

学位論文の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻病態制御医学講座	氏 名	青木 雅俊
主論文の題名			
Antibody responses against NY-ESO-1 and HER2 antigens in patients vaccinated with combinations of cholesteryl pullulan (CHP)-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with OK-432			
主論文の要旨			
<p>疎水化多糖であるコレステロール・プルラン (Cholesteryl pullulan、以下 CHP) は、抗原蛋白を抗原提示細胞内で MHC-class I と class II 双方へのペプチドとして抗原提示できる新規デリバリーシステムであり、腫瘍抗原蛋白との複合体形成をさせたナノ粒子は新たな蛋白がんワクチンである。</p> <p>一般に腫瘍細胞は複数の腫瘍特異抗原を発現しているため、複数の腫瘍抗原を標的とするがんワクチンは、複数抗原に対する免疫反応を誘導することが予測され、単抗原ワクチンより効果的となることが期待される。</p> <p>これまでに、CHP-HER2 や CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチンは、それぞれ重篤な副作用なく反復投与可能であり、液性免疫のみならず、抗原特異的な CD8⁺および CD4⁺T 細胞性免疫を誘導できることが明らかにされている。複数の腫瘍抗原ワクチンを投与する場合、より強い免疫原性をもつ抗原が、一方の抗原の免疫反応を阻害する、いわゆる“抗原競合”が引き起こされるか検討すべきと考えられる。</p> <p>本研究では、治療不応性食道癌患者に対して、CHP-HER2 と CHP-NY-ESO-1 の二種ワクチンに、アジュバントとして OK-432 を用い、反復投与し、これら二種ワクチンの安全性の評価と各ワクチンが単独投与された研究での液性免疫反応を同時に解析し、二種ワクチン投与群での免疫反応を評価することを目的として試験を実施し解析した。</p> <p>NY-ESO-1 または HER2 を発現している治療不応性食道癌の 8 例を対象とした。全例で NY-ESO-1 が発現し、HER2 は発現していなかった。各ワクチンは同時に、2 週間隔で少なくとも 6 回皮下注射し、重篤な有害事象を認めない場合は継続投与した。投与 2 週間後に血清検体にて、NY-ESO-1 と 146HER2 蛋白に対する特異的抗体反応を、ELISA 法で評価した。</p> <p>全 8 例で 6 回以上のワクチン投与が可能であった。有害事象は全例で接種部位の一過性皮膚反応 (grade1) を認めた他、3 例で肝酵素上昇 (grade1)、1 例で発熱 (grade1) と白血球減少 (grade2) を認めたが、いずれも自然軽快した。軽度の有害事象のみで混合ワクチンを安全に投与できた。臨床効果では 6 回投与後に 3 例が stable disease、5 例が progressive disease であり、無増悪期間中央値は 1.5 ヶ月であった。</p>			

(注) 2, 000字以内にまとめて記入すること。

NY-ESO-1 に対する抗体反応では、本二種ワクチン投与群の 4 例で投与前に抗体を認め(以下 sero-positive)、残りの 4 例(以下 sero-negative)では、5 回投与後に全例が陽転化した。一方、CHP-NY-ESO-1 単独群 (以前の試験) は NY-ESO-1 を発現した治療不応性食道癌 5 例を対象とし、投与前 2 例が sero-positive、3 例が sero-negative であったが、2-4 回で全例陽転化した。

146HER2 に対する抗体反応は、本二種ワクチン投与群では投与前全例が sero-negative であり、3-5 回で 5 例が陽転化した。一方、CHP-HER2 単独群 (以前の試験) は HER2 を発現した 8 例(乳癌 4 例、その他 4 例)を対象とし、投与前全例が sero-negative で、3-6 回で全例が陽転化した。

希釈列 titer 検討においては、NY-ESO-1 について本二種ワクチン投与群の 2 例で投与前より強い titer を認め、投与後の増強は認めなかった。残りの sero-positive 2 例と sero-negative の 4 例はいずれも投与後に titer の増強を認めた。単独群では、5 例中 2 例で投与後 titer の増強を認めた。一方、HER2 について最大希釈倍率中央値は本二種ワクチン投与群で 800 倍、単独群で 1600 倍であった。

以上より NY-ESO-1 では抗体の陽転化および希釈列の titer は本二種ワクチン投与群と単独群で同等の結果であった。HER2 で本二種ワクチン投与群は単独群に比べて抗体の陽転化率が低かったが、単独群では全例が腫瘍に HER2 を発現していたのに対し、本二種ワクチン投与群では全例発現しておらず抗原暴露の有無が関与していたことが考えられた

また免疫応答様式は個々の例で異なっていたが、本二種ワクチン投与群の各個人内の免疫応答では、NY-ESO-1 と HER2 に対する免疫応答は類似していた。

アジュバントとして用いた OK-432 自身は新たな抗原性はなく、titer や IgG サブクラス解析も行ったが投与前後で変化はなかった。

CHP-NY-ESO-1 と CHP-HER2 の二種ワクチンは安全に投与でき、2 抗原間の免疫競合を起こすことなく、複数の腫瘍抗原を標的とするがんワクチンが可能と考えられる。