



Title	CHP-MAGE-A4がんワクチン投与患者における治療効果予測のためのバイオマーカーの探索：血清中の抗原特異的IgGサブクラスとIgE値推移の臨床的意義についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	安孫子, 剛大
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12978号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70255
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2357
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takehiro_Abiko_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 安孫子 剛大

学位論文題名

CHP-MAGE-A4 がんワクチン投与患者における治療効果予測のためのバイオマーカーの探索
-血清中の抗原特異的 IgG サブクラスと IgE 値推移の臨床的意義についての検討-

(Research for Biomarker as prediction of the effect in patients receiving CHP-MAGE-A4
Cancer Vaccine -Examination of clinical significance about the transition of antigen
specific IgG subclass and IgE-)

[背景と目的] 進行再発性の難治性固形癌に対しては、標準的には外科的治療・化学療法・放射線療法を基軸とした集学的治療が行われているが、依然として根治を得ることは困難であり予後不良である。このような現状の中、癌に対する宿主の免疫反応を利用した癌免疫療法が新しい治療法として研究・開発されてきた。

北海道大学消化器外科学教室 II では 2009 年から癌抗原の一種である MAGE-A4 の全長蛋白を免疫源とした「MAGE-A4 抗原を発現する難治性悪性腫瘍に対する CHP-MAGE-A4 がんワクチン臨床試験」を展開してきた。臨床試験の当初からがんワクチンの治療効果を予測するバイオマーカーを検索してきたが、がんワクチンのバイオマーカーとして、抗原特異的液性免疫反応を用いた報告は数多く存在するものの、その大部分は免疫源に対する IgG 抗体反応のみの評価であった。本研究では、がんワクチン接種患者における抗原特異的液性免疫反応の経時的変化を ELISA 法を用いて測定し、がんワクチン接種が Th1 に関連する抗体である IgG1、IgG2、IgG3、及び Th2 に関連する抗体である IgG4、IgE に与える影響を評価することを目的とした。

[対象と方法] 本研究の対象は「MAGE-A4 抗原を発現する難治性悪性腫瘍に対する CHP-MAGE-A4 がんワクチン臨床試験」に登録された患者のうち、がんワクチンの投与量が CHP-MAGE-A4 300 μ g + CHP 3.6mg で OK-423 0.5E を免疫アジュバントとして投与した 12 例である。免疫学的モニタリングは患者血清を用いた ELISA 法にて行い、臨床反応は Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group の提言等に基づき RECIST 分類を変更した modified RECIST 分類を用いて評価した。

[結果] 12 名の対象患者のうち 9 名が男性で、3 名が女性であった。7 名が結腸直腸癌で、乳癌、膵癌、胆管癌、悪性胸膜種、胆嚢癌が各 1 名であった。年齢の中央値は 63 (34-79) 歳であった。Th1 に関連する抗体である IgG1、IgG2、IgG3 の陽転化率はそれぞれ、75% (9/12)、41.7% (5/12)、58.3% (7/12) であった。一方、Th2 に関連する抗体である IgG4 と IgE の陽転化率はそれぞれ、66.7% (8/12) と 16.7% (2/12) であった。Th1 に関連する抗体同士で OD 値が最もよく相関したのは IgG1 と IgG3 であり、相関係数が 0.686 と中程度の正の相

関を認めた ($p < 0.0001$)。Th1 に関連する抗体と Th2 に関連する抗体との組み合わせで最もよく相関したのは IgG2 と IgG4 であり、相関係数が 0.808 と強い正の相関を認めた ($p < 0.0001$)。

がんワクチン接種後の生存期間の中央値は 211 (88-509) 日であり、全例が原病により死亡した。Kaplan-Meier 法により累積生存曲線を作成し、MAGE-A4 特異的 IgG サブクラスや MAGE-A4 特異的 IgE の誘導の有無が生存期間に与える影響について解析した。その結果、IgE が陽転化した 2 例は、陽転化しなかった 10 例と比較して有意に生存期間が短かった

($P = 0.0116$)。modified RECIST 分類に則った症例毎の治療効果の評価では、CR、PR を認めず、PD が 5 例、SD が 7 例であった。

[考察] Th1 細胞と Th2 細胞は分泌するサイトカインを介して互いに抑制し合い均衡を保っていることが知られているが、今回の検討では Th1 に関連する抗体である IgG2 と、Th2 に関連する抗体である IgG4 との間に強い正の相関を認めた。このことにより、Th2 に関連する抗体である IgG4 は、Th1 に関連する抗体である IgG2 の誘導に正比例して誘導される可能性が示唆された。

抗体価上昇と生存期間の関係については、がんワクチン接種で Th1 関連抗体のいずれかが誘導された群の生存期間と、それ以外の群の生存期間には有意な差を認めなかった。抗原特異的な免疫反応が惹起されたにも関わらず生存期間に影響を与えなかった原因として、抗原特異的液性免疫反応は誘導されたものの、抗原特異的 CTL が誘導されず治療効果を得るには至らなかった可能性がある。一方で、Th2 に関連する抗体である IgE が誘導された群の生存期間は、それ以外の群の生存期間と比較して有意に短かった。これまでの研究では抗原特異的な IgE は、*in vivo* でも *in vitro* においても抗腫瘍効果を認めており、その効果は IgG と比較して強力で長期間に及ぶとされ、IgE は悪性腫瘍に対する免疫療法の新たなコンセプトと位置づけられている。これらの知見は、今回の結果とは相反しており、その要因を今後検索していく予定である。もう一方の Th2 に関連する抗体である IgG4 が誘導された群の生存期間と、それ以外の群の生存期間には有意な差は認めなかったが、抗腫瘍免疫の観点からは、IgG4 は IgG1 の抗腫瘍効果を阻害するとされている。実際に血清中の IgG4 が上昇すると胆管癌や悪性黒色腫の予後は不良であると報告されているが、今回の検討からは IgG4 が抗腫瘍免疫に与える悪影響は確認できなかった。

[結論] CHP-MAGE-A4 がんワクチン接種患者において血清中の MAGE-A4 特異的 IgG2 をモニタリングすることにより、MAGE-A4 特異的 IgG4 の誘導の有無を推測する事が可能である。また、CHP-MAGE-A4 がんワクチン接種患者における MAGE-A4 特異的 IgE の誘導の有無が、その後の患者の生存期間を予測する手段となる可能性が示唆された。