

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591612

研究課題名(和文) 進行肝細胞癌に対する腫瘍抗原mRNA導入樹状細胞療法

研究課題名(英文) Phase I study of HSP70 mRNA electroporated dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma

研究代表者

為佐 卓夫 (TAMESA TAKAO)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30359905

研究成果の概要(和文)：

HSP70 mRNA 導入樹状細胞療法第 I 相試験を行った。切除不能/再発肝細胞癌患者を対象とし、投与樹状細胞の1回投与量(個数)を、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 の3段階で行った。安全性(JCOGの毒性判定基準)と有効性(Resist)について検討した。

第一段階投与量(1×10^7 個)の3例では、grade III, IVは認めず、1例にCRを認めた。

第二段階投与量(2×10^7 個)の3例では、grade III, IVは認めなかった。1例にCRを認めた。

第三段階投与量(3×10^7 個)の1例目で安全/効果判定終了後に肝膿瘍をきたした。抗生剤にて軽快した。経過観察終了後に生じた反応であり本治療とは無関係と判断したが、安全性を確保する目的で3症例を追加し、第三段階は計6例を行うこととした。現在、第4症例まで行った。また本治療による免疫学的効果を検討した。

研究成果の概要(英文)：

We conducted Phase I clinical trial of HSP70 mRNA-electroporated matured dendritic cells (DCs) in patients with hepatocellular carcinoma. A dose of DCs administrated subcutaneously 3 times every 3 weeks were escalated 1×10^7 , 2×10^7 , 3×10^7 cells. Ten patients were treated and had no serious events in this follow-up period. Two patients were CR. This treatment was safe and effective.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：生物系

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：肝細胞癌、mRNA 導入樹状細胞療法、エレクトロポレーション法、第 I 相試験

1. 研究開始当初の背景

(1) 肝細胞癌は既存の治療法のみでは完治することができず、有効な抗腫瘍薬が少なく、背景肝障害の増悪などがあるため、新たな治療法が必要である。近年、樹状細胞を用いた癌免疫療法が行われており、mRNA 導入樹状細胞療法は副作用がなく、ある程度の効果が報告されていた。

(2) 当教室では膵癌に対しても樹状細胞療法すでに施行しており、細胞の採取や培養についての経験が十分に備わっていた。

(3) 癌抗原遺伝子 mRNA を試験管内で作成し、樹状細胞に同抗原ペプチドを発現させ、これを投与することにより体内で CTL を誘導し、抗がん作用をもたらすことから、腫瘍組織が不要で、多くの患者に適応が出来る。肝細胞癌にこのような臨床研究の報告は見当たらない。化学療法の少ない肝細胞癌患者に対し、新しい治療法として提示できることに意義がある。

2. 研究の目的

(1) 当教室のマイクロアレイによる遺伝子解析および、プロテオミクス解析のデータベースより、癌抗原蛋白を絞り込み、進行肝細胞癌で発現している HSP70 を標的とした、mRNA 導入樹状細胞療法第 I 相試験を行う。

(2) この治療法の安全性を評価し、効果ならびに免疫反応について検討する。

3. 研究の方法

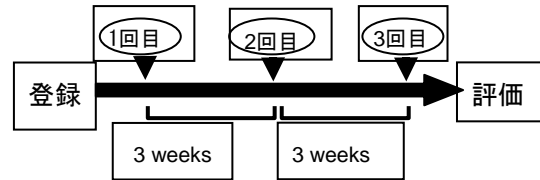
(1) 切除不能/再発肝細胞癌を対象とし、患者末梢血より採取した単核球より誘導された樹状細胞に electroporation 法により HSP70 mRNA を導入する。

(2) これを用いて HSP70 mRNA 導入樹状細胞療法第一相試験を以下の通り行った。

(3) 投与樹状細胞個数樹状細胞の 1 回投与量 (個数) は、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 の 3 段階を予定し、 1×10^7 から開始する。症例数は各投与量において 3 例ずつとし、各段

階で安全性が確認されれば増量する。

3 種類の用量において各々 3 例ずつ計 9 例とする。



(4) 安全性の評価は JCOG Toxicity Criteria に基づき、有害反応の種類と程度により用量規定因子と最大耐量を判定する。但し、grade III, IV の毒性 (試験薬注射部位の毒性は除く) や予期しない有害反応を認めた場合には一旦試験を中止して治験・臨床研究審査委員会に報告し試験継続に関する評価を受ける。同委員会で継続可能と判定され、承認された場合には、同一用量をさらに 3 例に投与し、grade III, IV の毒性が 6 例中 2 例以下であれば次の用量に増量した試験を行う。

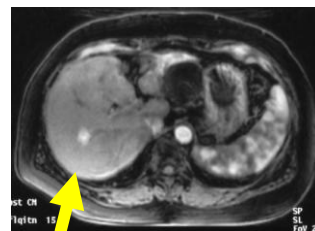
(5) 効果判定は Resist に準拠して行った。また免疫反応について検討した。

4. 研究成果

(1) 免疫染色免疫染色にて肝正常組織には発現が無いことを確認した HSP70 の mRNA は樹状細胞に導入されることを確認した。

(2) 第一段階投与量の 1×10^7 個の樹状細胞を用い 3 例の治療を行った。有害反応については、JCOG の毒性判定基準の grade III, IV は認めなかった。3 例中 1 例に CR を認めた。

治療前 MRI

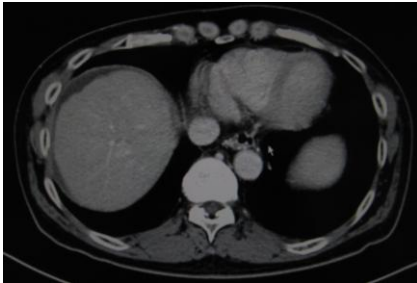


治療前 MRI

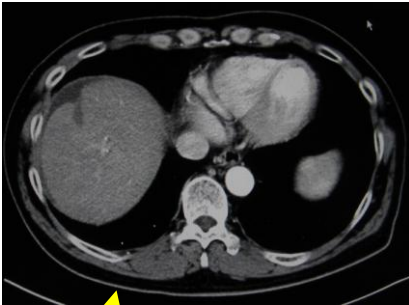


(3)第二段階投与量の 2×10^7 個の樹状細胞を用い3例の治療を行った。有害反応については、JCOGの毒性判定基準の grade III, IVは認めなかった。3例中1例にPRを認めた。

治療前 CT



治療後 CT



(4)第三段階投与量の 3×10^7 個の樹状細胞投与を用いて治療を行った。第三段階の1例目の症例において、治療効果判定ならびに安全性確認した後に肝膿瘍をきたした。抗生剤にて軽快した。経過観察終了後に生じた反応であり本治療とは無関係と判断したが、安全性を確保する目的で同一用量を3症例追加し、第三段階は計6例を行うこととした。現在、第4症例まで行った。

(5)治療施行中の各免疫パラメーターを測定し、患者免疫反応について検討した。活性化NK細胞、IL-12や制御性T細胞に興味深い変化を認めた。

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

①前田祥成、爲佐卓夫、岡正朗
HCC に対する HSP70-mRNA 導入樹状細胞療法
(第I相試験)
第23回バイオセラピー学会学術集会、
2010年12月9日
大阪 大阪国際会議場

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

爲佐 卓夫 (TAMESA TAKAO)

山口大学・医学部付属病院・助教

研究者番号：30359905

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし