

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10093

研究課題名(和文) 食道癌のTCR遺伝子導入細胞療法との併用増強効果を起こすがんワクチンの最適化

研究課題名(英文) Optimization of cancer vaccine that are combined with TCR-gene transduced T cell transfer for esophageal cancer

研究代表者

影山 慎一 (Kageyama, Shinichi)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80194695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：がんワクチン臨床試験でのワクチンが投与された例から採取された血液検体の血清及びリンパ球成分を収集と保管を行った。MAGE-A4, NY-ESO-1のがん・精巢抗原蛋白に対するELISA解析(血清)を実施し、データを集計した。  
CHP-MAGE-A4がんワクチンの解析において、腫瘍組織でのNY-ESO-1発現とワクチン前の抗体免疫応答例の予後が不良であることが明らかになり、対象の抗原同士が相互に関係する可能性が明らかになった。  
TCR遺伝子細胞治療において併用するがんワクチンデザインの最適化のための比較データが取得された。

研究成果の概要(英文)：Serum and lymphocytes samples were collected and stored for this exploratory clinical research. We performed ELISA analysis (serum) targeting cancer-testis antigen protein of MAGE-A4, NY-ESO-1, and collected these data.  
In the analysis of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine, it was revealed that the prognosis was poor in patients with NY-ESO-1-expression on the tumor tissue and the pre-existing antibody responses. Comparative data were obtained for optimization of the cancer vaccine design to be used concomitantly in TCR-gene transduced T cell transfer.

研究分野：腫瘍内科、腫瘍免疫

キーワード：がんワクチン 食道癌 複合的がん免疫療法 TCR遺伝子導入細胞療法 免疫モニタリング

1. 研究開始当初の背景

2000年以降、多くのがんワクチン単剤での開発がなされたが、検証的臨床試験で有効性が確認され承認された薬剤は米国の前立腺癌を適応とする樹状細胞ワクチン sipuleucel-T のみであり、これも生存期間延長は4.1ヶ月にとどまっている。このようにがんワクチン単剤での臨床的有効性を見出すには困難な状況である。一方、メラノーマに対する腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 療法や TCR 遺伝子導入治療による高い有効性が報告され、また輸注細胞の体内維持が有効性に関与することも明らかにされている。がんワクチンは抗原提示細胞を介して抗原特異的に T 細胞の増殖が可能であることより、これら細胞治療とがんワクチンを併用した複合的治療の開発が重要であることが認識されている。

CHP-抗原蛋白ワクチンは、多価性ワクチンとして CD8+T リンパ球と CD4+T リンパ球の双方を誘導し、抗原提示細胞内での適切な抗原ペプチド提示を引き起こすがんワクチンとして有望である。しかし、本がんワクチンが細胞輸注との併用した際に、どのアジュバント (GM-CSF, OK432, MIS416 (アクネ菌由来), PolyIC-LC) 併用とするか、どの製剤・構成とするか、どの投与方法・スケジュールとするか、がんワクチンの適切化が課題である。

2. 研究の目的

がんワクチンのデザインとアジュバントについて比較可能な免疫応答解析を行うことで、その最適化を可能し、TCR 遺伝子細胞治療との複合的治療の臨床試験の根拠を提示することを目的とする。

3. 研究の方法

これまでの実施済あるいは実施中のがんワクチン臨床試験に登録されがんワクチンが投与された例から採取された血液検体の血清及びリンパ球成分を対象にする。

・方法

- (1) MAGE-A4, NY-ESO-1 のがん・精巢抗原蛋白に対する ELISA 解析 (血清)
- (2) 抗原蛋白パネルのタンパク質マイクロアレイ (セロミクス) 解析 (血清)
- (3) 半定性的 T リンパ球反応解析 (テトラマー法、ELISPOT 法) (リンパ球)
- (4) 定量的 T リンパ球反応解析 (qPCR 細胞内サイトカイン測定法) (リンパ球)

以上のデータを集積し、各がんワクチンを評価し、最適化デザインの基礎データとする。

4. 研究成果

がんワクチン臨床試験に登録されワクチンが投与された例から採取された血液検体の血清及びリンパ球成分を収集と保管を行った。

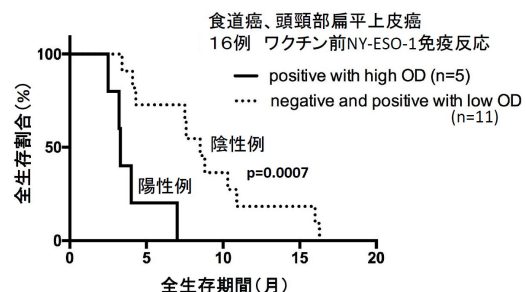
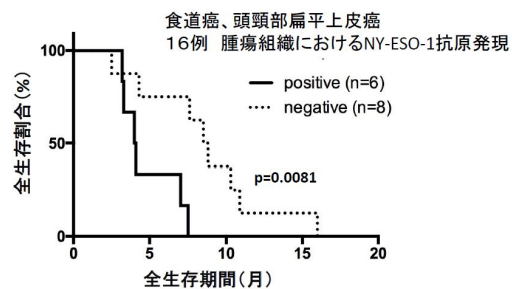
終了した臨床試験の検体を対象にして、

MAGE-A4, NY-ESO-1 のがん・精巢抗原蛋白に対する ELISA 解析 (血清) プロテインアレイによる網羅的抗体反応解析を実施し、データを集計した。

CHP-NY-ESO-1 単剤の試験、アジュバントとして poly-ICLC あるいは MIS416 を併用した試験のワクチン前後の ELISA 解析 (血清) を行った。解析終了として、CHP-MAGE-A4 がんワクチン (単剤)、CHP-NY-ESO-1 がんワクチン (単剤)、CHP-NY-ESO-1 + polyIC-LC アジュバント、CHP-NY-ESO-1 + MIS416 アジュバントの臨床試験検体のデータが取得された。

CHP-MAGE-A4 がんワクチン臨床試験では22例の治療不応腫瘍 (食道癌16例、頭頸部扁平上皮癌2例を含む) のワクチン前後における血清中 MAGE-A4, NY-ESO-1 抗体を ELISA にて測定した。CHP-MAGE-A4 ワクチンは 100 µg 7 例、300 µg 12 例に投与された。100 µg を投与した7例の患者では2例 (29%) が免疫反応を示したが、300 µg を受けた15例中6例 (40%) が反応を示した。全体で、MAGE-A4 特異的抗体応答が22例中8例 (36%) で誘導された。100 µg 投与例と 300 µg 投与例の間、または免疫応答者と非応答者の間に生存の差異はみられなかった。11名の患者 (50%) が NY-ESO-1 に対する既存の抗体を有していた。食道癌または頭頸部扁平上皮癌の患者16名において、NY-ESO-1 共発現腫瘍を有する例では生存時間が有意に短かった (下図)。NY-ESO-1 に対する高い既存抗体応答を有する例は、応答のないものより予後不良であった (下図)。3名の患者が CHP-MAGE-A4 ワクチン接種中に NY-ESO-1 への抗原拡散を発症し、それらはすべて NY-ESO-1 に対する既存の免疫を有していた。結果として NY-ESO-1 抗原を発現する NY-ESO-1 を有する患者または

NY-ESO-1 抗原に対する高い免疫応答を有



する患者は予後不良であった。

CHP-NY-ESO-1 + polyIC-LC アジュバント臨床試験における NY-ESO-1 に対する抗体反応データにおいては CHP-NY-ESO-1 単剤での免疫反応との差は見出されていない。

TCR 遺伝子細胞治療において併用するがんワクチンデザインの最適化のための比較データが取得され、今後の各試験間の比較検討が必要と考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

1. 影山慎一, 遺伝子改変 T 細胞によるがん免疫療法, 臨床血液, 査読あり. 59, 2018, 216-24. doi: 10.11406/rinketsu.59.216.
2. Wada M, Tsuchikawa T, Kyogoku N, Kageyama S (13 名 10 番目)他. Clinical implications of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cell frequencies after CHP-MAGE-A4 cancer vaccination. Anticancer Res. 査読あり. 38, 2018, 1435-44.
3. Abiko T, Tsuchikawa T, Miyauchi K, Wada M, Kyogoku N, Shichinohe T, Miyahara Y, Kageyama S, (11 名 8 番目) 他. Serum immunoglobulin E response as a marker for unfavorable prognosis following cholesteryl pullulan-MAGE A4 vaccination. Oncol Lett. 査読あり. 15, 2018, 3703-11. doi: 10.3892/ol.2018.7767.
4. Tawara I, Kageyama S, Miyahara Y, (24 名 2 番目) 他. Safety and persistence of WT1-specific T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with AML and MDS. Blood. 査読あり. 130, 2017, 1985-94. doi: 10.1182/blood-2017-06-791202.
5. Tanaka Y, Ohishi K, Sawai T, Iwasaki H, Kageyama S, (12 名 5 番目) 他. Attempt to Harvest a Sufficient Number of Mononuclear Cells in an Appropriate Blood Product Volume By Modification of the Default Apheresis Setting. Ther Apher Dial. 査読あり 21, 2017, 507-511. doi: 10.1111/1744-9987.12562.
6. Miyauchi K, Tsuchikawa T, Wada M, Abiko T, Kyogoku N, Shichinohe T, Miyahara Y, Kageyama S, (11 名 8 番目) 他. Clinical relevance of antigen spreading pattern induced by CHP-MAGE-A4 cancer vaccination. Immunotherapy. 査読あり. 8, 2016, 527-40.
7. Kageyama S, (74 名 6 番目, 責任著者) 他, Guidance Development Review Committee.; Working Group for Clinical Studies of Cancer Immunotherapy.; Working Group for

Effector Cell Therapy.; Working Group for CMC/Non-clinical Studies.; Working Group for Cancer Vaccines and Adjuvants.; Working Group for Anti-immune Checkpoint Therapy and Comprehensive Cancer Immunotherapy.; Biostatistics Subcommittee.. 2015 Guidance on cancer immunotherapy development in early-phase clinical studies. Cancer Sci. 査読あり 106, 2015, 1761-71.

8. Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, (23 名 1 番目) 他. Adoptive transfer of MAGE-A4 T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with recurrent esophageal cancer. Clin Cancer Res. 査読あり 21, 2015, 2268-77.

〔学会発表〕(計9件)

1. 影山慎一, TCR-T 療法の実際と問題点 (特に副作用について), バイオリジクスフォーラム学術集会, 2018 年.
2. 影山慎一, Cytokine Release Syndrome and Tumor Responses in a First-in-Man Trial of a Novel Affinity-Enhanced TCR-Gene Transduced T Cell Transfer Targeting NY-ESO-1 Antigen, 米国血液学会総会, 2017 年.
3. 影山慎一, 食道癌に対するがんワクチンと T 細胞療法の臨床試験, 日本臨床腫瘍学会学術集会, 2017 年.
4. 影山慎一, MAGE-A4 及び NY-ESO-1 抗原特異的 TCR 遺伝子改変 T 細胞輸注療法の臨床試験, 日本癌学会学術総会, 2017 年.
5. 影山慎一, Clinical trials of adoptive transfer of TCR-modified T cell therapy for refractory cancer, アジア細胞療法学会, 2017 年.
6. 影山慎一, 治療抵抗性固形腫瘍を対象とした NY-ESO-1 及び MAGE-A4 を標的にする TCR 遺伝子導入 T 細胞輸注療法の臨床試験, 日本遺伝子細胞治療学会学術総会, 2017 年.
7. 影山慎一, Immunotherapy for esophageal cancer; cancer vaccine and immune cell therapy, 日本食道学会学術集会, 2016 年.
8. 影山慎一, 難治がんに対する TCR 遺伝子改変 T 細胞 (TCR-T) 輸注療法の臨床開発, 日本輸血・細胞治療学会総会, 2016 年.
9. 影山慎一, 滑膜肉腫に対する TCR 改変 T 細胞を用いた免疫細胞輸注療法 日本癌治療学会学術総会, 2015 年.

〔図書〕(計2件)

1. 影山慎一 (分担執筆), 日本の免疫療法

の現状, がん免疫療法ハンドブック (監修上田龍三), メディカルレビュー社, 2016, 223 (p28-33)

2. 影山慎一(分担執筆), Immunotherapy of cancer: an innovative treatment comes of age. (Edited by Yoshiyuki Yamaguchi), Chapter: Protein vaccine, Springer, 2016. 358 (p187-196)

〔産業財産権〕

該当なし

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.shikuken.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

影山 慎一 (KAGEYAMA, Shinichi)

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 80194695