

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：17401  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2017～2019  
課題番号：17K17275  
研究課題名(和文) 免疫抑制状態の解除によるがんペプチドワクチン療法の治療効果促進に関する研究  
  
研究課題名(英文) Study on promotion of therapeutic effect of cancer peptide vaccine therapy by canceling immunosuppression  
  
研究代表者  
福間 大喜(Daiki, Fukuma)  
  
熊本大学・病院・助教  
  
研究者番号：40467981  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：熊本大学病院歯科口腔外科において口腔癌の一次治療が終了した患者の中で、術後再発のリスクが高い患者に対して、術後アジュバント療法として癌ペプチドワクチンを投与を行った。ワクチン投与は毎週1回で、4回の投与を1クールとし、2クルールの投与(8週連続で8回の投与)を行った。採血で得られた検体から腫瘍抗原特異的なCTL、制御性T細胞等の解析(FACSを用いた解析)等を行った。現在エントリ-された患者の血液サンプルを解析中であり、得られたデータと、臨床データ(現時点での生存、再発、担癌状態の有無、病理学的な所見との相関など)についての検討を今後予定している。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の中心的な治療法は依然として手術療法であり、様々な機能を有する口腔に外科的な侵襲が加わることで、容易にそのQOLは低下する。がんペプチドワクチン療法や昨今の免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法によってもたらされた、がん患者への福音は計り知れないものがあるが、エビデンスの蓄積が求められており、同時に高額な薬剤による医療経済の圧迫も問題となっている。まだ結果については解析途中であるが、口腔癌患者にアジュバントとして投与されたペプチドワクチンの貴重なデータであるため、今後論文としてデータをまとめ、結果を発信していきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：We administered cancer peptide vaccine as adjuvant therapy to postoperative patients with oral cancer who were at high risk of recurrence. Vaccine was administered once every week, and 4 times administration were treated as 1 course, and 2 curls were administered. Tumor antigen-specific CTLs, regulatory T cells, etc. were analyzed from the samples obtained by blood sampling. We are currently analyzing the blood samples of patients who have been submitted, and we are planning to investigate the correlation between the obtained data and clinical data.

研究分野：歯科口腔外科学

キーワード：がんペプチドワクチン療法 腫瘍免疫 細胞障害性T細胞 制御性T細胞 免疫モニタリング 口腔癌

## 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。口腔癌の中心的な治療法は依然として手術療法であり、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、進行癌に対しては外科療法、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療を行っている。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る症例もある。そして、再発癌に対しては再手術や放射線療法、化学療法が選択されているが、治再発、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。さらに、口腔がんに対する外科療法は、その結果として顔面の審美性や多様にわたる口腔の諸機能に大きな術後障害が残ることがある。当科においてこれまで5年間、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、投与したペプチド特異的CD8陽性T細胞が患者の体内で誘導されており、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見出すことができた。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腫瘍抗原特異的なT細胞を活性化することができ、活性化された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、腫瘍拒絶効果を示している可能性があることを意味している。

## 2. 研究の目的

申請者らは、がん組織と正常組織のcDNA microarray解析により、口腔癌に高発現している新規がん精巢抗原を3種類同定した。さらに、当該抗原について、がん細胞を障害するHLA-A24拘束性の細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導するエピトープペプチドを同定し、標準療法不応患者に対するがんペプチドワクチン療法の医師主導型臨床研究を施行し、その安全性と臨床効果を確認している。本研究では、一次治療が終了した癌患者に対し、術後アジュバント療法としてペプチドワクチンを投与することで、再発予防に寄与することが可能かどうかを検証し、その際に癌患者の体内でどのような免疫応答が起きているのかを解析することで、より効果的ながんペプチドワクチン療法を開発できる可能性を模索する。

## 3. 研究の方法

対象となる患者は当科を受診し、根治治療(一次治療)を行った患者で、術後再発のリスクが高いと判断された患者(術後病理検査所見で断端陽性や近接症例、脈管・神経浸潤を認める症例、頸部リンパ節転移が複数認められた症例、転移リンパ節が皮膜外浸潤をきたしている症例など)である。治療のスケジュールは毎週1回、当科外来にて腋窩の皮下にURLC10、CDCA1およびIMP3のGMPグレードのペプチドを各1mgとIMFを混合したワクチンを投与する。毎回の投与前には採血を行い、全身的に問題がないかどうかをチェックする。4回の投与を1クールとし、2クールの投与(8週連続で8回の投与)を行う。各クールごとに通常の採血に加えて、追加で血液検体を採取し、投与したペプチドワクチンによって誘導されたと考えられる、腫瘍抗原特異的なCTL、制御性T細胞等の解析(FACSを用いた解析)等を行う。

## 4. 研究成果

熊本大学病院歯科口腔外科において口腔癌の一次治療が終了した患者の中で、術後再発のリスクが高い患者に対して、術後アジュバント療法として癌ペプチドワクチンの投与を行った。ワクチン投与は毎週1回で、4回の投与を1クールとし、2クールの投与(8週連続で8回の投与)を行った。採血で得られた検体から腫瘍抗原特異的なCTL、制御性T細胞等の解析 (FACSを用いた解析)等を行った。現在エントリ-された患者の血液サンプルを解析中であり、得られたデータと、臨床データ(現時点での生存、再発、担癌状態の有無、病理学的な所見との相関など)についての検討を今後予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平山 真敏, 福間 大喜, 吉武 義泰, 中根 未季, 小島 拓, 湯野 晃, 尾木 秀直, 廣末 晃之, 吉田 遼司, 田中 拓也, 川原 健太, 篠原 正徳, 城野 博史, 西村 泰治, 中山 秀樹
2. 発表標題 口腔癌術後患者に対するAdjuvantペプチドワクチン療法の臨床試験に関する検討
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会総会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----