

令和元年5月10日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20223

研究課題名(和文) 頭頸部癌に対する分子標的薬を中心としたアジュバントによる免疫療法の開発

研究課題名(英文) Combination of molecular-targeted therapy with peptide vaccine

研究代表者

熊井 琢美 (Kumai, Takumi)

旭川医科大学・医学部・特任講師

研究者番号：00596306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はペプチドワクチンと分子標的薬の相乗効果を検討したものである。PD-1阻害薬の開発以降、免疫療法が癌に有効であることが明らかとなった。一方で、免疫チェックポイント阻害薬による経済的な負担およびバイオマーカーの欠如が問題となっている。本研究では新たな免疫療法のアプローチとしてペプチドワクチンに注目し、その奏効率を上げるために既に臨床応用されている分子標的薬とのコンビネーションセラピーの開発を目指した。EGFR阻害薬やc-Met阻害薬が腫瘍と免疫細胞との相互関係に及ぼす影響を解析し、この新規治療法の理論的土台を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で新たな癌免疫療法の基盤が確立されたことで、PD-1阻害薬では効果不十分であった症例にもさらなる免疫細胞による抗腫瘍効果が期待される。

研究成果の概要(英文)：Based on the clinical success of immune checkpoint inhibitors, immunotherapy has been considered as a novel pillar of cancer treatment. In this study, we examine the synergistic effect of molecular-targeted therapy with peptide vaccine. The blockade of EGFR or c-Met induced tumoral MHC expression or TGF- $\beta$ , an immunosuppressive cytokine, suppression, respectively. These treatments augmented the recognition and cytotoxicity of peptide-reactive CD4 T cells to head and neck squamous cell carcinoma cells and nasal NK/T cell lymphoma cells.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：頭頸部癌 腫瘍免疫 ペプチドワクチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍による死亡者数は年々増加しており、国民の約 3 割が悪性腫瘍で死亡する時代に突入した。近年、外科的切除でも治療成績が向上しにくい頭頸部癌や肺癌などの難治癌や手術不能例の治療法として、EGFR 阻害薬に代表される分子標的薬が導入されたがその効果は限定的である。この現状を打開すべく、新たな治療戦略としてペプチドワクチンや自己 T 細胞移入療法を中心とした免疫療法が注目され、前立腺癌などの複数の癌腫で臨床実地での腫瘍の縮小といった有用性が報告され始めている。その一方で頭頸部癌においては、臨床応用に結びつく免疫療法の基礎的知見はいまだ十分に蓄積されていない。

免疫細胞は分子標的薬や放射線療法、抗癌剤の抗腫瘍効果においても重要なファクターであるという報告が多数なされており、免疫応答が悪性腫瘍を制御する強力なメカニズムの一つであることが明らかとなってきた。現に申請者は、EGFR 阻害薬が頭頸部癌細胞上の MHC 発現の上昇を介して、CD4 T 細胞による抗腫瘍活性を向上させることを明らかにした(Kumai et al. Br J Cancer 2013)。その他にも BRAF 阻害薬など多くの分子標的薬が抗腫瘍免疫を惹起することが報告されており、免疫療法と分子標的薬を併用することで相乗的な抗腫瘍効果を誘導することが予測される。本研究では、安価で製剤化が比較的容易かつ多くの悪性腫瘍に対応可能なペプチドワクチンに着目する。これまでペプチドワクチンのアジュバントとして不完全フロイントアジュバント(IFA)が広く用いられてきたが、IFA は CD8 T 細胞の腫瘍への遊走を妨げるという報告がなされており(Hailemichael et al. Nat Med 2013)、申請者も IFA による抗腫瘍 CD8 T 細胞の惹起能は極めて低いことを見出している。本研究では、頭頸部癌をモデルに分子標的薬や Toll-like receptor(TLR)リガンドをアジュバントとして用いることで最適なペプチドワクチンプロトコルを開発し、頭頸部癌の免疫療法に関する基礎的知見を確立するとともに、その他の悪性腫瘍にも応用可能な汎用性の高い癌免疫療法を開発する。

### 2. 研究の目的

近年、種々の分子標的薬が抗腫瘍免疫を惹起することが明らかとなっており、分子標的薬と免疫療法の併用は強力な抗腫瘍効果を誘導することが予測される。頭頸部癌に対する有効な免疫療法を開発するため、分子標的薬とペプチドワクチンの併用療法に着目した。EGFR 阻害薬などを中心としたアジュバントがペプチドワクチンの *in vitro* および *in vivo* での抗腫瘍効果に与える影響を頭頸部癌モデルで明らかとし、臨床応用を目指した最適なペプチドワクチンプロトコルを確立する。また、分子標的薬が抗腫瘍免疫を誘導する機序を、抗原提示機構や免疫抑制因子を中心に解明する。

### 3. 研究の方法

ヒト頭頸部癌モデルで、ペプチド特異的 T 細胞クローン移入療法の抗腫瘍効果を検討する。

EGFR 阻害薬などの分子標的薬が免疫の賦活化に及ぼす影響を、腫瘍や抗原提示細胞の抗原提示や抗原プロセッシング機構、免疫抑制サイトカイン産生に着目して明らかにする。

ペプチド・アジュバント併用療法の作用機序を、in vitro のモデルを用いて解明する。

#### 4．研究成果

我々が同定したペプチドが腫瘍抗原特異的 T 細胞クローンを誘導可能であり、これらの T 細胞はヒト頭頸部癌モデルにおいて腫瘍を殺傷可能であった。この結果より、今回同定したペプチドはワクチンとして有効である可能性が示唆された。

EGFR 阻害薬や HER family 阻害薬が腫瘍の抗原提示能 (MHC Class II の発現) を増強し、また c-Met 阻害薬が腫瘍からの免疫抑制サイトカインである TGF- $\beta$  の産生を抑制することが明らかとなった。

EGFR 阻害薬や c-Met 阻害薬の併用により腫瘍抗原特異的 T 細胞クローンの抗腫瘍能が上昇したことから、分子標的薬とペプチドワクチンの相乗効果が確認された。

#### 5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

“Optimization of peptide vaccines to induce robust antitumor CD4 T cell responses”, Kumai, T, Lee S, Cho H, Sultan H, Kobayashi H, Harabuchi, Y, Celis, E. Cancer Immunology Research 5(1) 72-83, 2017

〔学会発表〕(計 10 件)

熊井琢美, “Optimization of peptide vaccines to induce robust antitumor CD4 T-cell responses”, American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2018 年

熊井琢美, “Sustained persistence of IL-2 signaling enhances the antitumor effect of peptide vaccines”, American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2019 年

〔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:

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:

国内外の別:

〔その他〕

なし

#### 6．研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：原 淵 保明

ローマ字氏名： HARABUCHI, Yasuaki

研究協力者氏名：小林 博也

ローマ字氏名： KOBAYASHI, Hiroya

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。