

平成 30 年 6 月 9 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09235

研究課題名(和文)肺腺癌に特異的に発現するXAGE1抗原と血清抗体を指標とした免疫療法の特許開発

研究課題名(英文)Development of immunotherapy for lung adenocarcinoma using XAGE1 antigen and serum antibody as biomarkers

研究代表者

岡 三喜男(Oka, Mikio)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：40223995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肺腺がん120例の腫瘍組織を用い、免疫関連分子と予後の関係を検討し、XAGE1発現とT細胞浸潤陰性は単独で予後不良因子であった。PD-L1、Galectin-9、XAGE1、T細胞浸潤の因子でクラスター分類して予後予測式を考案し、高い精度で予後を推定可能にした。  
免疫療法のアルゴリズムを策定し、個別化免疫療法を確立した。特願2017-094986、論文を投稿中である(現時点で詳細は公開できない)。

研究成果の概要(英文)：Firstly, relationship between immune-related molecules and prognosis was investigated in 120 lung adenocarcinoma tissues, resulted in independent poor prognostic factors of XAGE1 expression and negative T-cell infiltration. Then, the formula predicting their prognosis was created by cluster classification using tumor PD-L1, galectin-9, and XAGE1 antigen expression, and T-cell infiltration, and it almost accurately predicted their prognosis.

Secondly, we found that XAGE1 antigen was expressed in approximately 50% of lung adenocarcinomas and that its antibody was detected in almost half of those with XAGE1 antigen. As one reason for negative XAGE1 antibody in lung adenocarcinomas with XAGE1 antigen, regulatory T-cell and B-cell infiltrate into tumor site.

Thirdly, we found a bio marker predicting response to immunotherapy in non-small cell lung cancer and applied the patent (#2017-094986) in Japan, however; the biomarker cannot be open here because of submitting its paper.

研究分野：がん免疫療法

キーワード：肺がん がん精巢抗原 がん免疫 がん免疫療法 予後因子 免疫チェックポイント 抗体療法 個別化医療

1. 研究開始当初の背景

腫瘍と免疫の関係は、腫瘍へのリンパ球浸潤、担癌マウスのリンパ球が移植腫瘍を拒絶、免疫不全患者に癌発生が多いことから、免疫は腫瘍を監視し排除していると考えられている(免疫監視機構)。一方、免疫耐性(免疫寛容/抑制)に関わる制御性T細胞(Treg細胞)や免疫チェックポイント分子を阻害すると腫瘍が消滅する。つまり常に癌の免疫監視機構が存在し、癌の発生と進展に免疫耐性(抑制)が強く関与している。事実、免疫チェックポイント阻害薬(抗CTLA-4、抗PD-1/PD-L1抗体)が単剤で悪性黒色腫に著効を示し、米国と日本で承認された。これら抗体薬は肺癌を始め各種の固形癌に対しても有用性を示し、2015年の肺癌免疫治療への承認に向け多数の臨床試験が進行中である。しかし、高価な抗体薬を用いる肺癌免疫療法の患者選択に関わるアルゴリズムが無い。

2. 研究の目的

肺腺癌で高率かつ特異的に発現している癌精巢抗原 XAGE1 を用い、局所での発現、リンパ球浸潤、血清 XAGE1 抗体を指標として患者の免疫反応分類とその頻度を明らかにする。我々の簡易な二分法(抗原+抗体+、抗原+抗体-)から抗体陰性の機序を解明する。最終目的は免疫療法のアルゴリズムを策定・検証して(特許)個別化免疫療法を確立する。

3. 研究の方法

これまでに確立した技術で肺腺癌の特異抗原 XAGE1 の発現と免疫反応(抗体とT細胞反応)腫瘍での免疫微小環境のFACS解析、腫瘍のPD-1発現などを網羅的に解析する。

解析症例の蓄積を基に個別化免疫療法アルゴリズムの免疫反応分類(-型)を確定する。

免疫反応分類(-型)に従って、免疫チェックポイント阻害薬の抗PD-1/PD-L1抗体、XAGE1複合ペプチドワクチン、または抗CCR4抗体を投与してアルゴリズムの検証を行う。

4. 研究成果

本研究の申請時の目的は以下の3項目であり、それぞれの目的に対し、目標を達成して英文論文発表と特許申請を行った。

肺腺癌 120 例の腫瘍組織(組織マイクロアレイ:TMA)を用いて、免疫関連分子の発現から分類し予後との関係を検討した。その結果、臨床病期 1~3A では XAGE1 発現と T 細胞浸潤陰性は単独で予後不良因子であった。さらに PD-L1、Galectin-9、XAGE1、T 細胞浸潤の因子でクラスター分類して予後予測算定式を考案し、この算定式によって高い精度で予後を推定可能にし、特許出願(特願 2015-096013)と英文論文を発表した。XAGE1 は肺腺癌の約 50% に発現するが、血清抗体はその約 50% に検出される。その理由として、第一に遺伝的な Fc 受容体のアロタイプ、第二に腫瘍組織には制御性 T 細胞や B 細胞浸潤が強いことがあげられるが、その他の因子は現在検討中である。

最終目的は免疫療法のアルゴリズムを策定・検証して(特許)個別化免疫療法を確立する。その結果は特願 2017-094986 に申請し、論文を投稿中である(現時点で詳細は公開できない)。

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)

Takeoka T, Nagase H, Kurose K, Ohue Y,

Yamasaki M, Takiguchi S, Sato E, Isobe M, Kanazawa T, Matsumoto M, Iwahori K, Kawashima A, Nishikawa H, Oka M, Pan L, Venhaus R, Nakayama E, Mori M, Doki Y, Wada H. NY-ESO-1 protein cancer vaccine with Poly-ICLC and OK-432-Rapid and strong induction of NY-ESO-1 specific immune responses by Poly-ICLC. *Journal of Immunotherapy* (査読有) 40(4):140-147, 2017. doi: 10.1097/CJI.000000000000162.

Katoh S, Ikeda M, Matsumoto N, Shimizu H, Abe M, Ohue Y, Mouri K, Nakazato M, Oka M. Possible role of IL-25 in eosinophilic lung inflammation in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *Lung* (査読有) 195(6):707-712, 2017. doi: 10.1007/s00408-017-0048-8.

Katoh S, Ikeda M, Shirai R, Abe M, Ohue Y, Kobashi Y, Oka M. Biomarkers for differentiation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Asthma* (査読有) 16:1-7, 2017. doi: 10.1080/02770903.2017.1391281.

Ikeda M, Katoh S, Shimizu H, Hasegawa A, Ohashi-Doi K, Oka M. Beneficial effects of Galectin-9 on allergen-specific sublingual immunotherapy in a *Dermatophagoides farinae*-induced mouse model of chronic asthma. *Allergy International* (査読有) 66(3):432-439, 2017. doi: 10.1016/j.alit.2016.10.007.

Ohue Y, Kurose K, Nozawa R, Isobe M, Nishio Y, Tanaka T, Doki Y, Hori T, Fukuoka J, Oka M, Nakayama E. Survival of lung adenocarcinoma patients

predicted from expression of PD-L1, Galectin-9, and XAGE1 (GAGED2a) on tumor cells and tumor-infiltrating T cells. *Cancer Immunology Research* (査読有) 4(12):1049-1060, 2016.

Kasai T, Nakamura Y, Fukuda M, Kitazaki T, Nagashima S, Takatani H, Nakano H, Nakatomi K, Ikeda T, Yamaguchi H, Tsukamoto K, Oka M, Kohno S. Phase II study of S-1 for previously untreated elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Chemotherapy* (査読有) 61(2):93-98, 2016. doi: 10.1159/000441486.

Kurose K, Ohue Y, Wada H, Iida S, Ishida T, Kojima T, Doi T, Suzuki S, Isobe M, Funakoshi T, Kakimi K, Nishikawa H, Udono H, Oka M, Ueda R, Nakayama E. Phase Ia study of FoxP3<sup>+</sup> CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients. *Clin Cancer Res* (査読有) 21(19):4327-4336, 2015. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0357.

Okita R, Wolf D, Yasuda K, Maeda A, Yukawa T, Saisho S, Shimizu K, Yamaguchi Y, Oka M, Nakayama E, Lundqvist A, Kiessling R, Seliger B, Nakata M. Contrasting effects of the cytotoxic anticancer drug Gemcitabine and the EGFR tyrosine kinase inhibitor Gefitinib on NK cell-mediated cytotoxicity via regulation of NKG2D ligand in non-small-cell lung cancer cells. *PLoS One* (査読有) 10(10):e0139809, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0139809.

Katoh S, Ikeda M, Shimizu H, Abe M, Ohue Y, Mouri K, Kobashi Y, Oka M. Increased galectin-9 concentration

and number of CD4+Foxp3high+ cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with cryptogenic organizing pneumonia. Lung (査読有) 193(5):683-689, 2015. doi: 10.1007/s00408-015-9775-x.

〔学会発表〕(計 8 件)

Oka M, Kurose K, Isobe M, Fukuda M, Ohue Y. Clinical significance of humoral immunity against XAGE1 cancer-testis antigen in lung adenocarcinoma. ASCO-SITC (American Society of Clinical Oncology - Society for Immunotherapy of Cancer, 2018  
Ohue Y, Kurose K, Isobe M, Fukuda M, Nakayama E, Oka M. Correlation of Clinical Response and XAGE1 Immunity in Lung Adenocarcinoma. IASLC 18<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer, 2017  
Kurose K, Ohue Y, Isobe M, Suzuki S, Wada H, Ueda R, Nakayama E, Oka M. Reviving Chemotherapy Sensitivity after Anti-CCR4 mAb (Mogamulizumab) Treatment in Lung Cancer Patients. IASLC 18<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer, 2017  
Kurose K, Ohue Y, Isobe M, Suzuki S, Wada H, Oka M, Ueda R, Nakayama E. Reviving chemotherapy sensitivity after anti-CCR4 mAb (mogamulizumab) treatment in lung cancer patients. 3<sup>rd</sup> CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference, 2017  
Oka M, Ohue Y, Kurose K, Nishio Y, Isobe M, Nakayama E. Immuno-inhibitory pathway, TIM-3/Galectin-9, in lung adenocarcinoma: clinical and in vitro analysis. 101<sup>st</sup> Annual Meeting of

American Association of Cancer Research, 2017

Ohue Y, Kurose K, Nishio Y, Isobe M, Oka M, Nakayama E. Role of TIM-3/Galectin-9 pathway in lung adenocarcinoma. 2<sup>nd</sup>

CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference, 2016  
Kurose K, Ohue Y, Wada H, Doi T, Nishikawa H, Oka M, Ueda R. Phase a study of FoxP3+ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients. CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference, 2015  
Ohue Y, Kurose K, Oka M, Nakayama E. Discriminant function for predicting survival of lung adenocarcinoma patients developed by using immune parameters of PD-L1, Gal-9, and XAGE1 expression on tumor cells and T cell infiltration score. CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference, 2015

〔図書〕(計 1 件)

岡 三喜男、中外医学社、読んで見てわかる免疫腫瘍学、2017、170 頁

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：がん治療効果の検査方法及び免疫応答誘導用組成物

発明者：大植祥弘、黒瀬浩史、岡 三喜男、中山睿一

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願 2017-094986

出願年月日：平成 29 年 5 月 11 日

国内外の別：国内

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  
<http://www.kawasaki-m.ac.jp/resp/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

岡 三喜男 (OKA, Mikio)  
川崎医科大学・医学部・教授  
研究者番号：40223995

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )