

平成25年度寄附講座活動実績報告書

寄附講座名：がん免疫細胞制御学講座

所 属 長：吉 川 敏 一

1 寄附講座の目的

がん免疫療法の効果増強を目的に、新たな免疫細胞療法の開発を行うとともに、免疫逃避機序をターゲットにした治療も開発し、それらを併用した複合的ながん免疫療法の確立を目指す

2 報告年度に係る取組状況

<臨床研究>

1) 高純度ナチュラルキラー（NK）細胞移入療法の標準治療不応性消化器癌に対する第Ⅰ相臨床試験

培養NK細胞を反復投与し、その安全性について、有害事象の種類、程度、頻度を評価することを主目的とする臨床試験を実施し、予定症例数の投与を終了した。観察期間も終了しており、重篤な治療関連の有害事象は発生していない。現在、免疫モニタリングの結果も含め解析を行っている。

2) 肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)後ナイーブT細胞リッチTリンパ球移入療法の再発予防効果に関する第Ⅱ相臨床試験

根治的ラジオ波焼灼術（RFA）が可能な肝細胞癌（HCC）症例を対象とし、HCCに対してRFA施行後より、レトロネクチン等を用いた培養Tリンパ球を反復投与し、HCCの再発に対する予防効果を検討中。2013年12月末時点で11例を登録。

3) 進行・再発悪性腫瘍に対する化学療法後の培養Tリンパ球輸注・MAGE-A4ペプチド投与による免疫治療臨床研究

MAGE-A4を含む腫瘍抗原を発現する食道癌を有する進行・再発癌患者（標準治療後の再発・腫瘍残存例、手術不能例で標準治療不応例または拒否例）に対する化学療法後の培養Tリンパ球及びMAGE-A4ペプチド（免疫賦活剤としてMontanide® ISA-51VG使用）の反復投与による安全性について、有害事象の種類、程度、頻度を評価し、MAGE-A4を含む腫瘍抗原特異的免

疫誘導効果について評価する。2013年12月末時点で当科より4例を登録。

4) 難治性食道がんに対するCHP-NY-ESO-1がんワクチンとPoly-ICLCの併用療法の第I相臨床試験

NY-ESO-1抗原発現悪性腫瘍を有する難治性食道癌症例に対して、CHP- NY-ESO-1の反復皮下投与を行い、主に最大耐性量及び生物学的推奨用量を検討することを目的として非盲検試験を実施中。2013年12月末時点で9例を登録。

5) 切除不能進行膵臓癌に対するゲムシタビン併用WT1ペプチドワクチン化学免疫療法とゲムシタビン単独療法のランダム化第II相臨床試験

化学療法施行歴がない切除不能進行膵臓癌ならびに術後再発膵臓癌の症例を対象に、ゲムシタビン標準的治療（1000mg/m<sup>2</sup>，3投1休）にWT1ペプチドワクチンを隔週に投与する化学免疫療法の有効性、免疫学的効果並びに安全性を、ゲムシタビン標準的治療と比較するランダム化第II相臨床試験を行い、ゲムシタビン標準的治療にWT1ペプチドワクチンを追加することによる膵臓癌症例の生存期間延長効果を検証中。2013年12月末時点でとこより34例を登録。

<基礎研究>

1) 免疫チェックポイント阻害剤による免疫細胞療法効果増強の検討

マウス大腸癌皮下移植モデルにおいて、抗CTLA-4抗体とナイーブTリンパ球移入療法の併用治療は強い抗腫瘍効果を示した。所属リンパ節中のIFN $\gamma$ の産生は抗CTLA-4抗体単独投与よりもナイーブTリンパ球を併用治療した群で有意に増加した。腫瘍局所でのFoxp3の発現は、抗CTLA-4抗体とナイーブTリンパ球併用治療で最も減弱し、T-betは最も発現した。抗CTLA-4抗体薬は腫瘍局所における免疫抑制機構の解除を介して、移入Tリンパ球の細胞傷害活性の増強に寄与しているものと考えている。

2) ナチュラルキラー（NK）細胞による抗体依存性細胞傷害活性（ADCC）増強を介したIgG1抗体薬の抗腫瘍増強についての基礎的検討

各種IgG1抗体薬のADCC活性を、がん患者より培養した高純度NK細胞を加えることで増強できるかをin vitroの系で検証する実験を進めている。

3) 温熱刺激ががん上皮間葉転換（EMT）に及ぼす影響

ヒト膵癌および大腸癌細胞株を用いて、温熱処理のEMT抑制効果について基礎的検討を行った。温熱刺激はTGF- $\beta$ 刺激により誘導される膵癌細胞株・大腸癌細胞株のEMTを抑制した。

さらに膵癌細胞株においては、ゲムシタピンで誘導されるEMTも温熱刺激は抑制した。温熱刺激のEMT抑制機序には、TGF- $\beta$ シグナルにおけるSmad2のリン酸化を温熱刺激が抑制することが関与していることを解明した。

#### 4) がん微小環境の差違ががん悪液質形成に及ぼす影響

マウス大腸がん移植モデルを用いて、がんの移植部位の違いが悪液質形成に及ぼす影響について検討した。マウス大腸癌株 colon26 を BALB/c マウスの腹腔内に投与し腹膜播種モデルを作成し、腹膜播種モデルと同数のがん細胞を皮下移植するモデルも作成して、移植部位の差違が悪液質形成に及ぼす影響について検討したところ、腹膜播種モデルは皮下移植モデルに比し強く悪液質を誘導し、さらに心筋萎縮も来すことが示された。両モデルにおける血漿中の複数のサイトカイン値を比較すると、サイトカイン発現パターンに差違を認めた。腹膜播種モデルでは心重量も減少しており、この心筋萎縮に関しては、MuRF1・Atrogin-1の発現亢進が関わっていることが示唆された。今後、悪液質発現のメカニズムについてより詳細な検討が必要である。

### 3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

#### <論文>

1. Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Okayama T, Endo M, Tsuchiya R, Okajima M, Matsuyama T, Adachi S, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Ando T, Uno K, Naito Y, Yoshikawa T. Whole blood interferon- $\gamma$  levels predict the therapeutic effects of adoptive T-cell therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2013 Sep 1;133(5):1119-25.
2. Okajima M, Kokura S, Ishikawa T, Mizushima K, Tsuchiya R, Matsuyama T, Adachi S, Okayama T, Sakamoto N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T. Anoxia/reoxygenation induces epithelial-mesenchymal transition in human colon cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2013 Jun;29(6):2311-7
3. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, Imamoto E, Kishimoto E, Okajima A, Uchiyama K, Handa O, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Mizuno S, Asakawa A, Inui A, Yoshikawa T Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter* 2013, 18 (2):158-164. doi: 10.1111/hel.12028
4. Sakai H, Kokura S, Ishikawa T, Tsuchiya R, Okajima M, Matsuyama T, Adachi S, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T. Effects of anticancer agents on cell viability, proliferative activity and cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2013 Jan;52(1):64-71.
5. Harusato A, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Hirai Y, Higashimura Y, Katada K, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Muto A, Igarashi K, Yoshikawa T. BTB and CNC homolog 1 (Bach1) deficiency ameliorates TNBS colitis in mice: role of M2 macrophages and heme oxygenase-1. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar-Apr;19(4):740-53.
6. Yoshida N, Yagi N, Inada Y, Kugai M, Okayama T, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Kokura S, Yanagisawa A, Naito Y. Ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of colorectal polyps. *Dig Endosc*, 2013.
7. Yoshida N, Yagi N, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Kokura S, Inoue K, Wakabayashi N, Abe Y, Yanagisawa A, Naito Y. Possibility of ex vivo animal training model for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis* 28:49-56, 2013.
8. Yoshida N, Hosokawa T, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Nakanishi M, Kokuba Y, Otsuji E, Kuroboshi H, Taniwaki M, Taguchi T, Hosoi H, Nakamura T, Miki T. Efficacy of goshajinkigan

for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. J Oncol 2013;139740, 2013.

9. Kamada Y, Nakanishi M, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Ikoma H, Kimura A, Ichikawa D, Okamoto K, Fujiwara H, Ochiai T, Kokuba Y, Ishikawa T, Kokura S, Otsuji E A case of advanced colon cancer resected successfully after neoadjuvant chemotherapy Gan To Kagaku Ryoho. 2012 Nov;39(12):2213-5.
10. Uchiyama K, Ishikawa T, Sakamoto N, Kajikawa H, Takagi T, Handa O, Tatsumi Y, Yagi N, Naito Y, Itoh Y, Takemura S. Analysis of cardiopulmonary stress during endoscopy: Is unsedated transnasal esophagogastroduodenoscopy appropriate for elderly patients? Can J Gastroenterol. 2013 Nov 28. pii: 15901. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24288691

#### <学会発表>

1. Matsuuyama T, Kokura S, Ishikawa T, Okayama T, Okayama M, Kimura R, Adachi S, Oka K Cachexia induced different tumor microenvironment. American Association for Cancer Research (AACR) 104th Annual Meeting 2013; Apr 6-10, 2013; Washington, DC
2. Kimura R, Kokura S, Ishikawa T, Okayama T, Adachi S, Mizushima K, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Sakamoto N, Handa O, Takagi T, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. HEAT TREATMENT INHIBITS EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION (EMT) IN HUMAN PANCREATIC ADENOCARCINOMA CELL LINE 21th Unite European Gastroenterology (2013UEGW), Oct 12-16, 2013, Berlin
3. Matsuuyama T, Ishikawa T, Okayama T, Adachi S, Mizushima K, Sakamoto N, Kokura S, Ando T, Naito Y, Itoh Y The site of cancer implantation could influence the development of cancer cachexia. 7th Cahexia Conference; Dec. 9-11, 2013; Kobe
4. 石川 剛、岡山哲也、吉廣聡子、岡 要、木村礼子、坂元直行、古倉 聡 抗 CTLA-4 抗体薬はナイーブ T リンパ球 療法の抗腫瘍効果を増強する ワークショップ 2 「癌病態と免疫療法」 第 22 回日本癌病態治療研究会 2013 年 6 月 27 日 東京
5. 坂元直行、石川 剛、岡山哲也、古倉 聡 がんワクチン療法の患者選択における末梢血 IFN- $\gamma$  産生能の有用性 ワークショップ 2 「癌病態と免疫療法」 第 22 回日本癌病態治療研究会 2013 年 6 月 27 日 東京
6. 石川 剛、古倉 聡、岡山哲也、坂元直行、出野美津子、加藤彰子、榎 竜嗣、峰野純一、内藤裕二、吉川敏一 免疫細胞を利用した進行胃癌に対する Trastuzumab の抗腫瘍効果増強の試み. 主題 2 「胃腫瘍性疾患治療の現状と将来展望」 第 45 回胃病態機能研究会 2013 年 8 月 3 日 名古屋
7. 石川 剛、足立聡子、岡山哲也、岡 要、坂元直行、古倉 聡 未分化 T リンパ球移入療法の抗腫瘍効果に対する抗 CTLA-4 抗体の増強効果について — ワークショップ 1 癌免疫療法効果増強のための工夫 第 26 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2013 年 12 月 5 日 盛岡
8. 石川 剛、古倉 聡、坂元直行、岡山哲也、出野美津子、榎竜嗣、峰野純一、内藤裕二、伊藤義人、吉川敏一 免疫細胞移入療法における低分化型リンパ球移入の意義 —レトロネクチン誘導 T リンパ球療法の第 I 相臨床試験における解析結果からの検討— ワークショップ 2 細胞療法の現状と将来 第 26 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2013 年 12 月 5 日 盛岡
9. 加藤 彰子、出野 美津子、榎 竜嗣、坂元 直行、石川 剛、古倉 聡、峰野 純一 hIL-2-NOG マウスを用いた高純度 NK 細胞と抗体医薬品併用治療の検討 ワークショップ 3 免疫療法と分子標的治療 第26回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2013年12月5日 盛岡
10. 木村礼子、石川 剛、古倉 聡 温熱処理はがん細胞の上皮・間葉転換 (EMT)を抑制する シンポジウム 2 「再発・転移に対する温熱生理」 日本ハイパーサーミア学会 第 30 回大会 2013 年 8 月 30 日 横浜
11. 松山竜三、坂元直行、石川 剛、古倉 聡 実臨床におけるハイパーサーミアのアウトカム評価における問題点とその克服を目指して シンポジウム 5 「若手研究員が未来を語る」 日本ハイパーサーミア学会 第 30 回大会 2013 年 8 月 31 日 横浜
12. 石川 剛、岡山哲也、吉田直久、鎌田和浩、堅田和弘、内山和彦、高木智久、半田 修、小西英幸、八木信明、古倉 聡、内藤裕二 プレナリーセッション オキサリプラチンに対する過敏反応発現の現状とその対応 ～前処置薬の工夫、脱感作療法により治療継続は可能か～ 第 99 回 日本消化器病学会総会 2013 年 3 月 23 日 鹿児島
13. 岡山哲也、石川 剛、吉田直久、鎌田和浩、堅田和弘、坂元直行、内山和彦、高木智久、半田修、小西英幸、八木信明、出野美津子、加藤彰子、榎 竜嗣、峰野純一、古倉 聡、内藤裕二 新規免疫療法による進行胃癌に対する分子標的薬の抗腫瘍効果増強への試み 第 99 回 日本消化器病学会総会 2013 年 3 月 21 日 鹿児島

