



新たな複合がんワクチン療法を開発

～がん免疫療法の奏効率向上を目指して～

本研究成果のポイント

- 標準治療が無効となった食道癌患者に対して行った臨床試験で、複合がんワクチン療法によって全ての症例でがん抗原特異的免疫反応を惹起することができた。
- 担がんマウスモデルを使った検討で、抗 PD-1 抗体薬に対して治療抵抗性を示すがんに対しても、複合がんワクチンを併用することで高い抗腫瘍効果を発揮することが確認され、複合がんワクチン療法は免疫チェックポイント阻害剤に併用することで奏効率向上に寄与する可能性が示された。

京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 講師 石川剛、教授 伊藤義人ら研究グループは、進行食道癌患者に対するがんワクチン療法の臨床試験において、アジュバント(*1)として Poly-ICLC(*2)を用いることで、投与したすべての患者で安全に強い免疫誘導を起こすこと、さらにマウスを用いた実験で抗 PD-1 抗体薬耐性のがんに対しても、この複合がんワクチン療法の併用により高い抗腫瘍効果が発揮できることを示し、本件に関する論文が、科学雑誌『*Cancer Immunology, Immunotherapy* 誌』(2021年3月)に掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、三重大学・珠玖洋教授らのグループとの共同研究により実施され、単独では効果を発揮することが難しいと考えられているがんワクチン療法において、アジュバントとして Poly-ICLC を用いた今回の複合がんワクチン療法では、標準治療が無効となった進行がん患者においてもがん抗原特異的免疫誘導を強く惹起できることを証明しました。また、抗 PD-1 抗体薬などで免疫抑制的ながん微小環境の是正を図ることにより、がんワクチン単独療法あるいは抗 PD-1 抗体単独療法では治療抵抗性であっても、両薬剤の併用療法により高い抗腫瘍効果を発揮できる可能性が実験モデルにおいて示されました。本研究成果をもとに、今後、有効な複合的がん免疫療法の開発につながることを期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> 誌
	発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 ドイツ Springer 社 オンライン閲覧 可 (URL) https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00262-021-02892-w 掲載日 (2021年3月)
論文情報	論文タイトル Safety and antibody immune response of CHP-NY-

	ESO-1 vaccine combined with poly-ICLC in advanced or recurrent esophageal cancer patients 代表研究者 所属・氏名 京都府立医科大学大学院 消化器内科学 石川 剛、 三重大学大学院 個別化がん免疫治療学 影山慎一 共同研究者 京都府立医科大学大学院 消化器内科 岡山哲也 京都府立医科大学大学院 消化器内科 古倉 聡 京都府立医科大学大学院 消化器内科 伊藤義人 三重大学大学院 個別化がん免疫治療学 宮原慶裕 三重大学大学院 個別化がん免疫治療学 王 立楠 三重大学大学院 個別化がん免疫治療学 珠玖 洋 東京医科大学 病理学 佐藤永一 順天堂大学大学院 免疫学 八木田秀雄
研究情報	資金的関与（獲得資金等） 日本学術振興会 科研費 基盤研究C（15K10093）

【論文概要】

1. 研究分野の背景とこれまでの問題点

近年の研究では免疫チェックポイント阻害薬の開発によって、人為的に免疫操作を行うことで強い抗腫瘍免疫が惹起され、臨床的にも高い抗腫瘍効果を導き出せることが証明されました。食道癌を含め、多くの癌種で免疫チェックポイント阻害薬は使われていますが、効果が認められるのは治療した患者の2割前後と少なく、より多くの患者で効果を発揮できるような新たなアプローチが求められています。一方、がんワクチン療法は特異的な免疫療法として大変期待され、大規模比較試験を含め多くの臨床試験がこれまでに行われてきましたが、明確な有効性は示されていません。その理由として、がんワクチン療法単独では、進行がん患者が有する免疫抑制環境を凌駕して、がん特異的な免疫反応を誘導するのは難しく、そのために抗腫瘍効果を発揮できないのであろう、と考えられています。したがって、がんワクチン療法の開発においては、免疫抑制環境を考慮した新たなアプローチが必要と考えられています。

がんワクチン療法においては、ワクチンが誘導する免疫応答を増強するためのアジュバントとしてこれまで incomplete Freund's adjuvant (IFA) が多く用いられてきましたが、IFA をアジュバントとして用いた場合、Tリンパ球がうまく腫瘍局所に集まらないこと、Tリンパ球の細胞死(アポトーシス)を誘導してしまう可能性などが指摘され、こうした問題点ががんワクチン療法の効果が不十分である理由の1つと考えられおり、より有効なアジュバント薬の開発が望まれています。Toll様受容体 (TLR) 3 に対するリガンドで、ポリイノシン酸とポリシチジン酸のペアで構成される合成二本鎖 RNA の poly-IC は免疫刺激活性が高いことが知られていますが、血中酵素によって分解を受けるため、その不安定性が臨床応用する上で問題でした。この問題点を克服するために、Poly-IC にポリリジンとカルボキシメチルセルロースを添加した Poly-ICLC が開発され、Poly-ICLC は血中でも安定で、広範な免疫系刺激活性を有することが確認されています。

さらに、がんワクチン療法の効果を高めるためには、抗原となるペプチドや蛋白質を

リンパ器官に存在する抗原提示細胞（樹状細胞など）に高効率に輸送するデリバリーシステムも重要と考えられています。コレステリル基置換プルラン (Cholesteryl Pullulan: CHP) (*3) とがん精巢抗原に属するがん抗原である NY-ESO-1 蛋白質の複合体からなる CHP-NY-ESO-1 がんワクチンは、CHP が形成するナノ粒子を用いて、MHC クラス I 経路と MHC クラス II 経路のそれぞれの抗原提示経路に NY-ESO-1 抗原蛋白質を高効率にデリバリーする技術を適用した蛋白質がんワクチンであり、ヒトへの投与において NY-ESO-1 特異的 CD4+ および CD8+ リンパ球の誘導能が確認されています。

以上のような研究背景から、これまでのがんワクチン療法の弱点を克服することを目指して、CHP-NY-ESO-1 がんワクチンにアジュバントとして Poly-ICLC を併用した新たながんワクチン療法の安全性と特異的免疫誘導能を検討するための本研究を計画しました。

2. 研究成果の要点

今回の研究では、腫瘍の NY-ESO-1 発現が確認されている切除不能進行食道癌患者および手術や放射線治療後に再発転移をきたした患者で、標準治療が効かなくなった症例を対象としました。登録患者に、2 週間隔で CHP-NY-ESO-1 がんワクチンと Poly-ICLC の皮下投与を 6 回行い、安全性とがん抗原特異的免疫誘導能を評価しました。

コホート 1 : CHP-NY-ESO-1 200 μ g + Poly-ICLC 0.5mg

コホート 2 : CHP-NY-ESO-1 200 μ g + Poly-ICLC 1.0mg

合計 16 名の食道癌患者が登録されましたが、病勢悪化などにより 4 名の患者は 6 回の治療を完遂できませんでした。

治療完遂できた 12 名の患者では、すべての患者で血液中の抗 NY-ESO-1 抗体価が上昇していました(図 1)。Poly-ICLC の投与量が 0.5mg のコホート 1 と 1.0mg のコホート 2 の患者間では、抗体誘導能に明らかな差は認めませんでした。過去に行ったアジュバントを使用せずに CHP-NY-ESO-1 がんワクチンを単独投与した場合と比較すると、抗 NY-ESO-1 抗体価は Poly-ICLC を併用した患者で有意に高い結果であり、アジュバントとしての Poly-ICLC の有効性が確認されました。

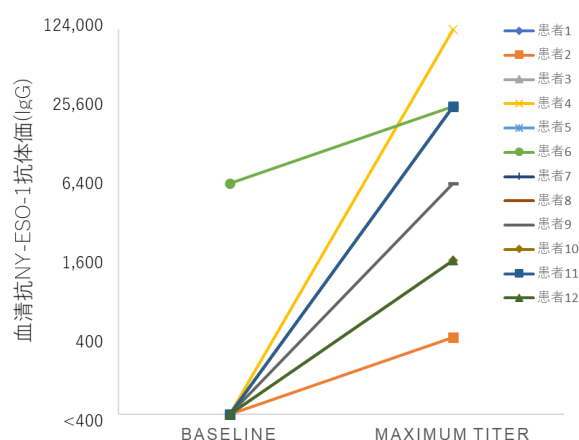


図1. 血清抗体価の推移

治療前よりNY-ESO-1抗体が陽性であったのは1名(患者6). 抗体の陽転化あるいは抗体価の上昇までのがんワクチン接種回収の中央値は2.5回.

Maximum titer	
400	: 1例
1,600	: 2例
6,400	: 1例
25,600	: 7例
124,000	: 1例

安全性については、1回以上ワクチン投与を行った16名すべての患者について評価しました。ほとんどの患者(86.7%)においてワクチン投与部位に皮膚反応を認めましたが、いずれも軽度であり、その他の重篤なワクチン関連の副作用は認めませんでした。

臨床効果については、CT検査にて効果判定を行うことができた10名を対象として評価しました。全例標準治療が無効となった進行食道癌患者であったこともあり、奏効例は認めませんでした。3例については病勢の悪化はみられず、病勢制御率(Disease control rate)は30%でした。

次に、担がんマウスモデルを用いて、この複合がんワクチンと抗PD-1抗体薬の併用治療の効果について検討を行いました。抗PD-1抗体薬の効果が限定的であるマウスががん皮下移植モデル(NY-ESO-1遺伝子導入CT26細胞を使用)に、抗PD-1抗体薬とCHP-NY-ESO-1がんワクチン+Poly-ICLCを併用すると抗腫瘍効果が増強されることが示されました(図2)。この結果から、抗PD-1抗体薬の効果が不十分のがんに対しても、CHP-NY-ESO-1がんワクチン+Poly-ICLCを併用することで、抗原特異的免疫反応が惹起され、抗腫瘍効果が発揮されることが示唆されました。

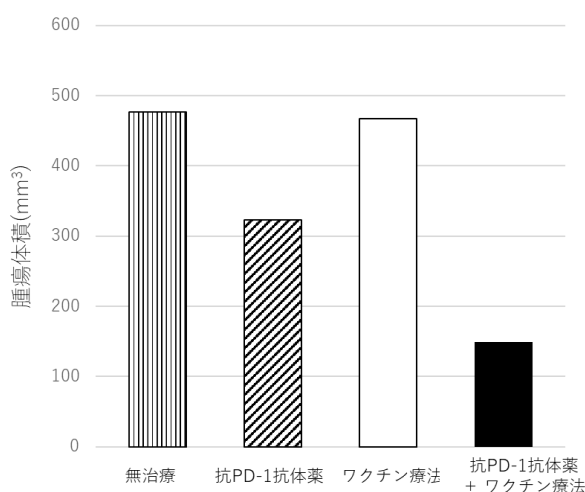


図2. 担がんマウスモデルにおける治療終了後(day21)の腫瘍体積の比較

抗PD-1抗体薬の効果が限定的な大腸がん細胞CT26(NY-ESO-1遺伝子導入)を 1×10^6 cells皮下移植。抗PD-1抗体(clone RMP1-14, 150 μ g/マウス)はday1,4,7,9,13,16,19に腹腔内投与。がんワクチン(CHP-NY-ESO-1 40 μ g/マウス+Poly-ICLC 50 μ g/マウス)はday1,7に皮下投与。

(n=4 per group)

3. 今後の展開と社会へのアピールポイント

がんワクチン療法については、単独治療での臨床効果は限定的であることがこれまでの臨床試験の結果からわかってきましたが、適切なアジュバントを選択し、がん抗原の有効なデリバリーシステムを用いることで、進行がん患者においても効率よくがん抗原特異的免疫反応を惹起できることが証明されました。さらに、抗PD-1抗体薬に抵抗性であっても、この複合ワクチンを併用することで強い抗腫瘍効果が発揮されることがマウスモデルで確認されました。

免疫チェックポイント阻害薬の効果は強力で持続性があり、がん薬物療法診療を大きく変えましたが、奏効する患者の割合が低いことが指摘されています。有効な複合がんワクチン療法を免疫チェックポイント阻害薬に併用することで、奏効率を格段に高められる可能性が期待され、今後、本研究データをもとに複合的がん免疫療法の開発につなげていきたいと考えています。

【用語の説明】

- *1. アジュバント：ワクチンと一緒に投与して、その効果（免疫誘導能）を高めるために使用される物質のこと。がんワクチン療法においても、アジュバントの重要性が指摘され、有効なアジュバントの開発が求められています。
- *2. Poly-ICLC：ウイルス RNA を模倣した合成二本鎖 RNA である Poly IC は免疫細胞を活性化する作用があります。これを化学修飾し血中でも安定化させた化合物が Poly-ICLC で、Poly-IC よりも高い免疫刺激活性があることが報告されています。
- *3. コレステル基置換プルラン(Cholesteryl Pullulan: CHP)：CHP は水溶液中ではヒドロゲル構造を形成し、粒子径 20-30nm のナノゲルとなります。CHP ナノゲルは効率よく抗原ペプチドと複合化し、安定的なナノ粒子を形成します。CHP はがんワクチン療法における抗原デリバリーシステムとして期待され、研究開発が行われています。CHP-抗原ペプチド複合体を皮下投与すると速やかにリンパ管に流入しリンパ節に移行し、リンパ節において抗原提示細胞に取り込まれ、T リンパ球に対して効率的に抗原提示が行われることが確認されています。

<研究に関すること>	<広報に関すること>
消化器内科学 講師 石川 剛	企画広報課 土屋
電 話：075-251-5519	電 話：075-251-5804
E-mail:iskw-t@koto.kpu-m.ac.jp	E-mail:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp