

固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験

分担研究課題: 液性免疫・細胞性免疫モニタリング

研究分担者 鷗殿平一郎 所属 岡山大学 職名 教授

研究要旨

固形がん患者を対象に、ヒト化抗CCR4モノクローナル抗体(mogamulizumab/KW-0761)の医師主導第Ia/Ib相臨床治験を多施設で実施する。第I相では、各症例につきmogamulizumabの安全性を検討し、制御性T細胞(Treg)の除去(減少)を確認した後に、岡山大学ではCD8,CD4T細胞における免疫応答(細胞性免疫)増強効果を検討する。

A. 研究目的

固形がん患者の抗CCR4抗体投与前後に於ける細胞性免疫機能について解析を行う。

B. 研究方法

既存のがんワクチン投与患者の治療前の末梢血単核球(PBMC)をPMAおよびionomycinにより刺激し、細胞内染色法によりCD8 T細胞におけるサイトカイン(IL-2, TNF α , IFN γ)および免疫疲弊分子(PD-1, Tim-3)を検出し、CD8 T細胞の多機能性評価を行い、免疫治療効果に反映するかどうかを検討した。また、CD4T細胞の機能検出のためのアッセイ条件を検討し、同患者においてサイトカイン産生を検出し、CD8T細胞の多機能性に關するかどうかを解析した。

(倫理面への配慮)岡山大学倫理委員会(審査No.1709)に本研究について提出している。

C. 研究結果

患者CD8 T細胞のPD-1発現とサイトカイン産生は正の相関関係があり、Tim-3発現とサイトカイン産生の低下には中程度の負の相関関係($R^2 > 0.4$, $p < 0.01$)があり、免疫治療効果とも相関する。CD4T細胞のサイトカイン産生は健常者より明らかに高く、CD8T細胞の多機能性と逆相関($p = 0.38$,

$p = 0.05$)する傾向にある。

D. 考察

CD8T細胞のサイトカイン産生とCD4T細胞のサイトカイン産生とは負の相関関係があるため、がん患者ではサイトカイン過剰産生CD4T細胞がCD8T細胞の多機能性低下、免疫疲弊に關与している可能性がある。

E. 結論

本研究における多機能性解析は患者CD8およびCD4T細胞の免疫状態を検出できる手段であると考えられる。この手法により、抗CCR4抗体治療経過の免疫モニタリングを行い、治療効果を評価する。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

(1) Methods in Mol Biol. 2014

(2) Journal of Immunotherapy, 2014, 37(2): 84-92

和文

該当なし

2. 学会発表

- (3) Metformin-induced reversion of immune-exhausted tumor infiltrating CD8+T lymphocytes leads to sustained anti-tumor immunity(
岡山 (高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム) 2014年2月
- (4) Reversion of immune-exhausted tumor infiltrating CD8+T lymphocytes by metformin causes effective anti-tumor immunity
千葉 (日本免疫学会) 2013年12月
- (5) Reversion of immune-exhausted tumor infiltrating CD8+T lymphocytes by metformin causes effective anti-tumor immunity
横浜 (日本癌学会) 2013年10月
- (6) NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) ペプチドワクチンによる抗体・CD4・CD8T細胞免疫応答の誘導
横浜 (日本癌学会) 2013年10月
- (7) 腫瘍局所における免疫疲弊 CD8T細胞の機能回復を介したメトホルミンの抗腫瘍効果
山口 (日本がん免疫学会) 2013年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし