

平成 21 年 9 月 30 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790950
 研究課題名 (和文) がんワクチン療法患者における腫瘍破壊モニタリングとしての免疫応答拡大の測定
 研究課題名 (英文) Analysis of immune-responses as antigen spreading in patients treated with cancer immunotherapy
 研究代表者
 北野 滋久 (KITANO SHIGEHISA)
 三重大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：60402682

研究成果の概要 (和文)：

HER2 抗原発現腫瘍に対する GM-CSF をアジュバントとする疎水化多糖類・HER2 蛋白複合体 (CHP-HER2) による癌ワクチン臨床第 I 相試験を施行し、一部の症例でワクチン投与後に、免疫された HER2 抗原のみならず、別の癌抗原である MAGE-A4 に対する CD8⁺T 細胞または CD4⁺T 細胞が検出され、免疫応答拡大現象が検出された。少数例の第 I 相試験での検討で解釈には注意を要するが、免疫応答を認めた例 (9-40 ヶ月) では応答を認めなかった例 (2-10 ヶ月) よりも長期間の無増悪生存期間を認めた。

研究成果の概要 (英文)：

A phase I clinical trial of CHP-HER2 complex vaccine with GM-CSF was carried out. In some patients not only HER2 specific T cell immune responses but also MAGE-A4 specific T cell responses was detected, suggesting antigen spreading triggered by the vaccination with CHP-HER2. Though these data are based on a small phase I study and should be cautiously interpreted, patients induced immune responses had shown no disease progression for longer periods (range, 9-40 month) compared to no responders (range, 2-10 month).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：腫瘍免疫学、臨床腫瘍学

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：腫瘍免疫学、臨床腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

癌免疫療法を施行患者において、抗腫瘍効

果 (腫瘍破壊) を認めている場合、免疫療法施行後、投与した抗原以外の抗原にも免疫応答が広がっていくという「免疫応答拡大」が

生じることが期待される。本研究により、患者体内における癌免疫療法による腫瘍細胞の破壊の確証を得る目的で、他の癌抗原に対して抗腫瘍活性を持つ腫瘍特異的CD8⁺、CD4⁺陽性T細胞、およびIgG抗体の検出（免疫応答拡大現象）を試みる。

2. 研究の目的

本研究により、患者体内における癌免疫療法による腫瘍細胞の破壊の確証を得るとともに、他の癌抗原に対して抗腫瘍活性を持つ腫瘍特異的CD8⁺、CD4⁺陽性T細胞、およびIgG抗体の検出（免疫応答拡大現象）を確認し、臨床経過も観察する。

3. 研究の方法

(1) 癌細胞中に発現している癌抗原の網羅的同定

(2) ワクチン患者のHLAタイピング 未知の抗原エピトープの検出に備えるためにHLAのタイピングを行う。

(3) 抗原特異的免疫モニタリング

(A) 抗原提示細胞 (phytohemagglutinin (PHA) 刺激CD4⁺ T cells ; T-APC) の作成

(B) 患者CD8⁺およびCD4⁺ T細胞の *in vitro* sensitization

(C) 抗原特異的CD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞の検出 (ELISPOTアッセイ、テトラマーアッセイ)

(D) 液性免疫応答の検出 (ELISA アッセイ)

4. 研究成果

HER2抗原発現腫瘍に対するGM-CSFをアジュバントとする疎水化多糖類・HER2蛋白複合体 (CHP-HER2) による癌ワクチン臨床第 I 相試験を施行し、ワクチン投与後に、免疫されたHER2抗原のみならず、別の癌抗原であるMAGE-A4に対するCD8⁺T細胞またはCD4⁺T細胞が検出され、免疫応答拡大現象が検出される現象を認め、長期間にわたり臨床上的進行を認めなかった例もあった。乳がんに対するtrastuzumab療法施行患者においても同様の免疫応答拡大の検出のモニタリングを施行し、一部の患者で抗体の標的とされたHER2抗原内の他のエピトープに対する応答が活性化さ

れる「epitope spreading」現象を認めた。

実際に免疫療法を受けた患者自身の体内で新たに生じた他の抗原に対する免疫応答を確認できるため、将来的に患者個別にオーダーメイドの癌ワクチン治療を施行できる可能性が期待される。本アプローチは、がんワクチン療法のみならず、各種免疫療法（がんワクチン、リンパ球輸注療法、抗体療法等）での免疫モニタリングにも同様に適応できるものである。今後、より高率に免疫応答の拡大を生じるような新規免疫療法の開発が求められる。

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 6 件)

1. Aoki M., Ueda S., Hirayama M., Nishikawa H., Kitano S., Ikeda H., Toyoda H., Tanaka K., Kanai K., Takabayashi A., Imai H., Shiraishi T., Sato E., Wada H., Nakayama E., Takei Y., Katayama N., Shiku H., and Kageyama S.: Antibody responses against NY-ESO-1 and HER2 antigens in patients vaccinated with combinations of cholesteryl pullulan (CHP)-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with OK-432. Vaccine 2009 (in press) (peer reviewed)
2. Hiasa A., Nishikawa H., Hirayama M., Kitano S., Okamoto S., Chono H., Yu S.S., Mineno J., Tanaka Y., Minato N., Kato I. and Shiku H.: Rapid αβ TCR-mediated responses in gamma delta T cells transduced with cancer-specific TCR genes. Gene Therapy 2009 16: 620-628. (peer reviewed)

3. Fujieda A., Masuya M., Kitano S., Miyazaki K., Yazaki A., Sugimoto Y., Usui E., Miyata E., Shibasaki T., Yamamura K., Ohishi K., Nishii K., Nakase K., Takeuchi T. and Katayama N.: Deletion of chromosome arm 15q in a case of minimally differentiated hypoplastic AML-M0. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2008 184(1): 57-61. (peer reviewed)
4. Hiasa A., Hirayama M., Nishikawa H., Kitano S., Nukaya I., Yu SS., Mineno J., Kato I. and Shiku H.: Long-term phenotypic, functional and genetic stability of cancer-specific T-cell receptor (TCR) $\alpha\beta$ genes transduced to CD8⁺ T cells. *Gene Therapy* 2008 15, 695–699. (peer reviewed)
5. Kageyama S., Kitano S., Hirayama M., Nagata Y., Imai H., Shiraishi T., Akiyoshi K., Scott AM., Murphy R., Hoffman EW., Old LJ., Katayama N., Shiku H.: Humoral immune responses in patients vaccinated with 1-146 HER2 protein complexed with cholesteryl pullulan nanogel. *Cancer Sci.* 2008 Mar; 99(3): 601-607. (peer reviewed) The first two authors contributed equally to this study.

[学会発表] (計 20 件)

1. Mizuno T., Nomura H., Saito K., Yamashita Y., Kitano S., Miyata E., Tamaru S., Hiasa A., Kageyama S., Katayama N.: Skeletal metastases in gastric cancer : analysis of skeletal-related events and plasma endothelin-1. *ESMO annual meeting.* S

eptember 20-24, 2009 Berlin, Germany.

2. 北野滋久 教育講演 (パネリスト) 第 6 回日本乳癌学会 中部地方会 2009 年 9 月 12 日—13 日. 浜松
3. Ueda S., Aoki M., Nishikawa H., Hirayama M., Kitano S., Hayashi E., Kanai M., Takabayashi A., Shiku H., and Kageyama S.: Combination cancer vaccine of C HP-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with immuno-adjuvant, OK-432, for chemorefractory metastatic or recurrent esophageal cancer patients. 99th AACR Annual Meeting. April 12-16, 2008.San Diego, CA, USA
4. Hiasa A., Nishikawa H., Hirayama M., Kitano S., Nakayama E., Okamoto S., Chono H., Yu S.S., Mineno, J., Tanaka Y., Minato N., Kato I., and Shiku H.: Rapid $\alpha\beta$ TCR-mediated responses in $\gamma\delta$ T cells transduced with cancer-specific TCR. 99th AACR Annual Meeting. April 12-16, 2008.San Diego, CA, USA
5. Hirayama M., Hiasa A., Nishikawa H., Shirakura Y., Ikeda H., Kitano S., Tajima K., Nukaya I., Yu S.S., Mineno J., Ito M., Kato I., and Shiku H. Functional analyses of T cells transduced with MAG E-A4-specific $\alpha\beta$ type TCR genes. 99th AACR Annual Meeting. April 12-16, 2008.San Diego, CA, USA
6. 北野滋久, 水野聡朗, 斉藤佳菜子, 野村英樹, 宮田恵理, 田丸智巳, 日浅厚則, 中瀬一則, 影山慎一, 片山直之. 原発不明癌に対するドセタキセル/カルボプラチン併用療法の検討. 第 6 回日本臨床腫瘍学会. 2008 年 3 月 20 日・21 日. 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北野 滋久 (KITANO SHIGEHISA)

三重大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60402682

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：