HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	CHP-MAGE-A4がんワクチン患者における免疫応答拡大の意義に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	宮谷内, 健吾
Description	配架番号：2489
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13698号
Issue Date	2019-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74974
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kengo_Miyauchi_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　宮谷内　健吾

	主査	教授	小林　弘一
審査担当者	副査	准教授	北村　秀光
	副査	教授	山下　啓子
	副査	教授	近藤　　亨

学 位 論 文 題 名

CHP-MAGE-A4 がんワクチン患者における免疫応答拡大の意義に関する研究
(Significance of antibody spreading in patients vaccinated with CHP-MAGE-A4)

本研究では、CHP-MAGE-A4 がんワクチン患者において非標的抗原である NY-ESO-1、MAGE-A3 に対しての免疫反応を解析することで、免疫応答拡大の有無とその意義について検討を行った。その結果、NY-ESO-1、MAGE-A3 に対する免疫応答拡大が惹起されることを確認したが、臨床効果および予後とは相関しなかった。このことから、がん免疫療法においては免疫逃避機構を含めた包括的な腫瘍免疫を考慮する必要があること、および免疫応答拡大はがん免疫療法における免疫誘導のモニタリングやバイオマーカーとなる可能性を有していると考えられた。

学位論文内容の口頭発表後、副査の北村秀光准教授より、臨床試験において MAGE-A4 を用いた理由と、NY-ESO-1 および MAGE-A3 発現率の他文献との比較について質問があった。これに対し申請者は、MAGE-A4 は多癌種で発現し高い免疫原性を有していることから用いたと回答した。また、NY-ESO-1 は本検討に多く含まれた大腸癌での発現は 10%未満、MAGE-A3 に関しては乳癌での発現は比較的多いが、大腸癌では 20%程度の発現であるため、矛盾しない結果であると回答した。続いて、ワクチン投与後に、IHC で発現していない CTA に対する抗体反応が認められた症例についてはどのようなことが考えられるのかという質問があった。これに対し申請者は、切片の保存条件による偽陰性、あるいは腫瘍内における腫瘍抗原の heterogeneity が考えられると回答した。次に、一般的な制癌治療において免疫応答拡大が起こり得るのか、IgG と CTL の相関に関する知見はあるのかとの質問があった。これに対し申請者は、抗癌剤や放射線療法によっても免疫応答拡大が起こり、また IgG と CTL の誘導が相関するという報告があると回答した。さらに、IgG subclass との関連について質問があった。これに対し申請者は、当教室において IgG4 が上昇した例で予後不良とする報告があるが、ワクチンを 5 回以上投与した症例に限ると相関はなかったと回答した。また、今回抗体価が上昇した患者の意義について質問があった。

これに対し申請者は、IgG が上昇した患者は腫瘍に対する免疫能が維持されていると考えられ、腫瘍内の TIL が多い症例で PD-1 阻害薬の効果が高いという報告があることから、IgG 上昇例は PD-1 阻害薬の効果が期待できる群である可能性があると回答した。

次に副査の山下啓子教授より、臨床試験の総エントリー数と MAGE-A4 発現の割合に関する質問があった。これに対し申請者は、総エントリー数は 43 例、そのうち 1 回でもワクチンが投与されたものは 24 例と回答した。次に、SD 症例の腫瘍は全く変化しなかったのか質問があった。これに対し申請者は、ほとんどの SD 例において腫瘍は徐々に増大しており、また RECIST 変法においては新規病変の出現のみでは PD としないため RECIST 原法と比較すると SD が多いと回答した。続いて、ワクチンを多数回投与できた症例の特徴について質問があった。これに対し申請者は、それらの症例は主要臓器への転移がなく、また Treg や IgG subclass といった免疫学的解析において相関はなかったと回答した。また、腫瘍マーカーやリンパ球との相関についての質問があった。これに対し申請者は、腫瘍マーカーやリンパ球比、CRP において差はなかったと回答した。

続いて副査の近藤 亨教授より、癌細胞による糖の消費により T 細胞が増殖・活性化するために必要な糖が枯渇してしまうのではないかという質問があった。これに対し申請者は、腫瘍組織においてはグルコールレベルが低いが、糖尿病治療薬である metformin がエフェクターT 細胞の解糖系を活性化し腫瘍の増殖抑制効果を示すというマウスモデルの報告があると回答した。次に、CTA 特異抗体に toxin や抗癌剤をつけて検討した報告がないか質問があった。これに対し申請者は、細胞内抗原である CTA に対する放射免疫療法や ADC は難しく、そのような報告はないと回答した。さらに、CHP を用いているが他の monocyte に取り込まれて免疫系を抑制する可能性はどうかという質問があった。これに対し申請者は、そのような報告は確認できていないが CHP により効率的に免疫誘導が起こることが確認されていると回答した。また、原発巣で発現していた MHC class I が再発巣で消失するといったことはあり得るのかという質問があった。これに対し申請者は、そういった報告は多数みられると回答した。

最後に、主査の小林弘一教授より、免疫アジュバントだけでも免疫応答拡大が起きるのではないかと質問があった。これに対して申請者は、そのような報告は確認できなかったと回答した。また、免疫応答拡大の対象抗原として MAGE-A4 の関連遺伝子である MAGE-A3 を用いる必要はなかったのではないかという質問があった。これに対して申請者は、臨床試験の標的抗原として多数用いられていたため、それらの結果と比較検討しやすいではないかと考えたことと、2007 年の免疫ワークショップにおいて NY-ESO-1 と MAGE-A3 は上位にランクされていたため対象抗原として用いたと回答した。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、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充分な資格を有すると判定した。