

平成28年度共同研究講座活動実績報告書

共同研究講座名：がん免疫細胞制御学講座

所 属 長：吉 川 敏 一

1 共同研究講座の目的

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、さらに、基礎研究を元にした臨床試験も行い、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ことを目的としている。

2 報告年度に係る取組状況

<臨床研究>

1) 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。2017年2月末時点で12症例を登録。

2) 手術不能進行・再発消化器癌に対する高純度ナチュラルキラー（NK）細胞移入療法とIgG1抗体薬併用療法に関する第I相臨床試験

IgG1抗体薬を併用している進行胃癌、大腸癌症例を対象に、高純度NK細胞移入療法と抗体薬との併用に対する安全性、効果について検討を行う。投与細胞数を少量より設定し、3コホートを設定。各コホートでは3例の症例登録を予定している。2014年7月より開始、12月末時点でコホート1、2は終了し、コホート3に対し2例終了、現在最終症例の治療を開始している。

3) 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

術前化学療法後に手術を施行され、組織にてNY-ESO-1抗原発現を認めた症例に対して、術後にNY-ESO-1アジュバントワクチンを投与し、再発予防効果についての検討を行う。2014年12月末の時点で、1次登録（術前）を34症例、2次登録（抗原発現陽性）を8症例登録して

おり、登録施設15施設中、1次登録数は第3位、2次登録数は第1位である。現在、投与終了後の経過観察を行っている。

<基礎研究>

1) 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 I g G 1 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。

2) 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、論文化し発表した（Matsuyama T, et al. Tumor inoculation site affects the development of cancer cachexia and muscle wasting. Int J Cancer. 2015 Dec 1;137(11):2558-65.）。今後、この結果を踏まえ、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) NK 細胞の疲弊マーカーについての検討

NK細胞は、PD-1やTIM3などの疲弊マーカーを発現しており、その発現が抗腫瘍効果についての検討は、余りなされていない。疲弊マーカーの頻度の解析や、siRNAにてノックダウンした際のNK活性などを測定し、今後のNK細胞療法に対しての効果増強の手段を探索することを目的とし、現在検討を行っている。

4) がんエクソソームの検討

近年、がんが放出するエクソソームが、がんの治療抵抗性や、転移、その他さまざまな機序に関与していることが報告されているが、がんエクソソームがNK細胞などの免疫担当細胞に対する検討は少ない。また、温熱刺激が、がんエクソソームにどのような影響を及

ぼすかの検討も殆どなされていない。そこで、がん細胞に温熱刺激を加え、さらにNK細胞などへの影響を検討することとし、現在、温熱刺激を与えたがん細胞からのエクソソームを安定的に回収できるようになった。今後、この回収したエクソソームを用い、免疫担当細胞への影響について、詳細に検討する予定である。

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. 土井俊文, 石川剛, 岡山哲也, 土肥統, 吉田直久, 鎌田和浩, 堅田和弘, 十亀義生, 内山和彦, 半田修, 高木智久, 保田宏明, 阪上順一, 小西英幸, 内藤裕二, 伊藤義人 (京都府立医科大学消化器内科) : 実地診療における胃癌に対するNab-Paclitaxel療法の現状
—患者背景からみた治療認容性の検討—, 癌と化学療法誌43巻2号 Page211-214(2016.02)
2. Matsuyama T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Adachi S, Mizushima K, Kimura R, Okajima M, Sakai H, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Kokura S, Naito Y, Itoh Y. Tumor inoculation site affects the development of cancer cachexia and muscle wasting. *Int J Cancer*. 2015 Dec 1;137(11):2558-65. doi: 10.1002/ijc.29620.
3. 土井俊文, 石川剛, 安田知代, 堀田祐馬, 田中信, 廣瀬亮平, 土肥統, 岡山哲也, 吉田直久, 鎌田和浩, 堅田和弘, 内山和彦, 半田修, 高木智久, 小西英幸, 内藤裕二, 伊藤義人
mFOLFOX6+panitumumab 併用療法が奏効した直腸癌重複食道扁平上皮癌の一例 京都府立医科大学雑誌 124(3), 1890198, 2015

<発表>

1. 土井俊文、岡山哲也、石川剛、坂元直行、安田知代、土肥統、吉田直久、鎌田和浩、堅田和弘、内山和彦、半田修、高木智久、小西英幸、内藤裕二、伊藤義人 (京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学) : 膵癌細胞株でのPD-L1発現に対する抗癌剤、及び温熱療法の影響, ポスター, 第57回日本消化器病学会大会, 東京, 2015/10/8
2. 土井俊文¹⁾、石川剛¹⁾、安田知代¹⁾、岡山哲也¹⁾、吉田直久¹⁾、保田宏明¹⁾、小西英幸¹⁾、内藤

- 裕二¹⁾、細川豊史²⁾、伊藤義人¹⁾ 1)京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学、2)京都府立医科大学大学院医学研究科 疼痛緩和医療学：膵癌に対する腹腔神経叢ブロックの有効性および安全性の検討 The efficacy and safety of the celiac plexus neurolysis in the management of pain associated with pancreatic cancer, ポスター, 第53回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2015/10/29
3. 土井俊文¹⁾, 石川剛¹⁾, 岡要³⁾, 安田知代¹⁾, 岡山哲也¹⁾, 坂元直行²⁾, 鎌田和浩¹⁾, 堅田和弘¹⁾, 内山和彦¹⁾, 半田修¹⁾, 高木智久¹⁾, 内藤裕二¹⁾, 伊藤義人¹⁾ 1)京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学教室、2)百万遍クリニック、3)たけだ診療所：抗癌剤は膵癌細胞株のPD-L1発現を増強し、温熱処理は抗癌剤誘導PD-L1発現を抑制する, 一般演題, 第28回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 川越, 2015/12/3
4. Toshifumi Doi¹⁾, Takeshi Ishikawa¹⁾, Tomoyo Yasuda¹⁾, Tetsuya Okayama¹⁾, Kaname Oka²⁾, Naoyuki Sakamoto³⁾, Yuji Naito¹⁾, Yoshito Itoh¹⁾. 1)Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; 2)Takeda Clinic, Kyoto, Japan; 3)Hyakumanben Clinic, Kyoto, Japan : The expression of PD-L1 on human and murine pancreatic ductal adenocarcinoma is enhanced by anticancer agents via the JAK/STAT pathway. American association for cancer research annual meeting 2016, New Orleans, 2016/4/16-20
5. 土井俊文、石川剛、岡山哲也、安田知代、岡要、坂元直行、鎌田和浩、堅田和弘、内山和彦、半田修、高木智久、内藤裕二、伊藤義人 (京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学教室)：抗癌剤刺激はJAK/STAT経路を介し、膵癌細胞株のPD-L1発現を亢進する, 一般演題, 第20回日本がん免疫学会, 大阪, 2016/7/28
6. 石川 剛、岡山哲也、安田知代、土井俊文、土肥統、吉田直久、鎌田和浩、内山和彦、半田修、小西英幸、内藤裕二、伊藤義人 食道癌化学(放射線)療法における成分栄養剤(Elental)の有効性に関する第2相臨床試験
ワークショップ (WS) 41 食道 5 「食道がんに対する集学的治療」 第53回日本癌治療学会学術集会 2015年10月30日 京都

7. 坂元直行、石川 剛、岡山哲也、内藤裕二 サイトカインプロファイリングによる進行胃がんのQOL 関連バイオマーカーの探索的検討 ワークショップ (WS) 82 胃 7: 胃がんのバイオマーカー探索 (2) 第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 30 日 京都

8. 坂元直行、石川剛、岡山哲也、内藤裕二、伊藤義人、吉川敏一 進行胃がんにおけるサイトカインプロファイリングの臨床的有用性について シンポジウム 1「癌と炎症病態の解明と治療」 第 28 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 H. 27 年 12 月 3 日・4 日 川越

<講演>

1. 石川剛「大腸がん薬物療法において分子標的治療薬をいかに使いこなすか？」 京都大腸癌フォーラム～大腸癌を「診る」「治す」「防ぐ」～ ホテルグランヴィア京都
2. 土井 俊文 ポスターセッション「新規治療：鎮痛薬の使い方(2)新たな工夫」モデレーター、第53回日本癌治療学会学術集会、京都、2015/10/29

<研究助成>

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C) (石川 剛)
平成26年度～27年度
免疫チェックポイント阻害剤を利用した新規免疫細胞療法の開発
助成金額 平成26年度；140万円
平成27年度；130万円
2. 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B) (岡山哲也)
平成26年度～27年度
細胞免疫療法と抑制系免疫チェックポイント阻害剤との併用についての基礎的検討
助成金額 平成26年度；100万円

平成27年度；100万円

3. 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究C

「進行がんにおけるQOL層別化ツールの確立と新規シンプトンマネジメント法の開発」

研究代表者：坂元

研究分担者：岡山・石川

4. 厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業））

平成26年度

CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌を対象とした多施設共同前期第II相臨床試験 600万円

5. 日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業 平成27年度

CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌を対象とした多施設共同前期第II相臨床試験 461万円