

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16841

研究課題名（和文）抗PD-1抗体耐性頭頸部癌へのネオアンチゲンがんワクチン療法の適応と臨床応用検討

研究課題名（英文）Evaluation of neoantigen cancer vaccination for anti-PD-1 resistant head and neck cancer

研究代表者

柴田 博史（Shibata, Hirofumi）

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20610421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：抗PD-1抗体に感受性の頭頸部がんマウスモデルに対し、MHC-IとMHC-II アンチゲンを両方含むoverlap antigen が強い抗腫瘍効果を示すことを報告した(Shibata H et al. Oncoimmunology 2021)。頭頸部がんに対するネオアンチゲンワクチンの現状をまとめ報告した(Shibata H et al. Cancer Sci 2021、Shibata H et al. Front in Oncol 2021)。抗PD-1抗体に抵抗性の頭頸部がんマウスモデルに対してネオアンチゲン療法を行った。一時的に抗腫瘍効果を示したがすぐにescape 腫瘍が出現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗PD-1抗体に感受性の頭頸部がんマウスモデルに対し、MHC-IとMHC-II アンチゲンを両方含むoverlap antigen が強い抗腫瘍効果を示すことを示した(Shibata H et al. Oncoimmunology 2021)。また、ネオアンチゲンワクチンの現状をまとめ報告した(Shibata H et al. Cancer Sci 2021、Shibata H et al. Frontiers in Oncology 2021)。一方で、抗PD-1抗体に抵抗性のがんマウスモデルにはネオアンチゲンワクチンは有意な効果を示さなかった。併用療法やTCR-Tの開発を行い研究を続ける。

研究成果の概要（英文）：We reported that an overlap antigen containing both MHC-I and MHC-II antigens showed strong antitumor effects in a head and neck cancer mouse model sensitive to anti-PD-1 antibodies (Shibata H et al. Oncoimmunology 2021). We summarized the current status of neoantigen vaccines for head and neck cancer (Shibata H et al. Cancer Sci 2021, Shibata H et al. Front in Oncol 2021). Neoantigen therapy was performed on a head and neck cancer mouse model resistant to anti-PD-1 antibodies. Although it showed temporary antitumor effects, escape tumors soon appeared. Tissues of oropharyngeal HNSCC and head and neck rare cancers were collected and subjected to RNA-seq and exome-seq to predict neoantigens in silico. We are conducting single-cell RNA analysis and TCR analysis of T cells to identify tumor-specific T cells. TCR derived from T cells with an exhausted phenotype with cytotoxic activity or progenitor cell activity is considered to be promising. Using these data, we are developing TCR-T.

研究分野：頭頸部がん

キーワード：頭頸部がん 腫瘍免疫 ネオアンチゲン TCR-T

1．研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮がん (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: HNSCC) は、頭頸部領域から発生する扁平上皮がんの総称で、進行がんは未だ予後不良である。HNSCC は個々の症例で 遺伝子変異が大きく異なることから、個別化治療の必要性が高い。ネオアンチゲンがんワクチン療法は今後の個別化治療の実現にむけた有望な選択肢の一つであるが、HNSCC に対しての効果は未だ確立していない。また、現時点では、進行 HNSCC 患者において、抗 PD-1 抗体に抵抗性の場合、従来の抗がん剤を継続するか緩和的治療が行われることが多く、新たな治療の開発と耐性機序の解明は急務である。

2．研究の目的

今回の研究では抗 PD-1 抗体に感受性、抵抗性の HNSCC マウスモデルを用いてネオアンチゲン療法の効果、また抗 PD-1 抗体との併用について検討する。もし抗 PD-1 抗体抵抗性 HNSCC に対してネオアンチゲン療法の効果を示すことができれば、今後の HNSCC の治療戦略に大きな影響を与える。また、患者由来 HNSCC 検体を採取し RNA-seq, Exome-seq を行い in silico でネオアンチゲンを予測、予測される候補に関してペプチド合成し、腫瘍由来 T 細胞と末梢血由来樹状細胞を組み合わせ、ネオアンチゲンを同定することで、がんワクチン療法の HNSCC 治療への臨床応用の可能性を検討する。

3．研究の方法

本研究では、1) 個別化がん免疫治療として有望なネオアンチゲンがんワクチン療法を用いて、抗 PD-1 抗体抵抗性を解除できるか、またその分子メカニズムを検討する。また、2) 今後ヒト HNSCC に対してネオアンチゲンがんワクチン療法が有望な治療選択肢となり得るか臨床検体を用いて検討したい。

4．研究成果

抗 PD-1 抗体に感受性の頭頸部がんマウスモデル Mouse Oral Cancer (MOC) 22 セルラインに対するネオアンチゲンワクチンを用いて、MHC-I と MHC-II アンチゲンを両方含む overlap antigen が強い抗腫瘍効果を示すことを報告した (Shibata H et al. Oncoimmunology 2021)。頭頸部がんに対するネオアンチゲンワクチンの現状をまとめ報告した (Shibata H et al. Cancer Sci 2021、Shibata H et al. Frontiers in Oncology 2021)。

