HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on effective induction of cancer antigen-specific T cells and its application for cancer immunotherapy [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	大竹, 淳矢
Description	配架番号：2135
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11653号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59012
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Junya_Ohtake_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　大　竹　淳　矢

審査担当者	主査	教　授　瀬　谷　　司
	副査	准教授　北　村　秀　光
	副査	教　授　笠　原　正　典
	副査	教　授　清　野　研一郎

学位論文題名

Studies on effective induction of cancer antigen-specific T cells and its application for cancer immunotherapy

(がん抗原特異的 T 細胞の効果的な誘導とがん免疫治療への応用に関する研究)

悪性腫瘍の新たな治療として期待される免疫療法は、がん患者生体内の免疫応答を如何に惹起するかが重要とされている。本研究では、がん抗原特異的な Th1 細胞に着目した新規ワクチンペプチドの開発と臨床試験、新規バイオマーカーの探索が行われた。ワクチンペプチドの開発では、様々ながん種に発現が確認されているがん抗原 Survivin に着目し、抗原特異的な Th1 細胞が誘導できるようなヘルパーペプチドの探索を行い、多くの日本人に適応し得る新規ペプチドを同定した。さらに、最適なワクチンデザインの検討を目指し、ヘルパーペプチドとキラーペプチドを組み合わせたロングペプチドを作出し、従来のショートペプチドに比べてロングペプチドは、効率的にがん抗原特異的 Th1 細胞および Tc1 細胞を誘導することを証明した。次に申請者は、多施設共同でロングペプチドを用いた探索的第 I 相臨床試験を行った。その結果、ロングペプチドワクチンの安全性が確認されるとともに、ワクチン投与により早期に抗腫瘍免疫応答が惹起されることが示唆され、さらに評価対象 10 例中 1 例の CR、1 例の SD を確認した。続いて申請者は、臨床試験において惹起される Th1/Th2 型免疫応答に着目し、ワクチン投与前に抗腫瘍免疫応答が予測できるような新規バイオマーカーの探索を行った。その結果、ワクチン投与前に Th1/Th2 免疫応答を予測し得る血清 microRNA を同定した。さらに、これらの模倣分子、阻害分子を用いた検討から、これらの microRNA は T 細胞からの Th1、Th2 サイトカインの産生に関与することを明らかにした。以上の結果は、がん免疫治療におけるロングペプチドワクチンの有用性を示唆するものであり、バイオマーカーの測定と組み合わせることで、より効果の高い個別化がん治療法開発への応用が期待できる。

学位論文発表後、副査である清野研一郎教授より、がん抗原特異的 T 細胞の in vitro 誘導系における個人差に関する質問があり、その原因として被験者の HLA の差異によるペプチドへの適応性の差が考えられるとの回答があった。さらに、同定された microRNA のターゲット分子に関する質問があり、先行文献より miR-20b は ROR-γt, STAT3 を、miR-224 は NF-κβ経路を標的とする可能性が考えられるとの回答が行われた。

副査である笠原正典教授より、ロングペプチドワクチンの in vitro と in vivo での反応性・有効性の差異に関する質問があり、in vivo で in vitro 程の顕著な効果が得られない原因として、がん患者生体内での MDSC 等を介した抗腫瘍免疫の抑制が原因と考えられ、その免疫抑制状態の打破が、がん治療効果の増強に必須であると回答があった。また、他機関で行われている Survivin をターゲットとした治療と本臨床試験の違いを問う質問があり、ワクチンペプチドの長さ、およびヘルパーペプチドの有無が相違点であると回答があった。副査である北村秀光准教授より、ハイブリッドワクチンのメリットとデメリットに関する質問があり、より Th1 型免疫を誘導し得るペプチドを組み合わせることで、より高い治療効果が望める事、またがん抗原の種類も複数種を織り交ぜることができる点がメリットであり、デメリットとしては人工的なリンカー部分への免疫応答が懸念されるとの回答があった。リンカー部分に対する免疫応答に関しては、今回の臨床試験での解析においては認められなかったという回答もあった。主査の瀬谷司教授より、患者検体保存と安定性の問題に関して付議があった。また、他施設におけるショートペプチドを用いた臨床試験と、ロングペプチドを用いた今回の臨床試験で治療成績に大きな差が見られなかった理由を問う質問があり、申請者は被験者のがん種が異なること、がんの進行度等のエントリー基準の違いが起因していると回答があった。また、PD-1 抗体等の効果に比較して、現在の臨床試験プロトコールの不十分な点の改善方法を問う質問があり、polyI:C アジュバントを用いることで現行の OK432、IFA アジュバントよりも良好な結果が期待できるという知見、さらにペプチドワクチン自体のデザイン、種々の制がん剤との併用も治療効果に改善につながる可能性があると対応した。さらに、多施設共同で免疫モニタリングを実施する場合、そのバリデーションが必要であることも回答した。

PD-1 抗体などが劇的に効いて進行がんが免疫で治る臨床試験結果が提出されている。これらは抗原特異的リンパ球の腫瘍免疫ががん治療に極めて有効なことを例証した。しかし､これらのチェックポイント阻害療法は抗原ペプチドのように腫瘍特異的ではないので、有害事象の報告も多い。この論文は、がん特異的な新規ヘルパーペプチドの同定とロングペプチドが効率的に抗腫瘍免疫を誘導することを示すとともに、実際に臨床試験を行い詳細な抗腫瘍免疫応答の解析を行った点で高く評価され、今後ロングペプチドを用いたがん免疫治療や標準がん治療との併用療法、バイオマーカーを使用した個別化がん特異的治療法の開発が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、これまでの研究活動における研鑽なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。