged OS. *Clin. Can. Res.* 21(2): 312-321, 2015 Jan 15 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0202. 査読有

Nishimura Yasuharu, Tomita Yusuke, Yuno Akira, Yoshitake ,Yoshihiro, Shinohara Masanori. Cancer immunotherapy using novel tumor-associated antigenic peptides identified by genome-wide cDNA microarray analyses. *Cancer Science* 106(5): 505-511 2015 May doi: 10.1111/cas.12650. 査読有

Yoshihiro Yoshitake, Yasuharu Nishimura, Yusuke Nakamura, Masanori Shinohara. A clinical trial of multiple peptides vaccination for advanced head and neck cancer patients induced immune responses and prolonged OS. *Oncoimmunology* 4(8): 2015 August e1022307. 査読有

[学会発表](計4件)

2013.10.11-13. 第58回日本口腔外科学会 in 福岡国際会議場・マリメッセ福岡

吉武義泰¹⁾ 福間大喜¹⁾ 湯野晃¹⁾²⁾ 平山真敏¹⁾²⁾ 中山秀樹¹⁾ 田中拓也¹⁾ 永田将士¹⁾ 吉田遼司¹⁾ 高宗康隆¹⁾ 尾木秀直¹⁾ 太田和俊¹⁾³⁾ 平木昭光¹⁾ 城野博史⁴⁾ 濱田哲暢⁴⁾⁵⁾ 吉田浩二⁶⁾ 角田卓也⁶⁾ 西村泰治²⁾ 中村祐輔⁶⁾⁷⁾ 篠原正徳¹⁾

1)熊本大学大学院生命科学研究部 総合医薬科学部門 感覚・運動医学講座 歯科口腔外科学分野

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sensory and Motor Organ Sciences, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

2)熊本大学大学院生命科学研究部 先端生命医療科学部門 感染免疫学講座 免疫識別学分野

Department of Immunogenetics Graduate

School of Medical Sciences, Kumamoto

3)熊本市民病院 歯科口腔外科

Kumamoto city hospital, Oral and Maxillofacial surgery

4)熊本大学医学部附属病院 薬剤部 熊本大学大学院薬学教育部 臨床薬物動態学分野 Department of Pharmacy, Kumamoto Univ. Hospital, & Department of Clinical Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan

5)独立行政法人 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター トランスレーショナルリサーチ分野

Division of Translational Research Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center

National Cancer Center

6)東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

Human Genome Center Institute of Medical Science, University of Tokyo

7)シカゴ大学医学部 オーダーメイド医療部門 副センター長

The University of Chicago department of medicine faculty, section Oncology

=演題名=

進行再発口腔癌に対する本ペプチドワクチン療法の免疫学的解析と OS 延長の可能性

Phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced Head and Neck cancer with multiple peptides derived from novel cancer-testis antigens showed immunological evidence and potential for improving overall survival

2014.5.30-6.3. ASCO in Chicago

Yoshihiro Yoshitake, Daiki Fukuma,

Akira Yuno, Masatoshi Hirayama, Hideki Nakayama, Takuya Tanaka, Masashi Nagata, Kenta Kawahara, Yoshihiro Nakagawa, Ryoji Yoshida, Hidenao Ogi, Akimitsu Hiraki, Hirofumi Jono, Akinobu Hamada, Koji Yoshida, Takuya Tsunoda, Yasuharu Nishimura, Yusuke Nakamura, Masanori Shinohara; Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto City, Japan; Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kumamoto, Japan; Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital & Department of Clinical Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; Kumamoto University, Kumamoto, Japan; OncoTherapy Science, Inc, Kanagawa Pref., Japan; OncoTherapy Science, Kanagawa Pref., Japan; Department of Immunogenetics, Graduated School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; The University of Chicago, Chicago, IL; Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Honjo, Japan

Abstract #133032

Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients with induced immune responses and a prolonged OS.

2014.8.28-31 第 52 回日本癌治療学会 in パシフィコ横浜会議センター
吉武義泰¹⁾²⁾ 福間大喜¹⁾ 湯野晃¹⁾³⁾ 平山真敏¹⁾³⁾ 中山秀樹¹⁾ 小島拓¹⁾ 中根

未季¹⁾ 尾木秀直¹⁾ 平木昭光¹⁾ 濱田哲暢⁴⁾⁵⁾ 城野博史⁵⁾ 西村泰治³⁾ 中村祐輔⁶⁾ 篠原正徳¹⁾²⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部
総合医薬科学部門 感覚・運動医学講座
歯科口腔外科学分野

2) (医) 伊東会 伊東歯科口腔病院

3) 熊本大学大学院生命科学研究部
先端生命医療科学部門 感染免疫学講座
免疫識別学分野

4) 国立がん研究センター研究所 多層オミックス・バイオインフォマティクス分野

5) 熊本大学医学部附属病院薬剤部

6) シカゴ大学医学部・オーダーメイド医療部門副センター長

= 演題名 =

頭頸部扁平上皮癌に対するペプチドワクチン療法による免疫誘導と OS 延長に関する検討

A study of prolonged OS and immune induction by peptide vaccine therapy for advanced head and neck squamous cell cancer patients

2015.2.28 第 12 回日本免疫治療学研究会 in 東京ガーデンパレス

吉武義泰¹⁾²⁾ 福間大喜¹⁾ 湯野晃¹⁾ 平山真敏¹⁾³⁾ 中山秀樹¹⁾ 小島拓¹⁾³⁾ 中根未季¹⁾³⁾ 尾木秀直¹⁾ 平木昭光¹⁾ 濱田哲暢⁴⁾ 城野博史⁵⁾ 伊東隆利²⁾ 西村泰治³⁾ 中村祐輔⁶⁾ 篠原正徳¹⁾²⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部
総合医薬科学部門 感覚・運動医学講座
歯科口腔外科学分野

2) (医) 伊東会 伊東歯科口腔病院

3) 熊本大学大学院生命科学研究部
先端生命医療科学部門 感染免疫学講座
免疫識別学分野

4) 国立がん研究センター研究所 多層オミックス・バイオインフォマ

ティクス分野

5) 熊本大学医学部附属病院薬剤部

6) シカゴ大学医学部

= 演題名 =

頭頸部扁平上皮癌に対する 3 種類のペ
プチドを mix したワクチン療法の有効
性の検討

〔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 :

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

吉武 義泰 (YOSHITAKE, Yoshihiro)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診

療医師

研究者番号 : 0 0 4 2 3 6 8 2

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :