

機関番号：13501

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591566

研究課題名 (和文) 新規癌拒絶抗原を用いた食道癌に対する癌ワクチン療法の開発

研究課題名 (英文) Development of Cancer Vaccination with Multiple Peptides derived from Novel Cancer-Testis Antigens against esophageal cancer

研究代表者

河野 浩二 (KONO KOJI)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授

研究者番号：40283204

研究成果の概要 (和文) : 食道癌に対する癌ワクチン療法の開発のため、扁平上皮がんの特異的に発現し、免疫原性を有する URLC10, KOC-1, TTK の3種類の新規癌拒絶抗原を同定し、標準療法不応の食道扁平上皮がんを対象として癌ワクチン療法 (第I相試験) を実施した。安全性、治療遂行性に問題はなく、接種部位の発赤と硬結が認められるのみであった。10例中9例において、少なくとも3抗原のいずれかに免疫誘導が ELISPOT 検査で確認され、用いた3抗原の免疫原性が証明された。さらに、10例中2例において画像診断上、腫瘍の縮小が認められた。以上の良好な第I相試験の結果から、第II相臨床試験を立案し、現在、実施中である。

研究成果の概要 (英文) : We previously identified three novel HLA-A24-restricted epitope peptides, which were derived from three Cancer-Testis antigens, TTK, URLC10, and KOC1, as targets for cancer vaccination against esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). To examine the safety, immunogenicity, and anti-tumor effect of vaccine treatment using a combination of these three peptides, ten HLA-A2402-positive advanced ESCC patients who failed to standard therapy were enrolled in a phase I clinical trial. The cancer vaccination therapy was well-tolerated without any treatment-associated adverse events of grade 3 or 4. The TTK-, LY6K-, and/or IMP-3-specific T-cell immune responses were observed by enzyme-linked immunospot assay in peripheral blood lymphocytes obtained from 9 of the 10 ESCC patients after their vaccination. The vaccination could induce good clinical responses in 50% of the 10 patients. One patient experienced a complete response in hepatic metastasis lasting 7 months, one showed objective responses in all lung metastasis lesions and three patients revealed a stable disease condition for at least 2.5 months. The cancer vaccine therapy using these three peptides demonstrated satisfactory safety and good immunogenicity as well as promising disease control rate, and, therefore, warrants further clinical studies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：癌ワクチン療法、食道癌、ペプチド抗原

1. 研究開始当初の背景

我々の過去の胃癌、食道癌における癌拒絶抗原の検討、癌ワクチン療法の経験、免疫抑制機序の検討から、今後の癌ワクチン療法の方向性として、(1) 複数の癌拒絶抗原の必要性、(2) 高度免疫抑制状態ではない術後の再発防止に効果が期待される、(3) Cancer-Testis (CT) 抗原などの癌特異的抗原に対する強力な免疫誘導の必要性、の3点を重点項目としてワクチン療法の開発を実践している。

我々は、扁平上皮癌に特異的に発現する CT 抗原で、HLA-A24 拘束性に強力な CTL 誘導能を発揮する CTL エピトープとして、URLC10, KOC-1, TTK の3種類の新規癌拒絶抗原を同定した。URLC10, KOC-1, TTK は食道扁平上皮癌に高頻度(80-90%)に発現し、正常組織では精巣以外に発現が認められない CT 抗原であり、HLA-A2402 拘束性を有する 9-10mer のペプチドである。HLA-A2402 は日本人最も高頻度に存在する HLA タイプであり(約 60%)、適応症例が見込まれる。したがって、これら3抗原は扁平上皮癌を対象とした癌ワクチン療法において、理想的な癌拒絶抗原となりえることが想定される。

2. 研究の目的

本申請研究では、より臨床効果を高めることに重点をおいた癌ワクチン療法の開発をめざし、新規に同定した扁平上皮癌に特異的に発現する3種類の癌拒絶抗原を用い、食道がんを対象とした癌ワクチン療法第I相試験を実施し、免疫学的評価と安全性評価、およびその臨床効果を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

HLA-A24 を有する、標準療法が不応となった進行、再発食道扁平上皮癌を対象とした癌ワクチン療法第I相臨床試験。ペプチドを IFA と混和し頸部3箇所(鎖骨上窩、鎖骨下窩、鎖骨上窩)に皮内投与、1週間に1回投与を計5回実施。ワクチン療法前後にPBLを採取し、ELISPOTにてペプチド特異的免疫反応を評価する。

4. 研究成果

上記3抗原を用い、標準療法不応の食道扁平上皮癌を対象として癌ワクチン療法(第I相試験)を実施し、安全性、治療遂行性に問題はなく、接種部位の発赤と硬結が認めら

れるのみであった。10例中9例において、少なくとも3抗原のいずれかに免疫誘導がELISPOT検査で確認され、用いた3抗原の免疫原性が証明された。さらに、10例中2例において画像診断上、腫瘍の縮小が認められた。以上の良好な第I相試験の結果から、臨床効果を検討することを目的とした第II相試験を立案、実施中である。

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14件)

- ① Takanori Maruyama, Kousaku Mimura, Shinichiro Izawa, Shugo Shiba, Mitsuaki Watanabe, Yoshihiko Kawaguchi, Hideki Fujii, and Koji Kono. Immunonutritional diet modulates NK cell activation and Th17 cell distribution in patients with gastric and esophageal cancer. *Nutrition*. 2011;27(2):146-52 (査読有)
- ② Kousaku Mimura, Koji Kono, Takanori Maruyama, Mitsuaki Watanabe, Shinichiro Izawa, Shugo Shiba, Yoshiki Mizukami, Yoshihiko Kawaguchi, Masayuki Inoue, Tetsuo Kono, Aniruddha Choudhury, Rolf Kiessling, Hideki Fujii. Lapatinib inhibits receptor phosphorylation and cell growth and enhances antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of EGFR and HER2 over-expressing esophageal cancer cell lines. *Int J Cancer*. 2011. [Epub ahead of print] (査読有)
- ③ Takanori Maruyama, Koji Kono, Shinichiro Izawa, Yoshiki Mizukami, Yoshihiko Kawaguchi, Kousaku Mimura, Mitsuaki Watanabe, and Hideki Fujii. CCL17 and CCL22 Chemokines within Tumor Microenvironment are Related to Infiltration of Regulatory T Cells in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Disease of the Esophagus*. 2010;23(5):422-9. (査読有)

- ④ Mitsuaki Watanabe, Koji Kono, Yoshihiko Kawaguchi, Yoshiki Mizukami, Kousaku Mimura, Takanori Maruyama, and Hideki Fujii. Interleukin-21 can efficiently restore impaired antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2010;102(3):520-9 (査読有)
- ⑤ Mitsuaki Watanabe, Koji Kono, Yoshihiko Kawaguchi, Yoshiki Mizukami, Kousaku Mimura, Takanori Maruyama, Shinichirou Izawa, and Hideki Fujii. NK cell dysfunction with down-regulated CD16 and up-regulated CD56 molecules in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Disease of the Esophagus* 2010; 23(8):675-81 (査読有)
- ⑥ Takanori Maruyama, Koji Kono, Yoshiki Mizukami, Yoshihiko Kawaguchi, Kousaku Mimura, Mitsuaki Watanabe, Shinichirou Izawa, and Hideki Fujii. Distribution of Th17 cells and FoxP3(+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes, and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer. *Cancer Science* 2010;101(9):1947-54. (査読有)
- ⑦ Takanori Maruyama, Kousaku Mimura, Eiji Sato, Mitsuaki Watanabe, Yoshiki Mizukami, Yoshihiko Kawaguchi, Takashi Ando, Hiroyuki Kinouchi, Hideki Fujii, Koji Kono. Inverse correlation of HER2 with MHC class I expression on esophageal squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer* 103, 552-559, 2010 (査読有)
- ⑧ Koji Kono, Yoshiki Mizukami, Yataro Daigo, Atsushi Takano, Ken Masuda, Koji Yoshida, Takuya Tsunoda, Yoshihiko Kawaguchi, Yusuke Nakamura and Hideki Fujii. Vaccination with Multiple Peptides derived from Novel Cancer-Testis Antigens Can Induce Specific T-Cell Responses and Clinical Responses in Advanced Esophageal cancer. *Cancer Sci*. 2009; 100(8):1502-9. (査読有)
- ⑨ Yoshihiko Kawaguchi, Koji Kono, Yoshiki Mizukami, Kousaku Mimura, and Hideki Fujii. Mechanisms of escape from trastuzumab-mediated ADCC in esophageal squamous cell carcinoma: Relation to susceptibility to perforin-granzyme. *Anticancer Res*. 2009;29(6):2137-46 (査読有)
- ⑩ Yoshiki Mizukami, Koji Kono, Takanori Maruyama, Mitsuaki Watanabe, Yoshihiko Kawaguchi, Kazuyasu Kamimura, and Hideki Fujii. Down-regulation of HLA Class I molecules in the tumor is associated with a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer* 2008 4;99(9):1462-7 (査読有)
- ⑪ Yoshiki Mizukami, Koji Kono, Yataro Daigo, Atsushi Takano, Takuya Tsunoda, Yoshihiko Kawaguchi, Yusuke Nakamura and Hideki Fujii. Detection of novel Cancer-Testis antigen-specific T-cell responses in TIL, regional lymph nodes and PBL in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Science* 2008 ;99(7):1448-54 (査読有)
- ⑫ Koji Kono, Yoshihiko Kawaguchi, Yoshiki Mizukami, Kousaku Mimura, Hidemitsu Sugai, Hidenori Akaike, and Hideki Fujii. Protein-bound polysaccharide K (PSK) partially prevents apoptosis of circulating T cells induced by anti-cancer drug S-1 in patients with gastric cancer. *Oncology* 2008;74:143-149 (査読有)
- ⑬ Yoshiki Mizukami, Koji Kono, Yoshihiko Kawaguchi, Hidenori Akaike, Kazuyasu Kamimura, Hidemitsu Sugai, and Hideki Fujii. CCL17 and CCL22 chemokines within Tumor Microenvironment are related to Accumulation of Foxp3⁺ Regulatory T cells in Gastric Cancer.

International Journal of Cancer
122(10):2286-93, 2008 (査読有)

- ⑭ Yoshiki Mizukami, Koji Kono, Yoshihiko Kawaguchi, Hidenori Akaike, Kazuyasu Kamimura, Hidemitsu Sugai, and Hideki Fujii Localization Pattern of Foxp3⁺ Regulatory T cells is associated with Clinical Behavior in Gastric Cancer. British Journal of Cancer 2008 ;98:148-53. (査読有)

[学会発表] (計 45 件)

- ① 河野浩二, 水上佳樹, 河口賀彦, 三村耕作, 渡邊光章, 丸山孝教, 井澤伸一郎, 柴 修吾, 藤井秀樹: 食道扁平上皮癌に対する癌ワクチン療法の開発, 第 47 回日本癌治療学会学術集会, 2010. 10. 22, 神奈川
- ② 河野浩二, 水上佳樹, 河口賀彦, 三村耕作, 柴 修吾, 井澤伸一郎, 渡邊光章, 丸山孝教, 中村祐輔, 藤井秀樹: 新規 Oncoantigen を用いた食道扁平上皮癌に対する癌ワクチン療法の臨床試験, 第 18 回日本消化器関連学会週間, 2010. 10. 12, 神奈川
- ③ Koji Kono, Yoshiki Mizukami, Kosaku Mimura, Yoshihiko Kawaguchi, Hideki Fujii, Yuusuke Nakamura: Vaccination with multiple peptides derived from novel cancer-testis antigens against advanced cancer, 69th Annual Meeting of the Japanese, 2010. 9. 22, Osaka
- ④ 河野浩二, 水上佳樹, 河口賀彦, 三村耕作, 柴 修吾, 渡邊光章, 丸山孝教, 井澤伸一郎, 藤井秀樹, 中村祐輔: 新規 Oncoantigen を用いた食道扁平上皮癌に対する癌ワクチン療法の開発, 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 2010. 4. 8, 愛知
- ⑤ 河野浩二, 水上佳樹, 醍醐弥太郎, 三村耕作, 河口賀彦, 藤井秀樹, 吉田浩二, 中村祐輔: 食道扁平上皮癌に対する癌ワクチン療法, 第 63 回日本食道学会学術集会, 2009. 10. 1, 神奈川
- ⑥ 河野浩二, 水上佳樹, 河口賀彦, 三村耕作, 渡邊光章, 丸山孝教, 井澤伸一郎, 藤井秀樹, 中村祐輔: 食道扁平上皮癌に対する新規癌拒絶抗原を用いた癌ワクチン療法の開発, 第 64 回日本消化器外科学会総会, 2009. 7. 16, 大阪

- ⑦ 河野浩二, 水上佳樹, 河口賀彦, 三村耕作, 渡邊光章, 丸山孝教, 藤井秀樹, 醍醐弥太郎, 中村祐輔: 食道扁平上皮癌に対する癌ワクチン療法の開発, 第 63 回日本食道学会学術集会, 2009. 6. 25, 神奈川

- ⑧ 河野浩二, 水上佳樹, 河口賀彦, 渡邊光章, 丸山孝教, 平井 優, 醍醐弥太郎, 中村祐輔, 藤井秀樹: 食道扁平上皮癌に対する癌ワクチン療法と宿主免疫応答, 第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009. 4. 2, 福岡

- ⑨ 河野浩二: 消化器癌における免疫療法の新展開—癌ワクチン療法の開発, 第 1 回北多摩南部がんフォーラム, 2009. 1. 23, 東京

- ⑩ 河野浩二: 食道扁平上皮癌に対する新規 CT 抗原を用いた癌ワクチン療法, 第 21 回日本バイオセラピー学会学術集会, 2008. 11. 18, 東京

- ⑪ 河野浩二, 水上佳樹, 醍醐弥太郎, 角田卓也, 河口賀彦, 中村祐輔, 藤井秀樹: 新規 CTA 抗原を用いた食道癌に対するマルチエピソード癌ワクチン療法第 I 相試験, 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008. 10. 28

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河野 浩二 (KONO KOJI)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部
・准教授
研究者番号: 40283204

(2) 研究分担者

河口 賀彦 (KAWAGUCHI YOSHIHIKO)
山梨大学・医学部附属病院・診療助教
研究者番号: 80402048

(3) 連携研究者

中村 祐輔 (NAKAMURA YUSUKE)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号: 70217909