

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591169

研究課題名(和文) 肺腺癌に高発現する癌精巣抗原 XAGE を標的にした癌ワクチンの特許開発

研究課題名(英文) Development of cancer vaccines targeting the cancer/testis antigen XAGE highly-expressed in lung adenocarcinoma

研究代表者

岡 三喜男 (OKA, Mikio)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：40223995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺腺癌に癌精巣抗原XAGE-1bが高頻度で発現している。本研究では非小細胞肺癌 200例と健康人50例でXAGE-1bに対する免疫応答を解析した。

【結果】XAGE-1b特異的血清抗体は肺癌20/200例(10%)と進行期肺腺癌13/69(19%)で検出した。血清抗体価が強陽性群でXAGE-1b特異的なCD4とCD8-T細胞を誘導し、特異的T細胞クローンを樹立した。CD4-T細胞ではDRB1*04:05拘束性XAGE-1b 18-31 peptide抗原、CD8-T細胞ではA*02:06拘束性XAGE-1b 21-29抗原を同定した。

【結語】XAGE-1bは肺癌ワクチン標的として有望である。

研究成果の概要(英文)：The spontaneous immune responses against XAGE-1b were analyzed in non-small cell lung cancer (NSCLC). An antibody response against XAGE-1b was observed in 10% (20/200) of NSCLC patients and in 19% (13/69) of stage IIIB/IV lung adenocarcinoma. A CD4 T-cell response was detected in 88% (14/16) and a CD8 T-cell response in 67% (6/9) in the XAGE-1b antibody-positive patients. These responses of CD4 and CD8 T-cell against the XAGE-1b indicate the strong immunogenicity of the XAGE-1b antigen in NSCLC. We established T-cell clones from PBMCs of antibody-positive patients and determined the DRB1*04:05-restricted XAGE-1b 18-31 peptide as a CD4 T cell epitope and the A*02:06-restricted XAGE-1b 21-29 peptide as a CD8 T-cell epitope. The CD4 T-cell clone recognized DCs pulsed with the synthetic protein. The CD8 T-cell clone showed cytotoxicity against a tumor expressing XAGE-1b and the appropriate HLA class I allele. These findings establish XAGE-1b as a promising target for a lung cancer vaccine.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：肺癌 癌精巣抗原 癌ワクチン ペプチドワクチン 癌免疫療法

1. 研究開始当初の背景

肺癌は癌死亡の第1位にあり、従来の癌集学的治療に加え新規治療法の開発が急務である。近年、従来の非特異的免疫療法に対し特異的抗体療法や免疫療法が注目され、次世代の治療として癌特異抗原を用いたワクチン療法が試みられている (Nat Med 16:615,2010)。

平成22年(2010年4月)米国FDAは初めて進行前立腺癌に対し、癌治療ワクチンProvengeを承認した。さらに細胞障害性T細胞抑制分子のCTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)に対する抗体療法が進行悪性黒色腫患者の生存期間を有意に改善し、欧米で承認された (Hodi FS. NEJM 363:711,2010)。これらの事実は、癌免疫療法の臨床的有用性を明確に示し、今後、癌治療での免疫療法が有望であることを示唆した。

癌精巣抗原 (CT抗原, cancer/testis) は、発現が精巣と癌組織に限定され特異的ワクチン療法の標的として有望視され、MAGE3とNY-ESO-1は臨床試験が進行中である。近年、長鎖合成ペプチドワクチンは強い免疫原性、安全性、経済性から注目されている (共同研究者; Melief CJ. Nat Rev Cancer 8:351,2008; NEJM 361:1838,2009)。

2. 研究の目的

肺腺癌に高率に発現している癌精巣特異抗原 XAGE-1b (81 amino acid) に対する免疫応答の解析結果を基に、治療を目的に XAGE-1b の長鎖ペプチドワクチンを特許開発する。

XAGE-1b 発現の肺腺癌を対象に、XAGE-1b 長鎖ペプチドワクチンの臨床試験を実施する。XAGE-1b 長鎖ペプチドワクチンによる肺腺癌の治療法を確立する。

3. 研究の方法

我々は、これまで癌精巣抗原 XAGE-1b を肺癌患者の血清を用いた SEREX 法により同定し、XAGE-1b mRNA と蛋白が肺腺癌組織で高頻度に発現していることを報告してきた (Nakagawa K. Clin Cancer Res 11:5496,2005; Sato S. Cancer Immunity 7:5,2007)。

本研究では、非小細胞肺癌患者 200 例と健常人 50 例を対象に XAGE-1b に対する宿主免疫応答を解析した。血清抗体価は XAGE-1b 合成タンパクを用い ELISA で測定し、抗原特異的 T 細胞反応は IFN- γ -ELISA 法で解析した。

4. 研究成果

XAGE-1b 特異的血清抗体は肺癌 20/200 例 (10%) と進行期肺腺癌 13/69 (19%) で検出した。血清抗体価が強陽性群で XAGE-1b 特異的な CD4 と CD8-T 細胞を誘導し、特異的 T 細胞クローンを樹立した。CD4-T 細胞では DRB1*04:05 拘束性 XAGE-1b 18-31 peptide 抗原、CD8-T 細胞では A*02:06 拘束性 XAGE-1b 21-29 抗原を同定した。

XAGE-1b は肺癌ワクチン標的として有望である。

(平成 25 年末、共同研究者のオランダ Leiden University, Prof. Melief CJ は、我々の成果を基に GMP 基準を満たす XAGE-1b 長鎖複合ペプチドワクチンを合成し、厳格な審査の結果、オランダ政府から製造認可を取得した)

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7件)

(1) Pandey JP, Namboodiri AM, Ohue Y, Oka M, Nakayama E. Genetic variants of immunoglobulin gamma and kappa chains influence humoral

- immunity to the cancer-testis antigen XAGE-1b (GAGED2a) in patients with non-small cell lung cancer. Clin Exp Immunol 176(1):78-83, 2014(査読有)
- (2) Mizote Y, Wakamatsu K, Ito S, Uenaka A, Ohue Y, Kurose K, Isobe M, Ito A, Tamura Y, Honda H, Yamashita T, Nohara S, Oka M, Jimbow K, Nakayama E. TLR4 and NLRP3 inflammasome activation in monocytes by N-propionyl-cysteaminy-phenolmaleimid-dextran (NPCMD). J Dermatol Sci 73(3): 209-15, 2014 (査読有)
- (3) Mizote, Y, Uenaka A, Isobe M, Wada H, Kakimi K, Saika T, Kita S, Koide Y, Oka M, Nakayama E. Production of NY-ESO-1 peptide /DRB1*08:03 tetramers and their use for ex vivo detection of CD4 T-cell responses in the vaccinated cancer patients. Vaccine 32(8): 957-64, 2014 (査読有)
- (4) Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, Kazushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, Nishikawa H, Udono H, Oka M, Nakayama E. Induction of CD8 T-cell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. Int J Cancer 132(2):345-54, 2013 (査読有)
- (5) 黒瀬浩史、大植祥弘、岡 三喜男 : 抗 CCR4 抗体と制御性 T 細胞、癌と化学療法 第 8 巻第 10 号 : 1150-1155、2013 (査読無)
- (6) Ohue Y, Eikawa S, Okazaki N, Mizote Y, Isobe M, Uenaka A, Fukuda M, Old LJ, Oka M, Nakayama E. Spontaneous antibody, and CD4 and CD8 T-cell responses against XAGE-1b (GAGED2a) in non-small cell lung cancer patients. Int J Cancer 131(5):E649-58, 2012 (査読有)
- (7) Kakimi K, Isobe M, Uenaka A, Wada H, Sato E, Doki Y, Nakajima J, Seto Y, Yamatsuji T, Oka M, Pan L, Hoffman EW, Old LJ, Nakayama E. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing NY-ESO-1 antigen. Int J Cancer 129(12):2836-46, 2011 (査読有)
- [学会発表](計 15 件)
- (1) 大植祥弘、黒瀬浩史、松本博文、阿部公亮、堅田洋佑、磯辺みどり、上中明子、中山睿一、岡 三喜男、Immune response to XAGE-1b (GAGED2a) in NSCLC patients and its clinical relevance、第 54 回日本肺癌学会総会、平成 25 年 11 月 22 日、東京
- (2) 黒瀬浩史、大植祥弘、堅田洋佑、阿部公亮、磯辺みどり、松本博文、上中明子、中山睿一、岡 三喜男、Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb、第 54 回日本肺癌学会総会、平成 25 年 11 月 22 日、東京
- (3) Ohue Y, Kurose K, Mizote Y, Matsumoto H, Isobe M, Uenaka A, Fukuda M, Oka M, Nakayama E. Prolonged overall survival in XAGE-1b (GAGED2a) antibody positive NSCLC

