



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	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70255">http://hdl.handle.net/2115/70255</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
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_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 安孫子 剛大

審査担当者 主査 教授 大滝 純司  
副査 教授 小林 弘一  
副査 准教授 北村 秀光  
副査 教授 有川 二郎

### 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-)

本研究は、切除不能進行再発癌症例を対象とした 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を試みたものである。細胞性免疫を司る Th1 と液性免疫を司る Th2 は互いに抑制し合い均衡を保っている事が知られているが、抗腫瘍免疫の観点からは Th1 が優位である方が望ましい。過去の第 I 相試験のなかで、がんワクチン投与中に水疱が形成されたり皮内テストが陽転化するなど、がんワクチンの投与がアレルギー反応を引き起こしたと推測される症例が見られた。これらの症例では皮内テストの陽転化の後に原病が急激に進行し、血清中の MAGE-A4 特異的 IgE も上昇していた。このことから、治療効果を予測するバイオマーカーとしての免疫グロブリンに着目し、Th1 が優位な際に B 細胞から産生される IgG1、IgG2、IgG3 を Th1 関連抗体、Th2 が優位な際に B 細胞から産生される IgG4、IgE を Th2 関連抗体と定義付け、それらの役割を探索した。

Th1 関連抗体である IgG2 と、Th2 関連抗体である IgG4 の間に強い正の相関が見られ、血清中の MAGE-A4 特異的 IgG2 をモニタリングすることで、その後の MAGE-A4 特異的 IgG4 の誘導を推測する事が可能と考えられた。さらに、免疫寛容に関連した抗体である IgG4 の誘導が示唆された場合に、がんワクチン接種を継続するか否かの検討が必要であることが判明した。また、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く、このことから、MAGE-A4 特異的 IgE の誘導が、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あるかと推測された。今後、MAGE-A4 特異的 IgE が誘導される患者背景の検討が必要である。

学位論文内容の口頭発表後、副査の小林弘一教授より、パイロットスタディとしての結果であり、今後症例数を増やしての検討が必要である旨の示唆があった。また、Th2 が有意となった原因について質問があり、申請者は切除不能進行再発症例が対象であり、担癌状態であることが Th2 が優位になる背景にあると推測されると回答した。次に副査の北村秀光准教授より、アジュバントとして OK-432 を追加した利点や効果について質問があり、申請者は OK-432 の投与で Th1 が優位となる報告があるが、効果については本研究では液性免

疫の誘導の観点からは確認できなかったことを説明した。また、MAGE-A4 の細胞内局在に関して質問があり、申請者は MAGE-A4 の細胞内局在はまだ確定されておらず、本検討では事前の免疫染色で核と細胞質のいずれか一方でも染色された場合に MAGE-A4 が発現していると判定したと回答した。副査の有川二郎教授より、癌種による抗原提示の頻度の差についての質問があり、申請者は十分には把握していないと回答した。また、IgG サブクラスの ELISA の手技について IgG サブクラス同士が交差反応するのではないかとの質問があり、申請者は事前に予備実験をして最も交差反応が少ない条件を検索したことを説明した。最後に主査の大滝純司教授より、CHP-MAGE-A4 がんワクチンの有害事象について質問があり、申請者は提示した 1 例でがんワクチン投与部位に水疱形成を認めた以外には有害事象は認めなかったと回答した。また、IgG サブクラス同士が相関関係にあったことの原因や機序について質問があり、申請者は IgG1 と IgG3 は同じ Th1 に関連する抗体とされており、ADCC 活性や CDC 活性の強度にも相同性があり、共通した働きを担っていると考えられると回答した。IgG2 と IgG4 が強く相関した原因や機序については不明であると回答した。また、IgE が陽転化した 2 例で生存期間が有意に短かったことについて他の交絡因子が考えられないかとの質問があり、2 例とも結腸癌であったが背景因子が異なるため交絡の可能性の判断は困難であると回答した。

申請者は一部の質問に対し明確な回答を提示できなかったが、全ての質問の主旨を的確に理解し、文献的考察を混じえておおむね適切に回答した。また、今後の課題や展望についても、逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、研究結果の応用について自らの考えを示した。

本研究は、がんワクチン投与患者の血清中の抗原特異的 IgG サブクラスや IgE の推移が、患者の免疫状態や生存期間を予測するバイオマーカーとなる可能性を示したものである。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。