抗 PD-1 抗体に抵抗性の HNSCC マウスモデルを用いてネオアンチゲン療法について検討した。Mouse Oral Cancer (MOC) 1 セルラインに対し変異 NAV3 が有望なネオアンチゲンであることを確認した。このペプチドワクチンを投与し、一時的に抗腫瘍効果を示したがす

ぐに escape 腫瘍が出現した。次に、STING アゴニストである ADU-S100 をネオアンチゲンと組み合わせ投与したが上乗せ効果は示さなかった。ネオアンチゲンで刺激した樹状細胞をワクチンとして利用し、代替療法を検討している。

中咽頭 HNSCC、頭頸部希少がん(耳下腺がん、甲状腺未分化がん)検体を採取し RNA-seq, Exome-seq を行い in silico でネオアンチゲンを予測した。希少がんに関しては SCC 以外の癌種は腫瘍内の T 細胞の浸潤が少なく、ネオアンチゲン治療のみでは抗腫瘍効果が十分でない可能性が示唆された。中咽頭 HNSCC に関しては T 細胞のシングルセル RNA 解析、TCR 解析を行い腫瘍特異的 T 細胞の同定を進めている。疲弊表現型かつ細胞障害活性、前駆細胞活性をもった T 細胞由来の TCR が有望と考えられ、TCR-T の作製を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Okuda Hiroshi, Shibata Hirofumi, Watanabe Takahiro, Terazawa Kosuke, Mori Kenichi, Ueda Natsuko, Ohashi Toshimitsu, Ogawa Takenori	4. 巻 14
2. 論文標題 Nonsurgical Treatment Strategies for Elderly Head and Neck Cancer Patients: An Emerging Subject Worldwide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5689 ~ 5689
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14225689	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Y, Saigi M, Tani T, Springer BF, Shibata H, Kitajima S, Mahadevan NR, Campisi M, Kim W, Kobayashi Y, Thai TC, Haratani K, Yamamoto Y, Sundararaman SK, Knelson EH, Vajdi A, Canadas I, Uppaluri R, Paweletz CP, Miret JJ, Lizotte PH, Gokhale PC, Janne PA, Barbie DA.	4. 巻 82
2. 論文標題 MET-Induced CD73 Restrains STING-Mediated Immunogenicity of EGFR-Mutant Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4079 ~ 4092
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472.CAN-22-0770	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibata Hirofumi, Xu Na, Saito Shin, Zhou Liye, Ozgenc Ibrahim, Webb Jason, Fu Cong, Zolkind Paul, Egloff Ann Marie, Uppaluri Ravindra	4. 巻 10
2. 論文標題 Integrating CD4 ⁺ T cell help for therapeutic cancer vaccination in a preclinical head and neck cancer model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 1958589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/2162402X.2021.1958589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Hirofumi, Saito Shin, Uppaluri Ravindra	4. 巻 11
2. 論文標題 Immunotherapy for Head and Neck Cancer: A Paradigm Shift From Induction Chemotherapy to Neoadjuvant Immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fonc.2021.727433	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Hirofumi、Zhou Liye、Xu Na、Egloff Ann Marie、Uppaluri Ravindra	4. 巻 112
2. 論文標題 Personalized cancer vaccination in head and neck cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 978～988
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14784	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhou Liye、Xu Na、Shibata Hirofumi、Saloura Vassiliki、Uppaluri Ravindra	4. 巻 40
2. 論文標題 Epigenetic modulation of immunotherapy and implications in head and neck cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer and Metastasis Reviews	6. 最初と最後の頁 141～152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10555-020-09944-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shin Saito、Hirofumi Shibata、Douglas Adkins、Ravindra Uppaluri	4. 巻 10
2. 論文標題 Neoadjuvant Immunotherapy Strategies in HPV-Related Head-and-Neck Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Otorhinolaryngology Reports	6. 最初と最後の頁 108-115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 柴田 博史、石原 宏政、黒木 将、大橋 敏充、小川 武則
2. 発表標題 がんワクチンの頭頸部がんへの応用と最適化
3. 学会等名 第46回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田博史, 石原宏政, 飯沼亮太, 川浦僚, 黒木将, 奥田弘, 寺澤耕佑, 森健一, 大橋敏充, 小川武則
2. 発表標題 頭頸部悪性末梢神経鞘腫(HN-MPNST)症例の検討
3. 学会等名 第32回 日本頭頸部外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H. Shibata, N. Xu, A.M. Egloff, L. Zhou, and R. Uppaluri
2. 発表標題 Integrating CD4+ T Cell Help in Therapeutic Neoantigen Vaccination for Head and Neck Cancer
3. 学会等名 American Head and Neck Society (AHNS) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 博史、黒木 将、奥田 弘、寺澤 耕佑、小原 奈津子、大橋 敏充、Ravindra Uppaluri、小川 武則
2. 発表標題 がんワクチンの頭頸部がんへの応用と最適化
3. 学会等名 第180回 耳鼻咽喉科 東海地方部会連合講演会
4. 発表年 2021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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------