- patients. 21st Annual Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium, Oct 1, 2013, New York, USA
- (4) Kurose K, Ohue Y, Mizote Y, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb. 21st Annual Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium, Oct 1, 2013, New York, USA
- (5) Ohue Y, Kurose K, Eikawa S, Mizote Y, Matsumoto H, Isobe M, Uenaka A, Fukuda M, Nakayama E, Oka M. Immune response to XAGE-1b (GAGED2a) in NSCLC patients and its clinical relevance. 104th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (AACR), April 7, 2013, Washington DC, USA
- (6) Kurose K, Eikawa S, Mizote Y, Ohue Y, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb. 104th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (AACR), April 7, 2013, Washington DC, USA
- (7) 大植祥弘、榮川伸吾、黒瀬浩史、阿部公亮、橘高 誠、池田征樹、清水大樹、毛利圭二、加藤茂樹、尾長谷靖、小橋吉博、中山睿一、岡 三喜男、非小細胞肺癌患者における XAGE-1b 免疫の頻度と強さ、第 53 回日本肺癌学会総会、平成 24 年 11 月 8 日、岡山
- (8) 松本博文、大植祥弘、榮川伸吾、溝手 雄、磯辺みどり、上中明子、永安 武、中山睿一、岡 三喜男、非小細胞肺癌患者における癌精巢抗原 XAGE-1d に対する免疫応答、第 53 回日本肺癌学会総会、平成 24 年 11 月 8 日、岡山
- (9) 松本博文、大植祥弘、榮川伸吾、溝手 雄、磯辺みどり、上中明子、永安 武、中山睿一、岡 三喜男、肺癌患者における癌微小環境中の免疫応答の解析、第 53 回日本肺癌学会総会、平成 24 年 11 月 8 日、岡山
- (10) Ohue Y, Eikawa S, Mizote Y, Matsumoto H, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Immune response to XAGE-1b(GAGED2a) in NSCLC patients and its clinical relevance. 20th Annual International Cancer Immunotherapy Symposium, Oct 1, 2012, New York, USA
- (11) Kurose K, Eikawa S, Mizote Y, Ohue Y, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Treg depletion from PBMCs by treatment with defucosylated anti-human CCR4 mAb. 20th Annual International Cancer Immunotherapy Symposium, Oct 1, 2012, New York, USA
- (12) Ohue Y, Eikawa S, Mizote Y, Matsumoto H, Okazaki N, Isobe M, Uenaka A, Nakayama E, Oka M. Correlation of antibody and T-cell responses against XAGE-1b in NSCLC patients. 103rd Annual Meeting of American Association of Cancer Research (AACR), Apr 1, 2012, Chicago, USA
- (13) Matsumoto H, Ohue Y, Eikawa S, Mizote Y, Kurose K, Isobe M, Uenaka A, Nagayasu T, Oka M, Nakayama E. Immunogenicity of cancer/testis antigen XAGE-1d in patients with non-small-

cell lung cancer (NSCLC). 103rd Annual Meeting of American Association of Cancer Research (AACR), Apr 1, 2012, Chicago, USA

(14) Ohue Y, Eikawa S, Mizote Y, Matsumoto H, Okazaki N, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Correlation of antibody and T-cell responses against XAGE-1b in NSCLC patients. 19th Annual Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium, Oct 3, 2011, New York, USA

(15) Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, Kuzushima K, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, Udono H, Lloyd Old, Oka M and Nakayama E. Induction of CD8 T Cell Responses Restricted to Multiple HLA Class I Alleles in a Cancer Patient by Immunization with a 20-Mer (NY-DSO-1 91-110) Peptide. 19th Annual Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium, Oct 3, 2011, New York, USA

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

川崎医科大学呼吸器内科
<http://www.kawasaki-m.ac.jp/resp/>
がん免疫療法

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡 三喜男 (OKA MIKIO)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：40223995

(2) 研究分担者 無

(3) 連携研究者 無