14. 岡山哲也、石川 剛、藤原 斉、塩崎 敦、坪倉卓司、吉田直久、内山和彦、鎌田和浩、堅田和弘、半田 修、高木智久、小西英幸、八木信明、古倉 聡、内藤裕二、伊藤義人 免疫療法を含めた集学的治療が奏功した食道癌術後骨転移再発の1例 第26回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2013年12月5日 盛岡
15. 足立 聡子、古倉 聡、岡 要、岡山 哲也、石川 剛、内藤 裕二、伊藤 義人 皮下腫瘍モデルマウスにおける抗-CTLA-4 抗体の効果について 第72回日本癌治療学会 2013年10月3日 横浜
16. 杉野 早穂子、宮原 慶裕、上田 修吾、石川 剛、古倉 聡、池田 裕明、影山 慎一、糠谷 育衛、戸村 大助、吉岡 広文、峰野 純一、珠玖 洋 MAGe-A4 特異的 T 細胞受容体を用いた遺伝子免疫治療における免疫モニタリング 第72回日本癌治療学会 2013年10月5日 横浜
17. 影山 慎一、池田 裕明、今井 奈緒子、上田 修吾、石川 剛、直田 浩明、宮原 慶裕、吉岡 広文、戸村 大助、糠谷 育衛、峰野 純一、片山 直之、珠玖 洋 MAGe-A4 発現食道癌における抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注後の in vivo 血中持続 第72回日本癌治療学会 2013年10月5日 横浜
18. 加藤 彰子、出野 美津子、榎 竜嗣、坂元 直行、石川 剛、古倉 聡、峰野 純一 hIL-2-NOG マウスを用いた高純度 NK 細胞と抗体医薬品併用治療の検討 第72回日本癌治療学会 2013年10月3日 横浜
19. 岡山哲也、石川 剛、坂元直行、出野美津子、加藤彰子、榎 竜嗣、峰野純一、古倉 聡 高純度 NK 細胞を用いたトラスツズマブの抗腫瘍効果増強の試み 第9回日本消化管学会 2013年1月26日 東京
20. 出野美津子、加藤彰子、酒井文代、村木信子、榎竜嗣、石川 剛、岡山哲也、坂元直行、古倉 聡、峰野純一 RetroNectin® induced T cells (RIT) の特性解析及び臨床応用 第10回免疫治療研究会 学術集会 2013年2月9日 東京

#### <研究助成>

文部科学省科学研究費助成金・基盤 C (新規)

「ハイパーサーミアによる免疫監視機構の再構築」 古倉 聡

文部科学省科学研究費助成金・基盤 C (継続)

「ナイーブ T リンパ球の特性を考慮した新規複合免疫療法の開発」 石川 剛

文部科学省科学研究費助成金・スタートアップ (継続)

「がん免疫治療のサロゲートマーカーの確立並びに効果増強手段としての温熱療法の検討」  
岡山哲也

厚生労働省研究班・研究費補助金

「根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同無作為化比較試験 の多施設共同無作為化比較試験」 研究分担者： 石川 剛

公益信託 癌臨床研究助成基金

「難治性食道がんに対する CHP-NY-ESO-1 がんワクチンと Poly-ICLC の併用療法の開発」  
石川 剛