

令和 4 年 2 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893183

研究課題名(和文)胆道癌における癌ワクチン療法の有効性とサイトカインシグナル抑制分子の役割について

研究課題名(英文)The effect and role of SOCS (suppressor of cytokine signaling) in the cancer vaccine therapy for biliary tract cancer.

研究代表者

緒方 久修 (OGATA, HISANOBU)

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号：70432945

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 600,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは既治療が不応となった胆道癌患者を対象としたカクテルペプチド癌ワクチン療法第Ⅱ相治験を行った。本臨床研究に使用するカクテルペプチドの一つOCV-105はcDNAマイクロアレイ法による包括的ゲノム情報から膵癌、胆管癌組織に高頻度に発現する遺伝子として同定され、CTLを誘導し得るHLA-A2402拘束性エピトープペプチドである。本試験で使用する他の二つ、エルパモチド、OCV-101はVEGFR1,2由来のHLA-A拘束性エピトープペプチドであり、VEGF-Aの受容体である。この受容体を標的にしたCTLの誘導により血管新生の阻害および癌細胞の増殖・転移を阻害することが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌ワクチン療法における免疫学的解析をおこなう予定である。癌ワクチン療法における免疫学的解析をおこなった研究は少なく、学術的意義や社会的意義の高いものになるとと思われる。

研究成果の概要(英文)：The applicants have performed the cocktail peptide cancer vaccine therapy Phase II clinical trial for the patients with the advanced biliary tract cancer that are resistant to current therapy. One of the cocktail peptide, OCV-105 to use for this clinical study was identified as a gene frequently expressed in pancreatic cancer and cholangiocarcinoma tissues by the comprehensive genome information by the cDNA microarray, and is the HLA-A2402-restricted epitope peptide which can induce CTL. Other two, elpamotide and OCV-101 to use in this trial are HLA-A-restricted epitope peptides derived from VEGFR1, 2 and are a receptor of VEGF-A. The induction of CTL targeting this receptor might be expected to inhibit the growth and metastasis of cancer cell.

研究分野：消化器病学、肝臓病学、腫瘍学、免疫学、分子生物学

キーワード：癌ワクチン 胆道癌 免疫

1. 研究開始当初の背景

悪性新生物は、1981年以降日本人の死亡原因の第1位となり、その中で2011年には18,186人が胆道癌(肝外胆道癌, 胆嚢癌, 乳頭部癌)で死亡しており、癌死亡原因においては第6位となっている。胆道癌は、肝内外胆管癌で約25%, 胆嚢癌で約30%, 乳頭部癌で約10%が診断時に切除不能な進行癌であることに加え、5年相対生存率も20-25%と低く予後不良/難治性の悪性腫瘍とされている。申請者らのグループはこれまで1)標準治療不応の進行消化器癌を対象としたカクテル癌ワクチン療法の臨床試験、2)食道癌に対する癌ワクチン療法の治験をおこなってきており、それらの安全性評価ならびに有効性の評価を行ってきた。その経験から現在有効な治療法のない難治性の胆道癌に対して免疫療法が有効である可能性を考えた。

2. 研究の目的

申請者らは既治療(標準的治療)が不応となった胆道癌患者を対象としたカクテルペプチド癌ワクチン療法第 相治験を行う予定であり、本研究では免疫学的評価を加えた解析をおこなう。

3. 研究の方法

治験としておこなうペプチド癌ワクチン療法に関しては、既治療不応進行胆道癌患者に対しエルパモチド、OCV101、OCV105の3種ペプチドワクチンを不完全フロイントアジュバントと混合して、週1回4週間投与を1コースとして皮下接種する。原疾患の明らかな増悪を認めた場合など投与中止基準に該当しなければ最長365日目までとする。また対象患者はHLA-A検査を盲検化して行いHLA-A*24:02の保持者と非保持者とに分けた群を共変量としたLog-rank検定およびHarrington-Fleming検定により

HLA-A*24:02の効果を探索的に評価する。

また、ペプチド特異的免疫反応および免疫寛容関連因子、免疫チェックポイント機構など免疫学的評価と有効性の関連性も検討する。

ペプチド癌ワクチン療法第 相治験に関してはまず1)生存期間(overall survival)を検討する。また次の目的として2)progression free survival (PFS)、3)腫瘍縮小効果、4)探索的評価: 全症例をHLA-A*24:02の保持者と非保持者とに分け群を共変量としたLog-rank検定およびHarrington-Fleming検定によりHLA-A*24:02の効果を探索的に評価する。5)バイオマーカーの測定: 各々の癌ペプチドに対する特異的免疫反応、免疫反応を制御する機能を有する免疫チェックポイント分子など免疫学的評価と治療効果との関連性を評価する。また、胆管癌においてもSOCS (suppressor of cytokine signaling)の遺伝子発現が低下している(#1)ことなどから、SOCS発現低下の胆管癌への影響などについて明らかにする。

(#1: *Gastroenterology*, 132:384-396, 2007.)

4 . 研究成果

申請者らは既治療(標準的治療)が不応となった胆道癌患者を対象としたカクテルペプチド癌ワクチン療法第 相治験を行った。本臨床研究に使用するカクテルペプチドの一つ OCV-105 は cDNA マイクロアレイ法による包括的ゲノム情報から膵癌、胆管癌組織に高頻度に発現しかつ正常組織には発現の低い遺伝子として同定され、強い免疫原性を有し、cytotoxic T lymphocyte (CTL) を誘導し得る HLA-A24:02 拘束性エピトープペプチドである。本試験で使用する他の二つのペプチドであるエルパモチド、OCV-101 は VEGFR1,2 由来の HLA-A 拘束性エピトープペプチドであり、VEGF-A の受容体である。この受容体を標的にした CTL の誘導により血管新生の阻害および癌細胞の増殖・転移を阻害することが期待できる。本治験は 2015 年 12 月で患者のエントリーを終了し、現在は追跡調査期間である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

(1) Hisanobu Ogata, Hideko Noguchi, Toshio Ohtsubo, Jiyuan Liao, Hiroshi Kohara, Kazunari Yamada, Mutsunori Murahashi, Yasuki Hijikata, Atsushi Suetsugu, Robert M Hoffman, Kenzaburo Tani. Angiotensin II type I receptor blocker, Losartan, inhibits fibrosis in liver by suppressing TGF-beta1 production. Integr Mol Med. 3(1), 520-523, 2016. (査読あり)
DOI: 10.15761/IMM.1000199

〔学会発表〕(計 3 件)

(1) 緒方久修、岩崎 健、山田一成、土方康基、鶴田敏久、谷憲三朗 .

進行胆嚢癌の過中に発症した食道静脈瘤の一症例

第 99 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会
2015 年 6 月 19 日-2015 年 6 月 22 日、長崎
会場：ホテルニュー長崎

(2) 緒方久修、吉川 敦 .

急性膵炎で発症し経過中に膵癌を発症した膵管癒合不全の一症例

第 105 回日本消化器病学会九州支部例会
2015 年 6 月 19 日-2015 年 6 月 22 日、長崎
会場：ホテルニュー長崎

(3) Hisanobu Ogata, Keisuke Yasunari, Hiroyuki Inoue, Shohei Miyamoto, Yuto Takishima, Yoichi Nakanishi, Kenzaburo Tani.

A Novel Viral Therapy for Human Esophageal Cancer using Oncolytic Enterovirus, Echovirus 4 (received the Best Poster Award)

July 28 - July 30, 2016 in Tokyo

The 22nd annual meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy
Toranomom Hills Forum

6 . 研究組織

(1)研究代表者

緒方久修 (OGATA, Hisanobu)

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号 : 70432945

(2)研究協力者

谷 憲三郎 (TANI, Kenzaburo)

東京大学・医科学研究所・特任教授

九州大学・生体防御医学研究所・客員教授

研究者番号 : 00183864