

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462470

研究課題名(和文) 腎癌を対象としたインターフェロン併用樹状細胞療法の臨床応用に関する研究

研究課題名(英文) DC-based vaccination combined with interferon for metastatic renal cell carcinoma

研究代表者

榎本 裕 (ENOMOTO, Yutaka)

東京大学・医学部附属病院・臨床登録医

研究者番号：20280927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：腎摘除術を施行された転移性腎細胞癌患者を対象とし、腎摘除時に採取した自己腫瘍組織を免疫源として樹状細胞(DC)ワクチンを作成し、IFN γ あるいはスニチニブと併用投与する臨床試験を実施した。研究期間中に5例を組み入れた。DCワクチンの平均投与回数は10.6回で、全例DCワクチンの投与に伴う重篤な合併症はなく、安全に投与可能であった。本科研費の執行以前から開始していた患者を含めた8例について、スニチニブおよびワクチン投与前後での免疫応答の変化を解析した。DCワクチンとスニチニブの併用投与によって抑制的な免疫細胞が減少し、免疫学的な抗腫瘍効果が増強される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a phase I/II clinical trial for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Dendritic cell (DC) vaccine was generated using autologous tumor lysate as the antigen source. DC vaccine was administered after nephrectomy together with either IFN γ or sunitinib. Five patients with mRCC were enrolled within the study period. Patients received 10.6 vaccinations on average, and no severe adverse event was observed. Immunological responses after vaccination and concomitant administration of sunitinib were analyzed for eight patients including those who were enrolled before the current grant was implemented. We demonstrated that immunosuppressive cells decreased after vaccination and sunitinib administration, which suggested that sunitinib may enforce immunological anti-tumor effect.

研究分野：がん免疫治療

キーワード：腎細胞癌 樹状細胞療法 インターフェロン 分子標的薬

1. 研究開始当初の背景

1) 転移性腎癌の治療の現状と問題点

転移性腎癌に対する治療としてサイトカイン療法が広く使用されてきた。2008 年以降分子標的薬が導入され、広く用いられるようになってきた一方、分子標的薬の副作用が問題となっている。分子標的薬とサイトカイン療法の併用は認められておらず、分子標的薬を選択した場合には免疫学的制癌機序は期待できない。また、分子標的薬と免疫療法を併用した場合にそれぞれの効果がどのように干渉するのかは未知数である。

2) 樹状細胞(DC)療法の現状

がんに対する DC ワクチン治療は、1995 年以降、腎癌を含む多くの癌腫に対して多数の臨床試験が行われてきた。DC が患者自身の癌に対する CTL をより効率的に誘導可能な方法として、エレクトロポレーション法 (EP 法) を用いて腫瘍抗原を確実に DC に取込ませる技術が報告され、EP 法を用いた DC ワクチン治療の臨床報告が 2006 年に報告された。

2. 研究の目的

1) 転移性腎癌に対するサイトカインないし分子標的薬併用 DC 療法

腎摘除術を施行されていない転移性腎癌患者を対象とした臨床試験を実施する。腎摘除時に自己腫瘍組織の一部を採取して腫瘍組織溶解液を作成し、EP 法によって治療用 DC ワクチンを作成する。腎摘除術後に、IFN α 、あるいは sunitinib と併用して DC ワクチンを投与する。主要評価項目は治療の安全性、副次評価項目は免疫学的反応および臨床的反応とする。

2) 腎癌の sunitinib 治療における免疫応答機構の解明

腫瘍ライセートで刺激した DC を用い、ワクチン治療前後の患者末梢血単核細胞 (PBMC) を *in vitro* で刺激して IFN γ を産生

するリンパ球を測定する。Sunitinib 治療前後の患者末梢血を用いて血清サイトカインや免疫抑制性細胞の変化を測定する。

3. 研究の方法

1) 転移性腎癌に対するサイトカインないし分子標的薬併用 DC 療法

腎摘除時に採取した腫瘍組織を用いて自家腫瘍ライセートを作成する。腎摘除 4 週後にアフエレーシスにて PBMC を採取し、GM-CSF/IL-4 存在下に DC を作成、腫瘍ライセートを EP 法で取り込ませて DC ワクチン (EP-DC) を作成する。IFN α あるいは sunitinib と併用して、EP-DC を 2 週おきに皮下投与する。

2) 腎癌の sunitinib 治療における免疫応答機構の解明

sunitinib 治療前後の患者 PBMC を採取し、MDSC, Treg 数をフローサイトメーター (FCM) で測定する。また、患者 PBMC と EP-DC を共培養して PBMC を刺激し、EP-DC ないし EP を行っていない DC 存在下に IFN γ 産生細胞を測定する。また、sunitinib 治療前後の患者血清中の各種サイトカイン濃度を測定する。

4. 研究成果

1) 転移性腎癌に対するサイトカインないし分子標的薬併用 DC 療法

平成 25 年度に 2 例、26 年度に 1 例、27 年度に 2 例を組み入れた。DC ワクチンの平均投与回数は 10.6 回で、全例 DC ワクチンの投与に伴う重篤な合併症はなく、安全に投与可能であった。

2) 腎癌の sunitinib 治療における免疫応答機構の解明

本科研費の執行以前から開始していた患者を含めた 8 例について、sunitinib およびワクチン投与前後での免疫応答の変化を解析した。DC ワクチンと sunitinib の併用投

与によって抑制的な免疫細胞が減少し、免疫学的な抗腫瘍効果が増強される可能性が示唆された。この結果は平成 26 年の Society of Immunotherapy of Cancer の年次学術集会で発表し、J. Immunother Cancer に論文報告した。

表 1 患者背景

Patient ID	Age/Sex	Stage	Meta site	MSKCC	Histology	Grade	Prior treatment
1802	72/F	pT3aN2M1	Lung, LN	Poor	Clear cell	2-3	Sunitinib
1803	72/M	pT3bN0M1	Liver, lung, bone	Poor	Clear cell	3-2	IFN- α , radiation
1806	72/F	pT4N1M1	Lung, LN	Intermediate	Clear cell	3	no
1808	75/M	pT3aN2M1	Lung, LN, bone	Intermediate	Unclassified	3	no
1812	61/M	pT1bN1M1	LN	Intermediate	Clear cell	2 > 1 > 3	no
1814	55/M	pT3aN0M1	Lung	Intermediate	Clear cell	2	no
1817	64/F	pT3bN1M1	Lung, LN, bone	Intermediate	Clear cell	3-2	no
1823	57/M	pT1N0M1	Lung, pleura	Intermediate	Clear cell	2-3	no

MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center risk criteria: LN, lymph node.

図 1. DC 投与スケジュール

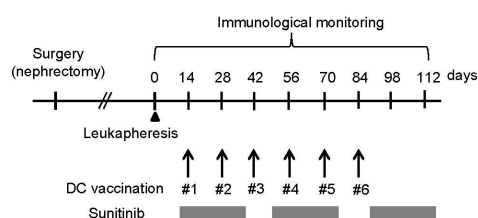


図 2. 治療経過(患者#1823)

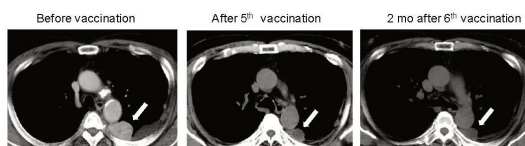
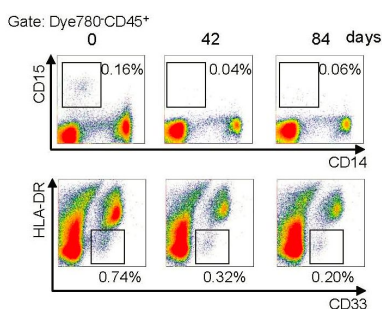


図 3. 治療に伴う MDSC(myeloid-derived suppressor cells)の変化



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 2件)

Matsushita H, Enomoto Y, Kume H, Nakagawa T, Fukuhara H, Suzuki M, Fujimura T, Homma Y, Kakimi K.

A pilot study of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination combined with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma.

J Immunother Cancer. 査読有 2014 Aug 19;2:30. doi: 10.1186/s40425-014-0030-4.

唐崎 隆弘, 垣見 和宏.

がん免疫治療の実際.

腎臓内科・泌尿器科. 3(3): 214-222, 2016.

[学会発表](計 1件)

Kakimi K, Matsushita H, Enomoto Y, Kume H, Nakagawa T, Homma Y.

Autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination combined with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma.

29th Annual meeting of Society of Immunotherapy of Cancer, National Harbor (USA)

[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

6. 研究組織

(1)研究代表者

榎本 裕 (ENOMOTO, Yutaka)

東京大学・医学部附属病院・臨床登録医

研究者番号: 20280927

(2)研究分担者

垣見 和宏 (KAKIMI, Kazuhiro)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号： 80273358

松下 博和 (MATSUSHITA, Hirokazu)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号： 80597782

中川 徹 (NAKAGAWA, Tohru)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号： 40591730

(3)連携研究者

なし