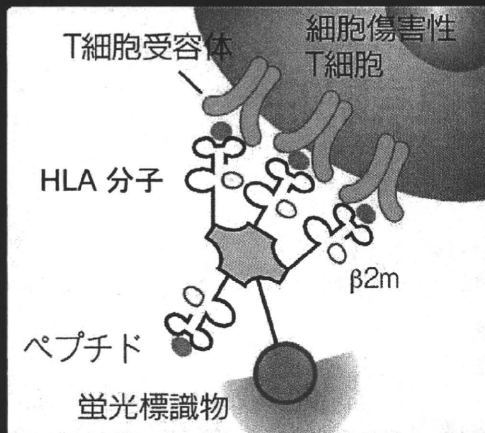
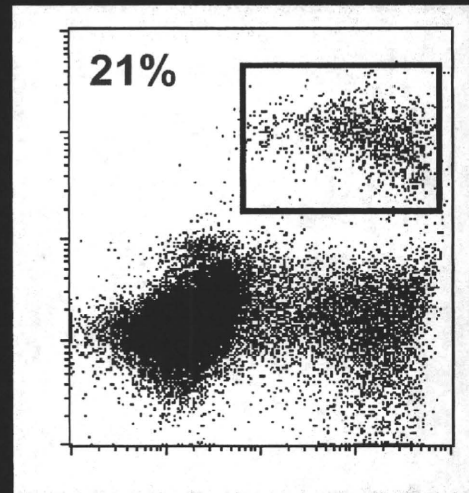


HLA tetramer assay



HLA tetramer (WT1) PE ↑

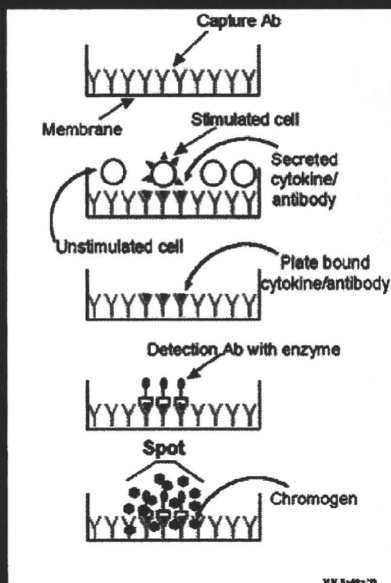


CD8 FITC →

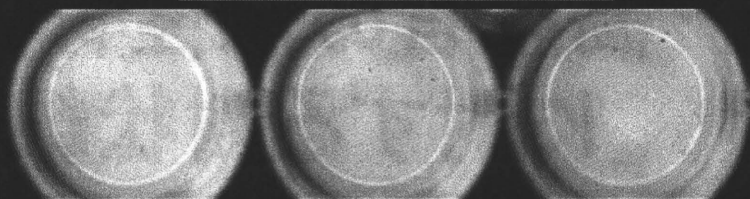
HLA tetramer :
抗原特異的なT細胞受容体を持つT細胞に結合する

ELISPOT assay

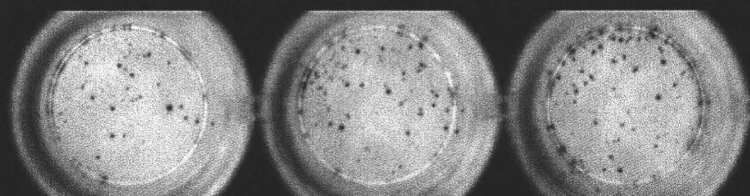
PBMC stimulated with the hTERT₄₆₁ peptide
IFN- γ



Stimulator: C1R-A*2402 (-)



Stimulator: C1R-A*2402 + the hTERT₄₆₁ peptide



免疫療法の効果判定方法

- 完全寛解, 部分寛解
- 不変
- 無増悪生存率, 全生存率
- QOL

高齢者の急性骨髄性白血病 に対する樹状細胞療法の 臨床試験

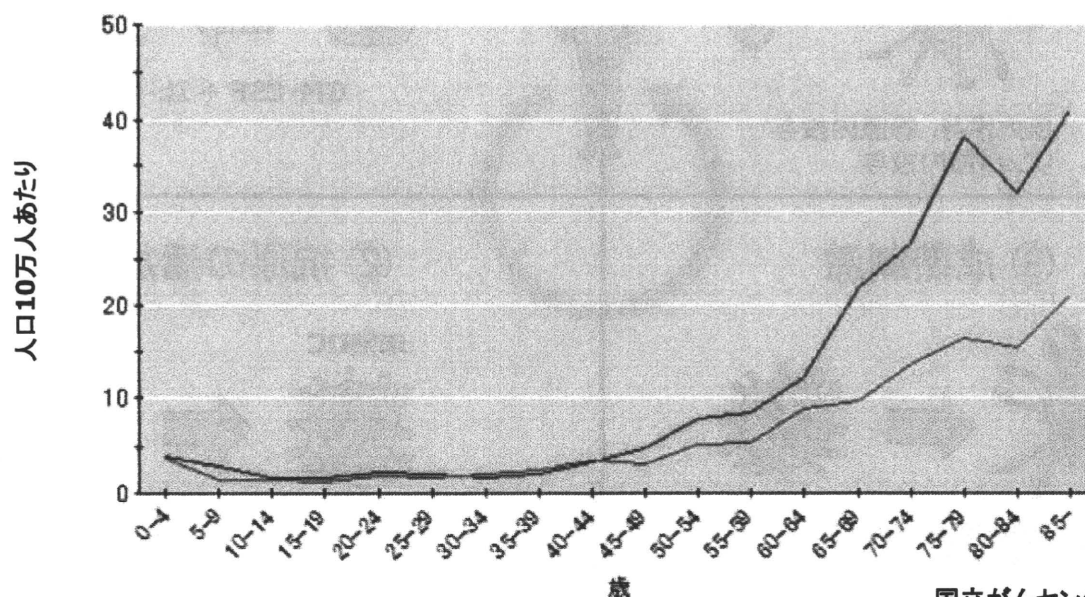
AMLに対する免疫療法

- AMLに対して腫瘍抗原が同定されている
 - WT1, PR3, テロメラーゼ, …
- ペプチドワクチンの臨床試験で一定の臨床効果
- DC療法のまとまった報告は2報
 - 白血病細胞由来DC (5例)
Roddie *et al*, 2006, Br J Haematol
 - WT1 mRNA導入単球由来DC (10例)
van Tendeloo *et al*, 2010, PNAS

21

高齢者のAML

- 年齢とともに罹患率が上昇, しかし, 予後不良
 - 白血病 2年生存率 6% (65才以上, 米国)



22

国立がんセンター, 2001年

高齢者AMLに対する免疫療法

■ 高齢者のAMLが予後不良である理由

1. 併存症の増加, 臓器機能の低下により, 強力な治療に耐えられない

腫瘍への特異性がより高く,
正常組織への侵襲が少ない治療

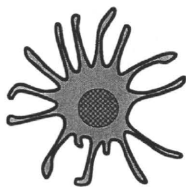
2. 薬剤耐性の増加

化学療法と作用機序が異なる治療法

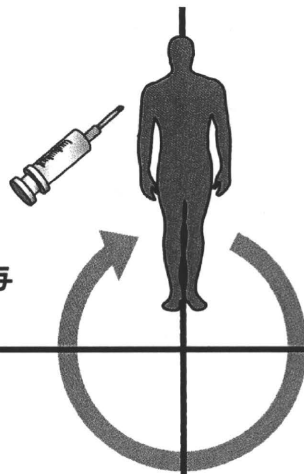
= 免疫療法

DC療法 (DCワクチン) の方法

④ 投与



皮内投与, 静脈内投与
リンパ節内投与

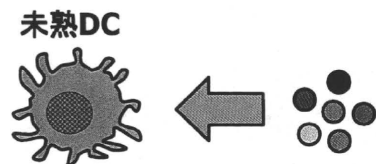


① DCの調製



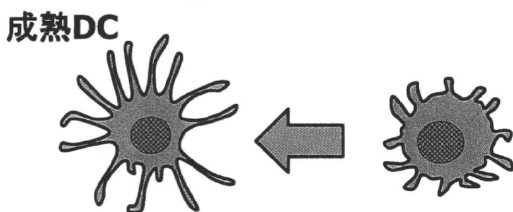
GM-CSF + IL-4

② 抗原の添加



ペプチド
Tumor lysate
アポトーシス細胞

③ 成熟刺激



炎症性サイトカイン
TLRリガンド

臨床試験プロトコール

	プロトコール1	プロトコール2
抗原	アポトーシス誘導 自己白血球細胞	HLA-A24拘束性 WT1改変ペプチド
成熟刺激	OK-432	TNF- α + PGE ₂
その他の 免疫増強法	投与部位に 炎症を誘導	ゾレドロン酸による $\gamma\delta$ T細胞活性化
主エンドポイント		安全性
副エンドポイント		免疫反応 臨床効果

臨床試験プロトコール

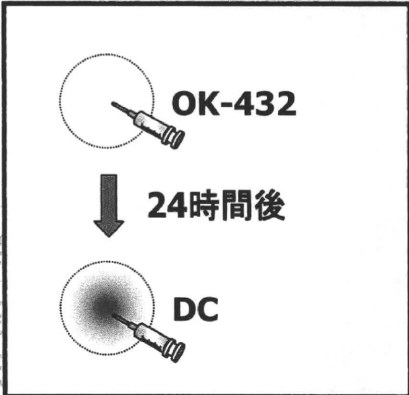
	プロトコール1	プロトコール2
抗原	アポトーシス誘導 自己白血球細胞	HLA-A24拘束性 WT1改変ペプチド
成熟刺激	OK-432	TNF- α + PGE ₂
その他の 免疫増強法	投与部位に 炎症を誘導	ゾレドロン酸による $\gamma\delta$ T細胞活性化
主エンドポイント		安全性
副エンドポイント		免疫反応 臨床効果

- ピシバニール®
(溶連菌の菌体成分)
- TLR2とTLR4のリガンド
- 投与直前に加える

臨床試験プロトコール

	プロトコール1	プロトコール2
抗原	アポトーシス誘導 自己白血球細胞	HLA-A24拘束性 WT1改変ペプチド
成熟刺激	OK-432	TNF- α + PGE ₂
その他の 免疫増強法	投与部位に 炎症を誘導	ゾレドロン酸による $\gamma\delta$ T細胞活性化
主エンドポイント	安全性	
副エンドポイント	免疫反応 臨床効果	

臨床試験プロトコール

	プロトコール1	プロトコール2	
抗原	アポトーシス誘導 自己白血球細胞	HLA-A24拘束性 • DCの所属リンパ節への遊走を促進	
成熟刺激	OK-432		
その他の 免疫増強法	投与部位に 炎症を誘導	 <p>OK-432</p> <p>↓ 24時間後</p> <p>DC</p>	
主エンドポイント	安全性		
副エンドポイント	免疫反応 臨床効果		

臨床試験プロトコール

	プロトコール1	プロトコール2
抗原	アポトーシス誘導 自己白血病細胞	HLA-A24拘束性 WT1改変ペプチド
成熟刺激	OK-432	TNF- α + PGE ₂
その他の 免疫増強法	投与部位に 炎症を誘導	ゾレドロン酸による $\gamma\delta$ T細胞活性化
主エンドポイント		安全性
副エンドポイント		免疫反応 臨床効果

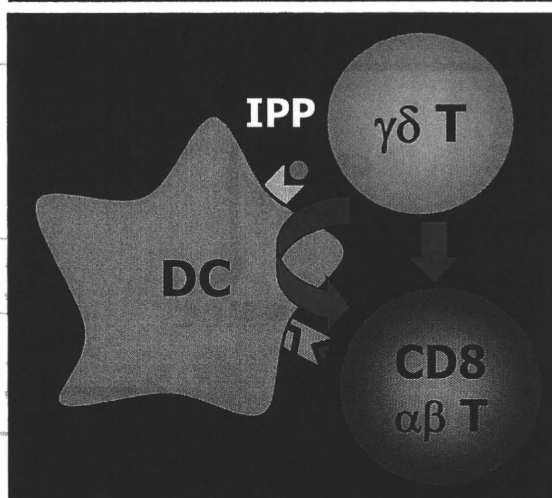
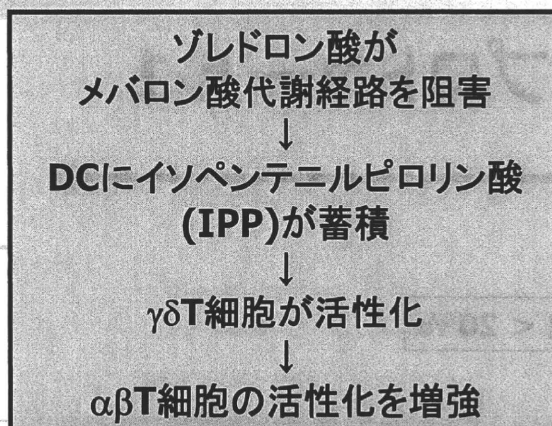
抗原

成熟刺激

その他の
免疫増強法

主エンドポイント

副エンドポイント



プロトコール

プロトコール2

HLA-A24拘束性
WT1改変ペプチド

TNF- α + PGE₂

ゾレドロン酸による
 $\gamma\delta$ T細胞活性化

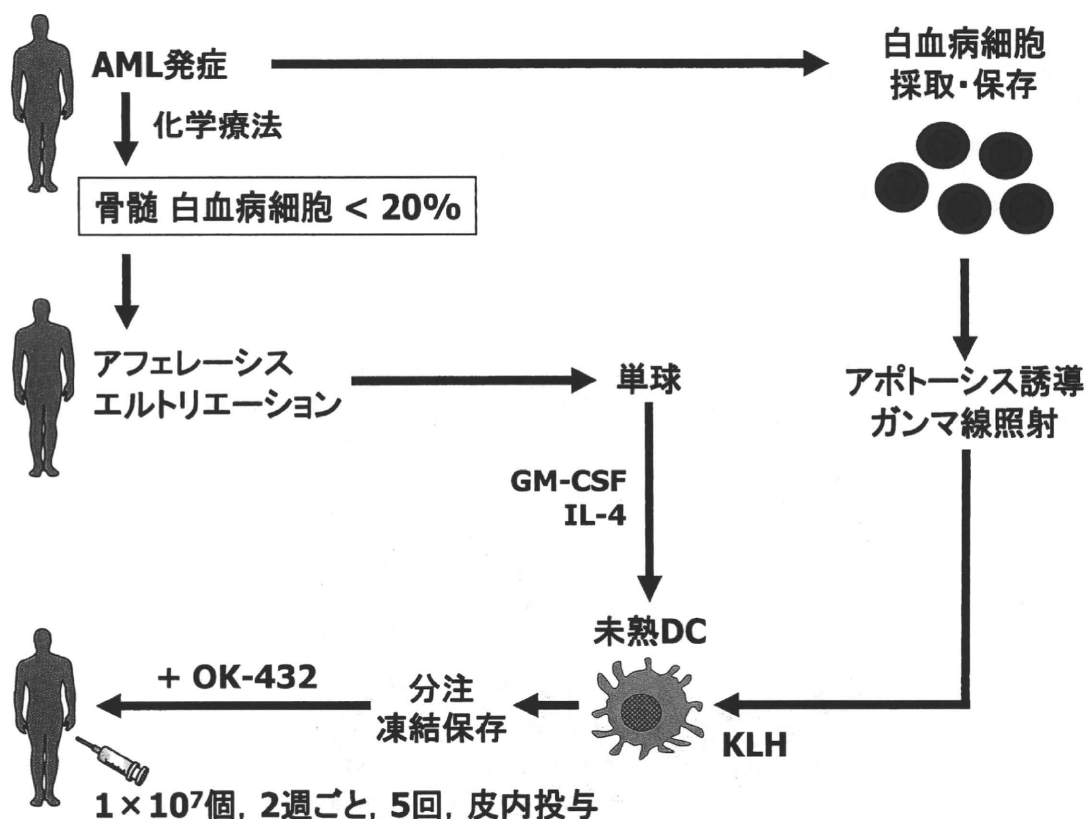
安全性

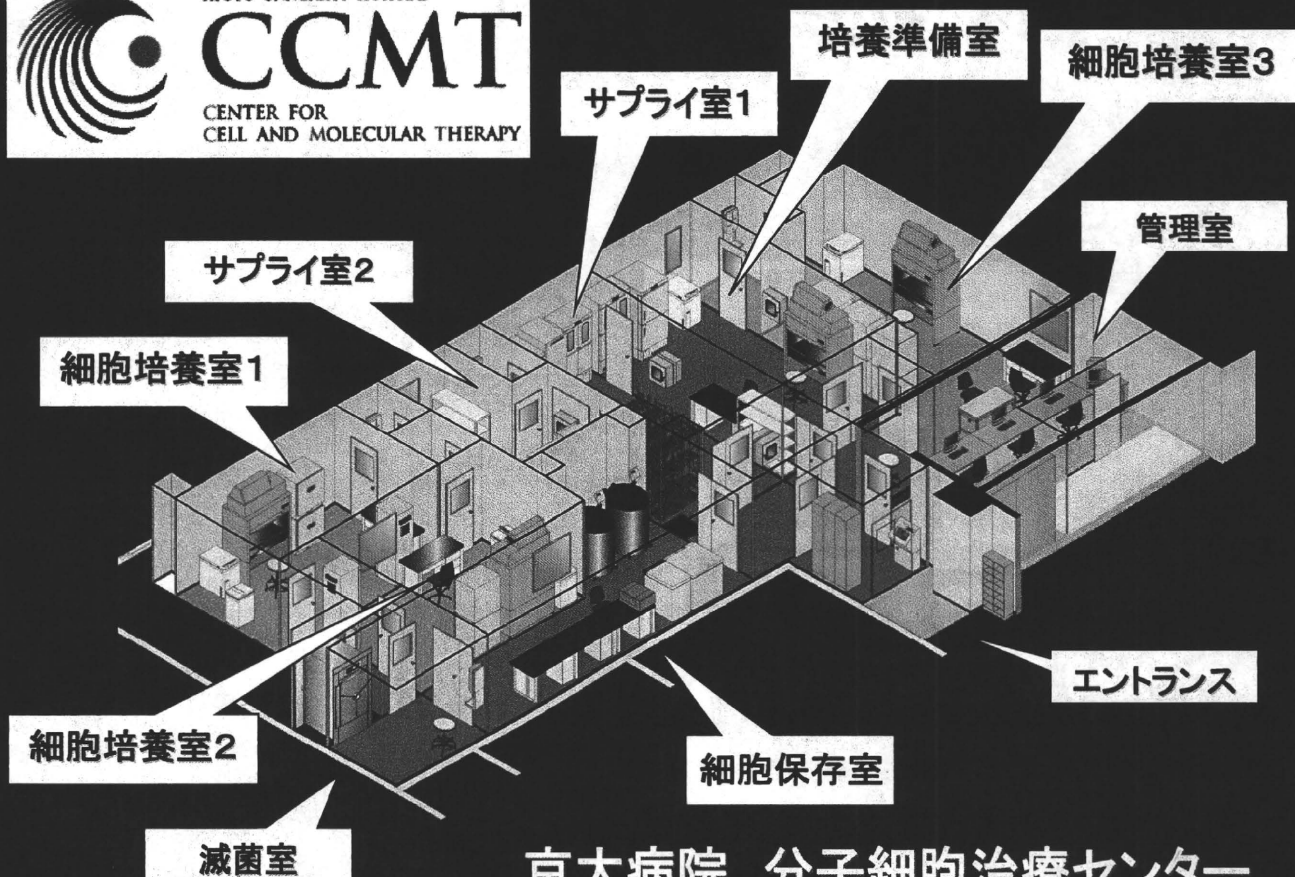
免疫反応
臨床効果

臨床試験プロトコール

	プロトコール1	プロトコール2
抗原	アポトーシス誘導 自己白血病細胞	HLA-A24拘束性 WT1改変ペプチド
成熟刺激	OK-432	TNF- α + PGE ₂
その他の 免疫増強法	投与部位に 炎症を誘導	ゾレドロン酸による $\gamma\delta$ T細胞活性化
主エンドポイント	安全性	
副エンドポイント	免疫反応 臨床効果	

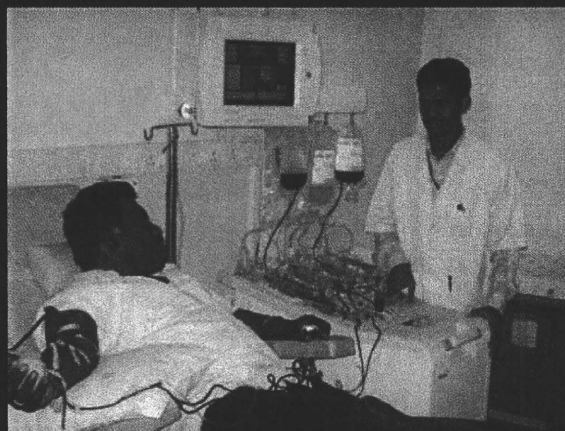
プロトコール1





京大病院 分子細胞治療センター

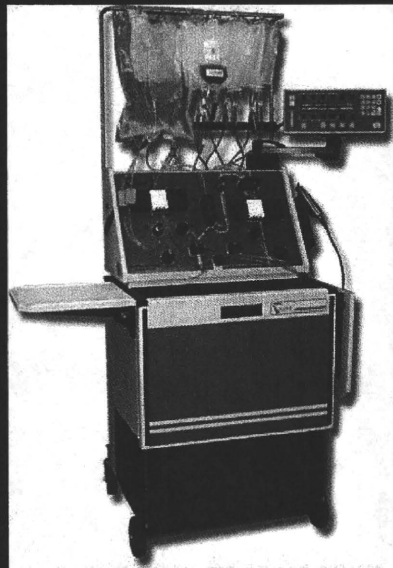
アフエーシスによる末梢血単核球の採取 人工腎臓部(透析室)にて



単核球 = 単球 + リンパ球

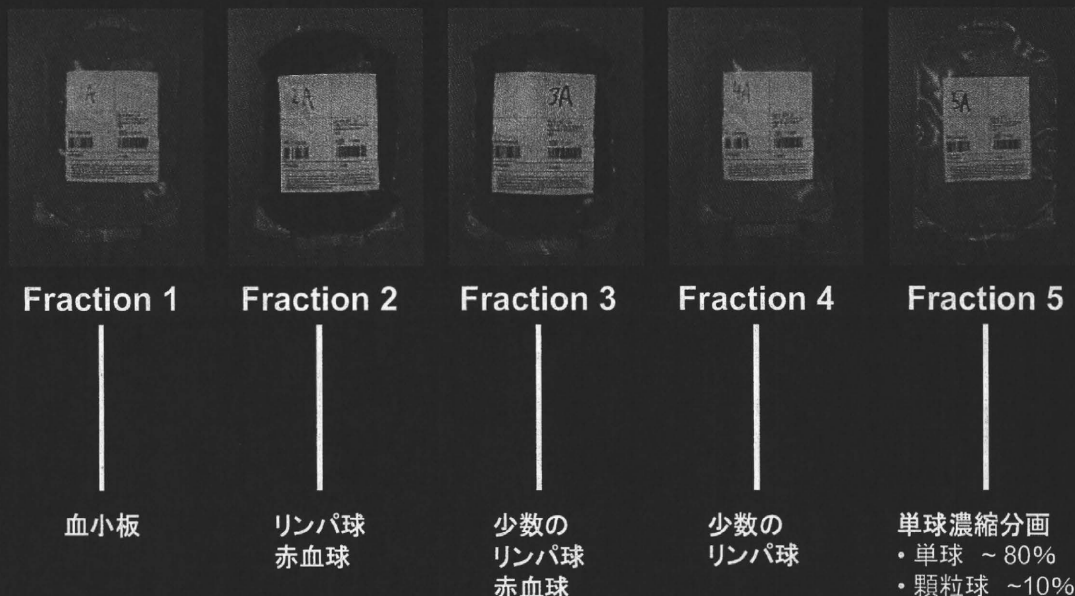
単核球から単球を単離するのに エルトリエーションを行った

GAMBRO ELUTRA®



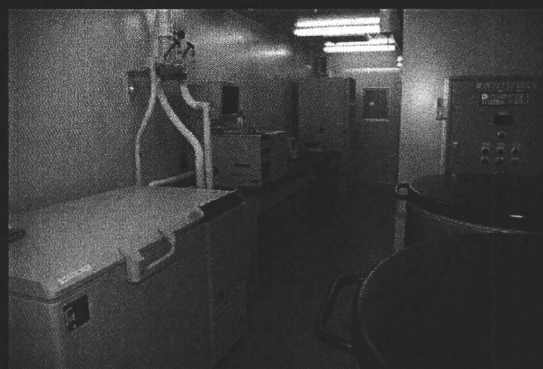
Gambro社資料を改変

エルトリエーションの産物



Gambro社資料を改変

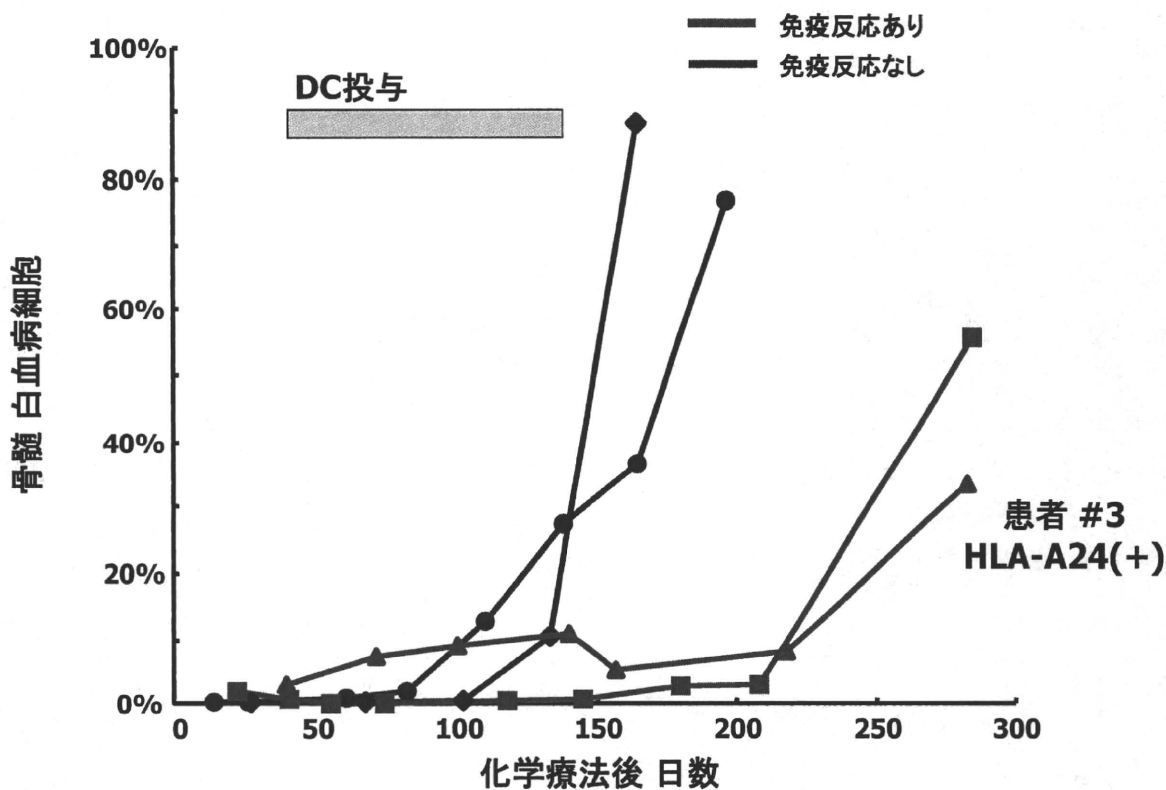
CCMT内で単球を培養しDCを誘導



プロトコール 1 結果

患者	有害事象	免疫反応	
		KLH	白血病細胞
#1 76/F	発熱:G1 局所の発赤:G2	○	X
#2 75/M	発熱:G1 局所の発赤:G2	○	○
#3 70/M	発熱:G2 局所の発赤:G2	○	○
#4 66/M	発熱:G1 局所の発赤:G2	X	X

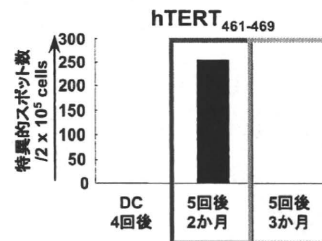
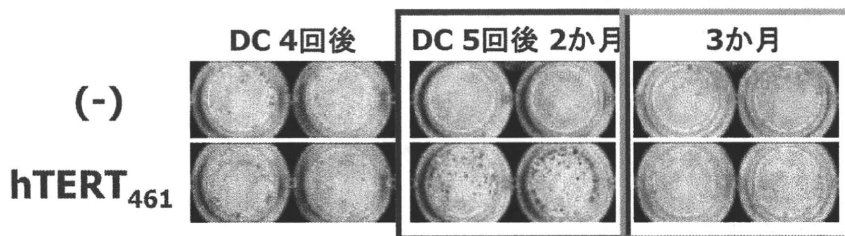
プロトコール1: 臨床経過



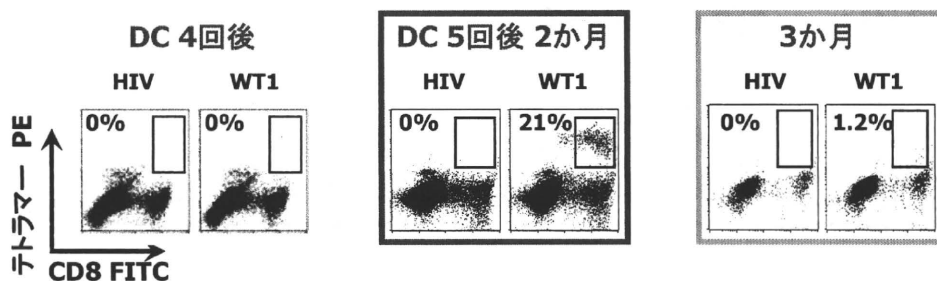
患者#3: 白血球細胞への免疫反応

In vitroで抗原刺激後にアッセイ

IFN- γ ELISPOTアッセイ (HLA-A24拘束性 テロメラーゼ₄₆₁ ペプチド)



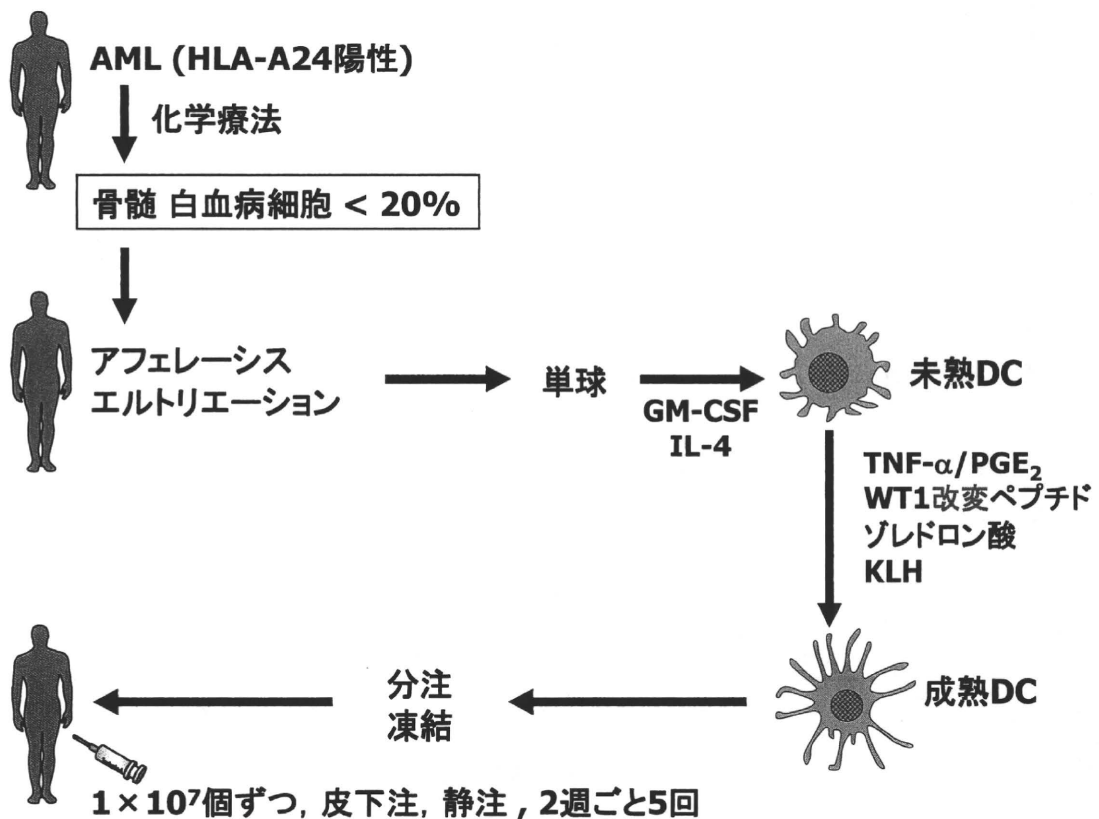
HLA テトラマー染色 (HLA-A24拘束性 WT1₂₃₅ ペプチド)



プロトコール1

- がん免疫療法では、CD8⁺細胞傷害性T細胞の反応を誘導することが重要
- DCワクチンによって、白血病細胞に特異的なCD8 T細胞の反応が誘導された

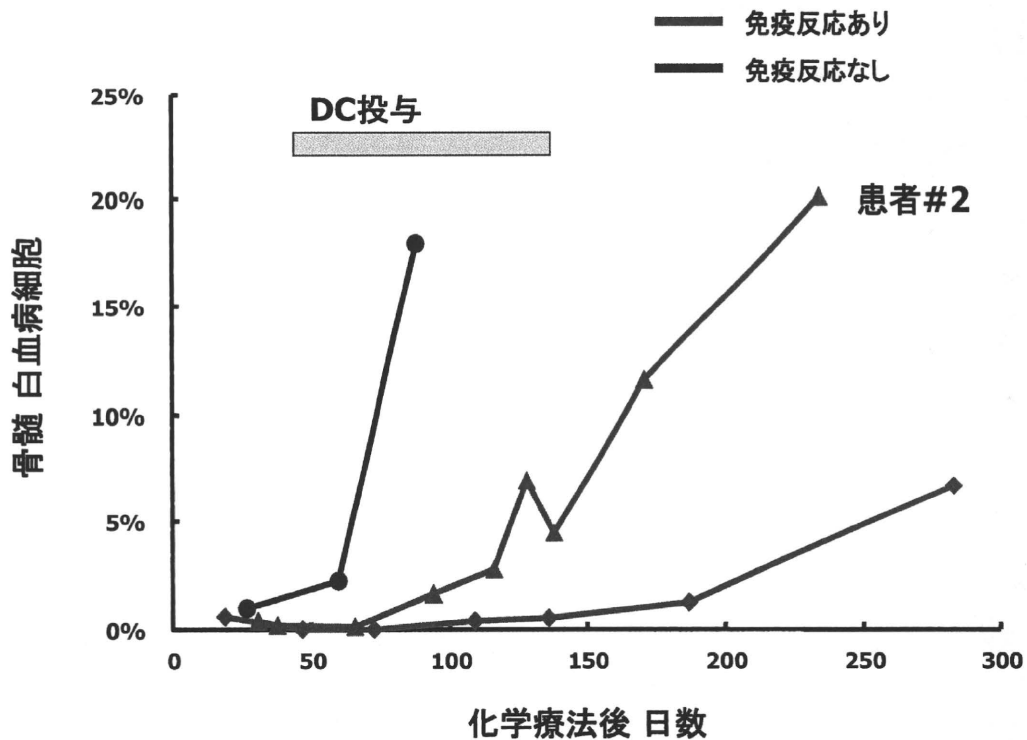
プロトコール2



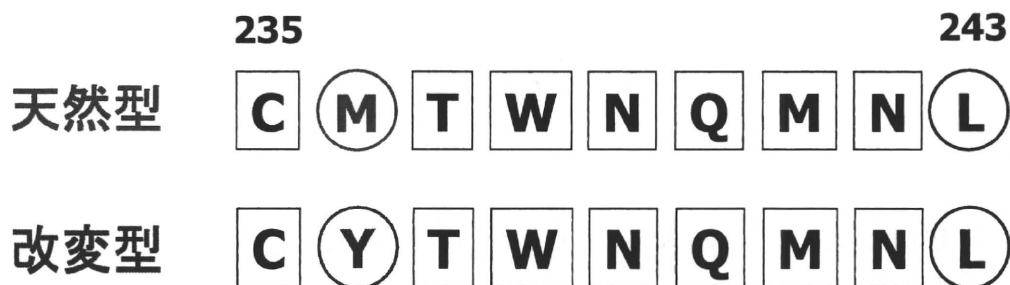
プロトコール2 結果

患者	有害事象	免疫反応	
		KLH	WT1
#1 77/F	局所の反応:G2	X	X
#2 68/F	局所の反応:G2	○	□○
#3 76/M	局所の反応:G2	○	□○

プロトコール2 臨床経過

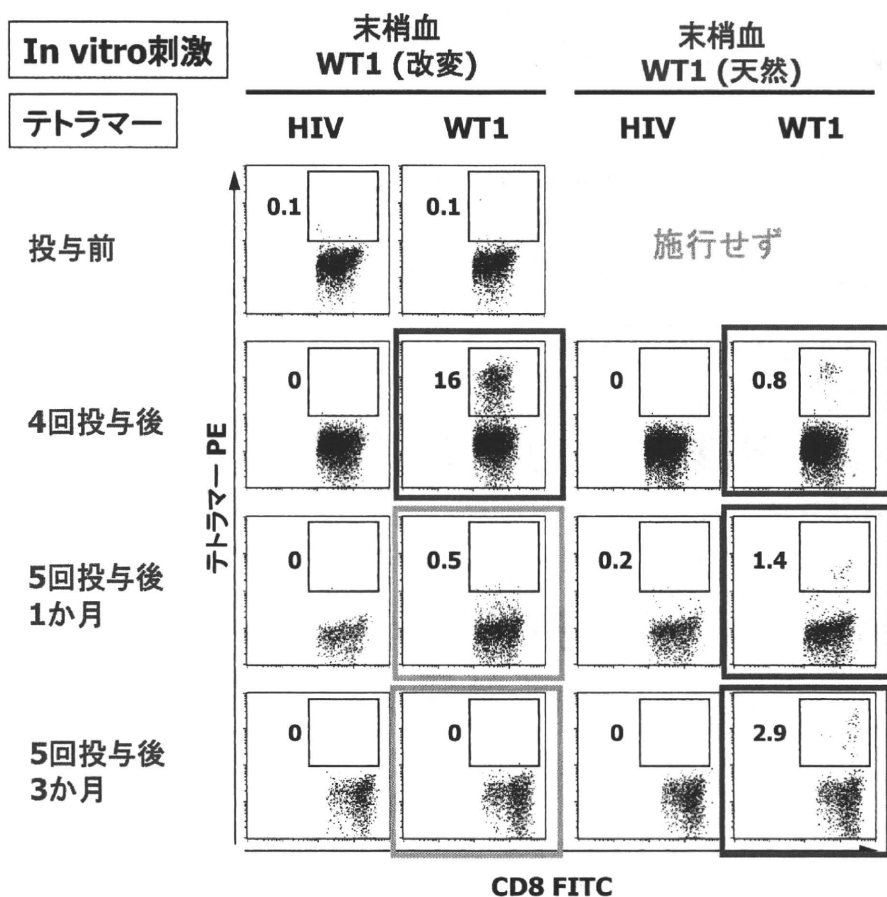


HLA-A24拘束性 WT1 ペプチド 天然型 vs. 改変型

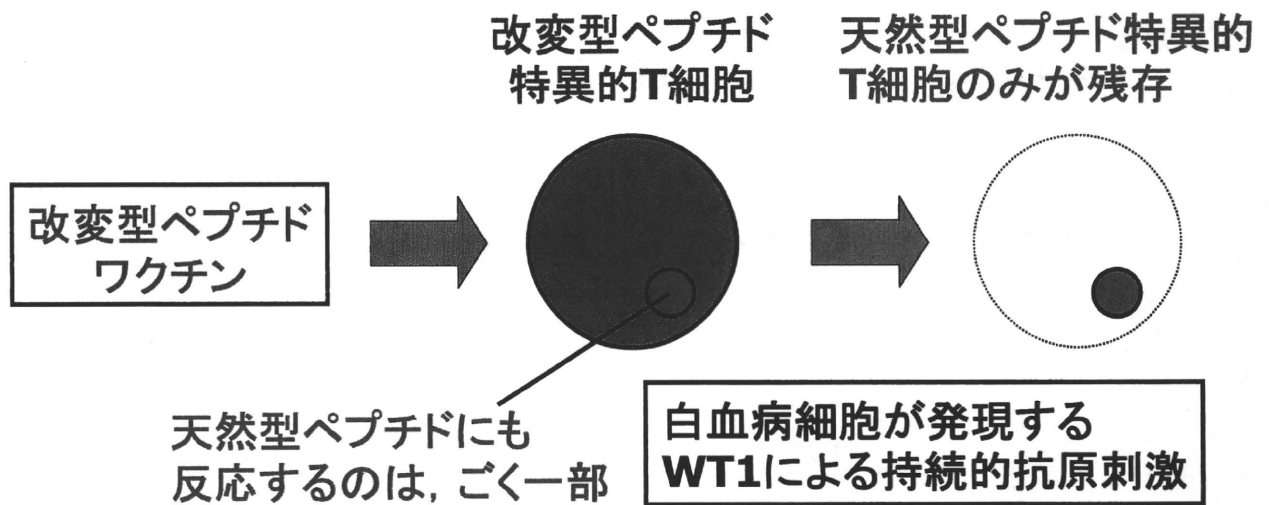


○ HLAアンカー残基

- 白血病細胞は天然型ペプチドを発現
- 改変型ペプチドで誘導されたT細胞は、天然型ペプチドを認識するか？



WT1天然型ペプチド特異的 CD8 T細胞の維持



Br J Haematol *in press*

AMLに対するDC療法

- 高齢者に対し、安全に施行可能
- 7例中4例で白血病細胞に対する免疫反応が誘導され、臨床効果との相関が示唆された
- ワクチンにより誘導された腫瘍特異的な免疫反応は持続期間が短かった
- 腫瘍特異的免疫反応を持続させるようにワクチンを改良することによって、臨床効果が増強されるかもしれない

臨床試験で苦勞したところ

- 申請書類の作成
- 協力施設への“営業”活動
- 患者リクルート
- 関連部署との連携
- 細胞プロセッシング
- 免疫モニタリング
- 症例報告書(CRF)の作成
- 論文の作成

失敗できない

失敗できない

1.

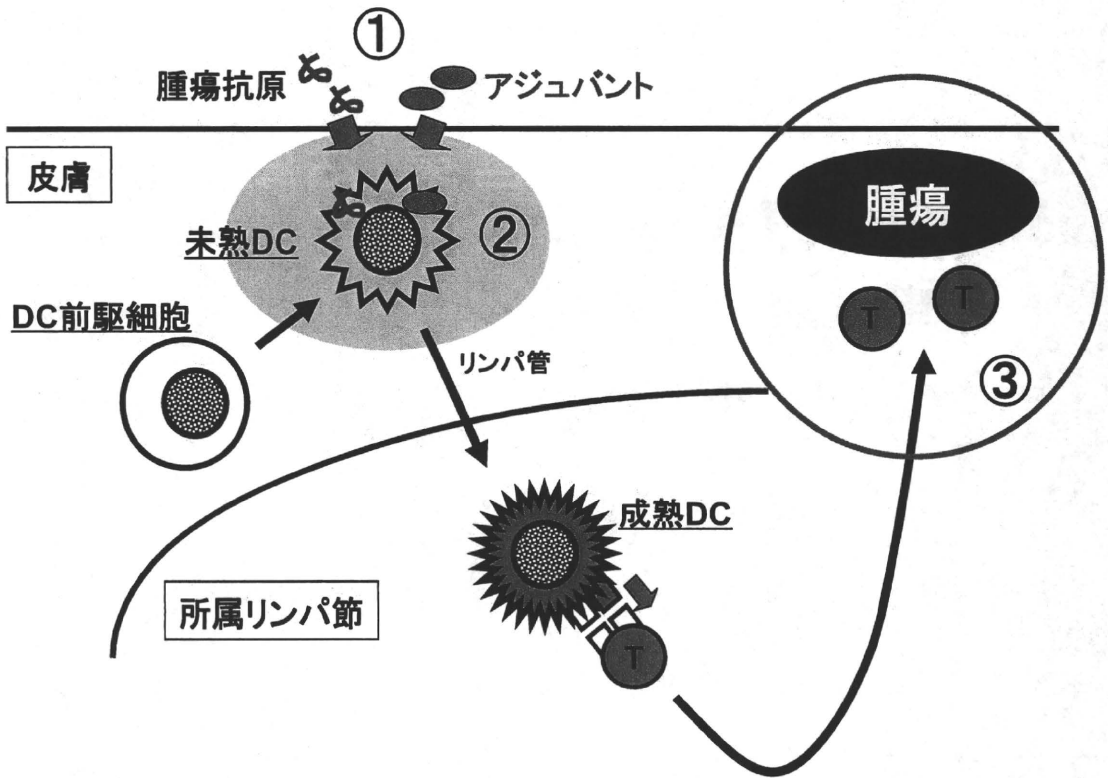
2.

3.

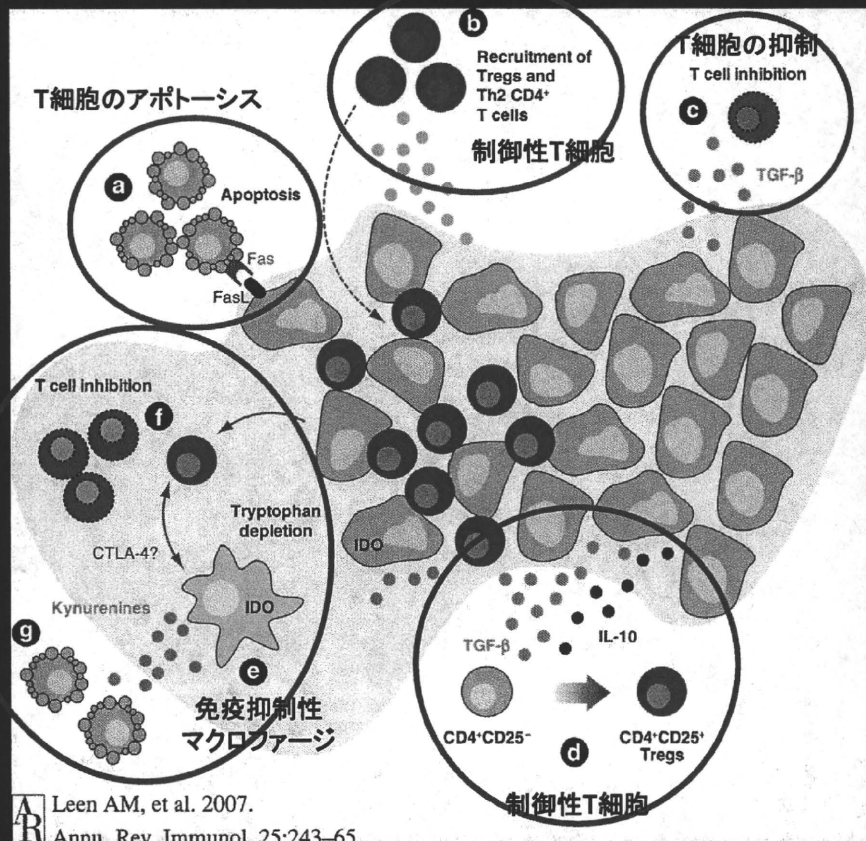
4.

5. がん免疫療法のこれから

がん免疫療法

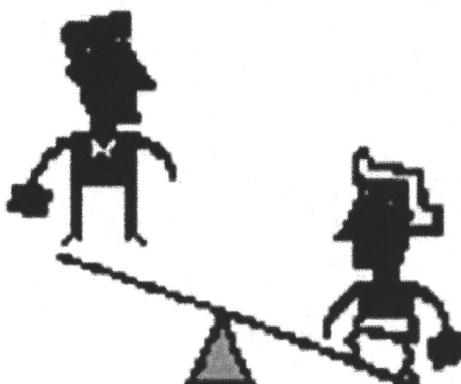


免疫反応を抑制する因子



癌免疫療法のポイント

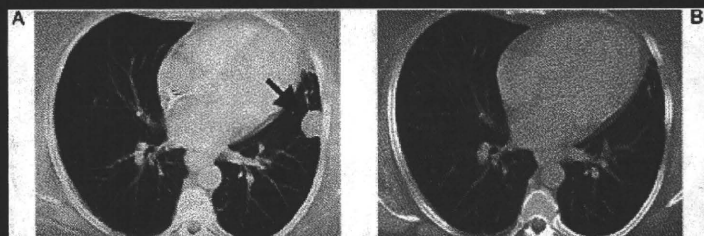
免疫を増強する因子



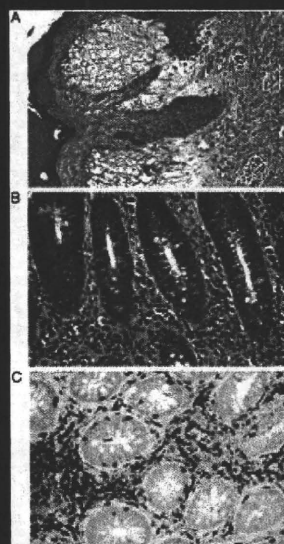
免疫を抑制する因子

免疫抑制因子 (T細胞抑制シグナル) の除去 転移性メラノーマ

- gp100ペプチド + 抗CTLA-4抗体
 - 3/14 (21%)で奏効 (2 CR, 1 PR)
 - 6/14 (43%)でgrade III/IVの自己免疫疾患
 - 皮膚炎、腸炎、肝炎、下垂体炎



肺腫瘍の消失



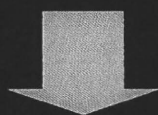
皮膚炎

腸炎

腸炎
(CD3)

ほかの治療法との併用

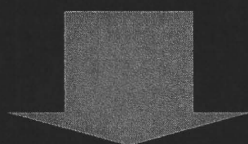
- ・ 化学療法
- ・ 放射線療法
- ・ 手術
- ・ 分子標的療法



- 腫瘍量を減らしてから免疫療法
- 化学療法、放射線療法が免疫反応を増強することがある

がん免疫療法は果たして効くのか？

課題を克服するための多くの科学的試みが進行中



その格闘のあとに、確固としたがん治療として広まるであろう