

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|----------|------|
| Toda M., Wang L., Ogura S., Torii M., Kurachi M., Kaki mi K., Nishikawa H., Matsushima K., Shiku H., Kuribaya shi K., Kato T. | UV irradiation of im munized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen speci fic cytotoxic T lymphocyte responses. | Int. J. Ca ncer | 129 | 1126-36 | 2011 |
| Ochi T., Fujiwara H., Okamoto S., An J., Nagai K., Shi rakata T., Mineno J., Kuzushima K., Shiku H., Yasukawa M. | Novel adoptive T-cel l immunotherapy usin g a WT1-specific TCR vector encoding sil encers for endogenou s TCRs shows marked antileukemia reactiv ity and safety. | Blood | 118 | 1495-503 | 2011 |
| Takahara A., Koido S., Ito M., Nagas aki E., Sagawa Y., Iwamoto T., Komit a H., Ochi T., Fuj iwara H., Yasukawa M., Mineno J., Sh iku H., Nishida S., Sugiyama H., Taj iri H., Homma S. | Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene W T1 expression and se nsitizes human pancr eatic cancer cells w ith WT1-specific T-c ell-mediated antitum or immune response. | Cancer Imm unol. Immu nother. | 60 | 1289-97 | 2011 |
| 平野 聡 | 難治性腫瘍の治療成績向上を目指した外科手術を基軸とする集学的治療戦略 | 知のフロンティアー北海道大学の研究者は、いまー | 第3号 | 62-63 | 2014 |
| 平野 聡 | 進行・再発癌に対する新規癌ワクチンCHP-MAGE-A4の臨床応用と特異的免疫反応の解析 | 分子細胞治療フロンティア2015 | 1(1) | 157-162 | 2014 |
| Yoshihiro Murakami | Association of NY-ESO-1 expression with T cell infiltration in the tumor microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma and survival | 北海道医誌 | 88(2-3) | 71-79 | 2013 |
| 平野 聡 | 膵・胆道癌治療の新たな展開 - 非手術療法後のAdjuvant Surgery - | 北海道医誌 | 88(2-3) | 55-57 | 2013 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|-----------|------|
| 平野 聡 | 消化器外科手術アトラス 肝門部胆管癌に対する門脈分岐部切除を伴う肝右葉・尾状葉・胆管切除術 | 消化器外科 | 36(4) | 395-404 | 2013 |
| 平野 聡 | Ⅲ膵臓 6. 腹腔動脈合併尾側膵切除 (DP-CAR) | 手術 臨時増刊号 最新肝胆膵脾手術アトラス | 67(6) | 899-905 | 2013 |
| <u>Shimada H</u> | Is "liquid biopsy" useful for assessing HER2 status in gastric cancer? | J Gastroenterol | 50 (1) | 119-120 | 2015 |
| <u>Shimada H</u> , Nagata M, Cho A, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Nabe Y, Yajima S, Yamamoto H, Sugiyama T, Itami M | Long-term monitoring of serum p53 antibody after neoadjuvant chemotherapy and surgery for esophageal adenocarcinoma: report of a case. | Surg Today | 44 (10) | 1957-1961 | 2014 |
| <u>Shimada H</u> , Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. | Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. | Gastric Cancer | 17 (1) | 26-33 | 2014 |
| Tokita K, Seimiya M, Matsushita K, Tomonaga T, Onodera K, Ohki S, Tanizawa T, Uesato M, <u>Shimada H</u> , Matsubara H, Nakatani Y, Nomura H. | Clathrin heavy chain is a useful immunohistochemical marker for esophageal squamous intraepithelial neoplasia. | Esophagus | 10 (4) | 193-198 | 2013 |
| Mohri Y, Miki C, Kobayashi M, Okita Y, Inoue M, Uchida K, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. | Correlation between preoperative systemic inflammation and postoperative infection in patients with gastrointestinal cancer: a multicenter study. | Surg Today | 44(5) | 859-867 | 2014 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|-----------|------|
| Tanaka K, Toiyama Y, Okugawa Y, Okigami M, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. | In vivo optical imaging of cancer metastasis using multiphoton microscopy: a short review. | Am J Transl Res | 6(3) | 179-183 | 2014 |
| Okita Y, Mohri Y, Kobayashi M, Araki T, Tanaka K, Inoue Y, Uchida K, Yamakado K, Takeda K, Kusunoki M. | Factors influencing the outcome of image-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscess after gastrointestinal surgery. | Surg Today | 43(10) | 1095-1102 | 2013 |
| Tanaka K, Toiyama Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. | Intravital imaging of gastrointestinal diseases in preclinical models using two-photon laser scanning microscopy. | Surg Today | 43(2) | 123-129 | 2013 |
| Tanaka K, Okigami M, Toiyama Y, Morimoto Y, Matsushita K, Kawamura M, Hashimoto K, Saigusa S, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. | In vivo real-time imaging of chemotherapy response on the liver metastatic tumor microenvironment using multiphoton microscopy. | Oncol Rep | 28(5) | 1822-1830 | 2012 |
| Saigusa S, Mohri Y, Ohi M, Toiyama Y, Ishino Y, Okugawa Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. | Podoplanin and SOX2 expression in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemo-radiotherapy. | Oncol Rep | 26(5) | 1069-1074 | 2011 |
| Okugawa Y, Mohri Y, Toiyama Y, Yoko T, Ohi M, Tanaka K, Uchida K, Shiraishi T, Kusunoki M. | Multiple solitary leiomyomas in the esophagus: report of a case. | Surg Today | 41(4) | 563-567 | 2011 |

| | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|------------|------|
| Ohue Y, Wada H, et al. | Antibody response to cancer/testis (CT) antigens: A prognostic marker in cancer patients | OncoImmunology | 3 | 11 | 2014 |
| Wada H, et al. | Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. | J Immunother. | 37 | 84 | 2014 |
| Mizote Y, Wada H, et al. | Production of NY-ESO-1 peptide/ DRB1*08:03 tetramers and ex vivo detection of CD4 T-cell responses in vaccinated cancer patients. | Vaccine | 32 | 957 | 2014 |
| Fujiwara S., Doki Y. et al. | NY-ESO-1 antibody as a novel tumour marker of gastric cancer. | Br J Cancer | 108(5) | 1119-25 | 2013 |
| Tsujinaka T. Doki Y, et al. | Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial | Lancet | 382(9898) | 1105-12 | 2013 |
| Ogino T. Doki Y, et al. | Increased Th17-Inducing Activity of CD14(+) CD163(low) Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients With Crohn's Disease. | Gastroenterology | 145(6) | 1380-91380 | 2013 |
| 和田尚, 土岐祐一郎 | “特集 治療効果の判定基準と臨床試験のendpoint RECISTとirResponse Criteria 4) Mogamulizumabの効果判定” | 腫瘍内科 | 12(4) | 394-400 | 2013 |

| | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|------|
| Kawata J., Doki Y., et.al.. | Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. | Int J Cancer | 130 | 584-92 | 2012 |
| Fujiwara S., Doki Y., et.al.. | Clinical trial of the intratumoral administration of labeled DC combined with systemic chemotherapy for esophageal cancer. | J Immunother | 35 | 513-521 | 2012 |
| Sugimura K., Doki Y., et.al.. | "Let-7 expression is significant determinant of response to chemotherapy through the regulation of IL-6/STAT3 pathway in esophageal squamous cell carcinoma." | Clin Cancer Res | 18 | 5144-5153 | 2012 |
| Hamano R., Doki Y. et.al.. | High expression of Lin28 is associated with tumour aggressiveness and poor prognosis of patients in oesophagus cancer. | Br J Cancer | 106 | 1415-1423 | 2012 |
| Hiura Y., Doki Y., et.al.. | Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. | Cancer | 118(19) : | 4785-4794 | 2012 |
| Yasuda T., Doki Y., et.al.. | Ten cases of gastrotracheobronchial fistula: A serious complication after esophagectomy and reconstruction using posterior mediastinal gastric tube. | Dis Esophagus. | 25(8) : | 687-693 | 2012 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------|-----------|---------------------------|
| Wada H., Doki Y., et.al.. | A phase I study of vaccination with NY-ESO-1 peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. | Int J Cancer | 129 | 2836-2846 | 2011 |
| Yamasaki M., Doki Y. et.al.. | Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: comparative analysis of open and hand-assisted laparoscopic abdominal lymphadenectomy with gastric conduit reconstruction. | J Surg Oncol | 104 | 623-628 | 2011 |
| Miyata H., Doki Y. et.al.. | Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas. | Ann Surg Oncol | 18 | 3353-3361 | 2011 |
| Yamasaki M., Doki Y. et.al. | Role of multidrug resistance protein 2 (MRP2) in chemoresistance and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. | Br J Cancer | 104 | 707-713 | 2011 |
| Takiguchi N, Takahashi M, Ikeda M, Inagawa S, Ueda S, Nobuoka T, Ota M, Iwasaki Y, Uchida N, Kodera Y, Nakada K. | Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. | Gastric Cancer | | | 2014[Epub ahead of print] |
| Gunji S, Ueda S, Yoshida M, Kanai M, Terajima H, Takabayashi A | Effects of rikkunshito, a kampo medicine, on quality of life after proximal gastrectomy | J Surg Res | 185(2) | 575-580 | 2013 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------|---------|------|
| Oishi M, Ueda S, Honjo S, Koshiyama H, Yuba Y, Takabayashi A | Adrenal Cavernous Hemangioma with Subclinical Cushing's Syndrome: Report of a Case | Surgery Today | 42(10) | 973-977 | 2012 |
| Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, Tsuji A, Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y | Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage I-V gastric cancer | Gastric Cancer | 15(1) | 61-69 | 2012 |
| Matsuyama M, Ishii H, Furuse J, Ohkawa S, Maguchi H, Mizuno N, Yamaguchi T, Ioka T, Ajiki T, Ikeda M, Hakamada K, Yamamoto M, Yamaue H, Eguchi K, Ichikawa W, Miyazaki M., Ohashi Y, Sasaki Y | Phase II trial of combination therapy of gemcitabine plus anti-angiogenic vaccination of elpamotide in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer | Invest New Drugs | | | |
| Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y, | Committee of Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy | Cancer Science | 105(7) | 942-31 | 2014 |
| Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, Yamaue H | Identification of an HLA-A2-Restricted Epitope Peptide Derived from Hypoxia-Inducible Protein 2 (HIG2) | PLoS One | 9(1) | e85267 | 2014 |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|---------|------|
| Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Ueda K, Hayata K, Yasuoka H, Yamaue H | Prognostic significance of IL-17 mRNA expression in peritoneal lavage in gastric cancer patients who underwent curative resection | Oncol Rep | 31 | 605-12 | 2014 |
| Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Yamaue H | Clinical benefits of thoracoscopic esophagectomy in the prone position for esophageal cancer | Surg Today | 44(9) | 1708-15 | 2014 |
| Iwamoto H, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Miyazawa M, Iida T, Nakamura M, Nakamori M, Iwahashi M, Yamaue H | Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs | Int J Cancer | 134(2) | 332-41 | 2014 |
| Nakamura M, Iwahashi M, Nakamori M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Kato T, Yamaue H | A new prognostic score for the survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma | Surg Today | 44 | 875-83 | 2014 |
| Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Yamaue H | Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients | Surg Today | 44 | 839-47 | 2014 |
| 谷眞至, 山上裕機 | ペプチドワクチンを用いた膵癌治療 見直される膵癌診療の新展開治療における新展開一切除不能例への治療戦略 | 臨床外科 | 69(1) | 64-9 | 2014 |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| Ito S, Nagata Y, Susumu S, Yoneda A, Matsuo M, Yui K, Udono H, Eguchi S, Kanematsu T. | Phenotypic analysis of monocyte-derived dendritic cells loaded with tumor antigen with heat-shock cognate protein-70. | Anticancer Res. | Nov 32(11) | 4897-4904 | 2012 |
| Yoneda A, Ito S, Susumu S, Matsuo M, Taniguchi K, Tajima Y, Eguchi S, Kanematsu T, Nagata Y. | Immunological milieu in the peritoneal cavity at laparotomy for gastric cancer. | World J Gastroenterol. | Apr 7;18(13) | 1470-1478 | 2012 |
| Yoneda A, Taniguchi K, Torashima Y, Susumu S, Kanetaka K, Kuroki T, Eguchi S. | The detection of gastric cancer cells in intraoperative peritoneal lavage using the reverse transcription--loop-mediated isothermal amplification method. | J Surg Res. | 187(1) | e1-6. | 2014 Mar |
| 五島 直樹 | Enhanced expression of retinoic acid receptor alpha (RARA) induces epithelial-to-mesenchymal transition and disruption of mammary acinar structures. | Mol Oncol. | 9 | 355-364 | 2015 |
| 五島 直樹 | MiR-133 Promotes Cardiac Reprogramming by Directly Repressing Snail and Silencing Fibroblast Signatures. | EMBO J. | 33(14) | 1565-1581 | 2014 |
| 五島 直樹 | Ubiquitin-proteasome system controls cilogenesis at the initial step of axoneme extension. | Nature communications | 5 Article number:5081 | doi:10.1038/ncomms6081 | 2014 |
| 五島 直樹 | The homeobox gene DLX4 promotes generation of human induced pluripotent stem cells. | Scientific Reports | Dec 4;4:7283. | doi: 10.1038/srep07283. | 2014 |

| | | | | | |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------|------|
| 五島 直樹 | Detection of tumor-associated antigens in culture supernatants using autoantibodies in sera from patients with bladder cancer. | Biomedical Research (Tokyo) | 35 (1) | 25-35 | 2014 |
| 五島 直樹 | Development of a protein array for autoantibody profiling of blood. | Synthesiology | 7(3) | 149-157 | 2014 |
| 五島 直樹 | Non-canonical NOTCH signaling limits self-renewal of human epithelial and iPS cells through ROCK activation. | Mol Cell Biol. | 33 (22) | 4434 - 4447 | 2013 |
| 五島 直樹 | An Efficient Non-viral Method to Generate Integration-Free Human iPS Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells. | Stem Cells | 31(3) | 458-66 | 2013 |
| 五島 直樹 | An active C-terminal truncated form of Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase phosphatase-N (CaMKP-N/PPM1E). | BioMed Research International | Article ID 134813 | doi:10.1155/2013/134813. | 2013 |
| 五島 直樹 | Integrated View of the Human Chromosome X-centric Proteome Project. | J. Proteome Res. | 12 | 58- 61 | 2013 |
| 五島 直樹 | Specificity of botulinum protease for human VAMP family proteins. | Microbiol Immunol. | 56(4) | 245-53 | 2012 |
| 五島 直樹 | Cancer-testis antigen BORIS is a novel prognostic marker for patients with esophageal cancer. | Cancer Sci | 103(9) | 1617-24 | 2012 |

| | | | | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|------|
| 五島 直樹 | Alternative 3' -end processing of long noncoding RNA initiates construction of nuclear paraspeckles. | EMBO J. | 31 | 4020 - 4034 | 2012 |
| 五島 直樹 | Expression screening of 17q12-21 amplicon reveals GRB7 as an ERBB2-dependent oncogene. | FEBS Letters | 586(12) | 1708-14 | 2012 |
| 五島 直樹 | CAXII Is a Sero-Diagnostic Marker for Lung Cancer | PLoS ONE | 7 (3) | e33952 | 2012 |
| 五島 直樹 | LRPPRC/SLIRP suppresses PNPase-mediated mRNA decay and promotes polyadenylation in human mitochondria. | Nucleic Acids Res. | 40(16) | 8033-47 | 2012 |
| 五島 直樹 | HGPD: Human Gene and Protein Database, 2012 update. | Nucleic Acids Research | 40(D1) | D924- D929 | 2012 |
| 五島 直樹 | Cathepsin L is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors. | Int J Oncol. | 39(5) | 1109-15 | 2011 |
| 五島 直樹 | Nuclear Chk1 prevents premature mitotic entry. | J. Cell Sci. | 124 | 2113-2119 | 2011 |
| 五島 直樹 | Statistical analysis of features associated with protein expression/solubility in an in vivo Escherichia coli expression system and a wheat germ cell-free expression system. | Journal of Biochemistry | 150, (1) | 73-81 | 2011 |
| 五島 直樹 | Efficient protein transduction method using cationic peptides and lipids. | J BIOMED BIOTECHNOL | Article ID 872065 | doi:10.1155/2011/872065 | 2011 |

| | | | | | |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------|---------|------|
| 五島 直樹 | Promotion of Direct Reprogramming by Maternal Transcription Factor Glis1. | Nature | 474 | 225-229 | 2011 |
| 五島 直樹 | Development and evaluation of data-driven designed tags (DDTs) for controlling protein solubility. | New Biotechnology | 28 (3) | 225-231 | 2011 |

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

複合的がん免疫療法

珠玖 洋

三重大学大学院医学系研究科
がんワクチン治療学/遺伝子・免疫細胞治療学

原田 直純

三重大学大学院医学系研究科
がんワクチン治療学

池田 裕明

三重大学大学院医学系研究科
遺伝子・免疫細胞治療学

はじめに

1950年代後半のバーネット、トーマスらによる「がんの免疫監視機構」のコンセプトの提示以来、約半世紀を経てようやく免疫学的手法によるがんの治療が医療の現場に持ち込まれようとしている。特異的がん免疫療法では、T細胞による免疫特異性、記憶、細胞破壊能力の利用が重要である。がんに対する特異的免疫療法は一般的に、能動的免疫による治療法、いわゆるがんワクチン療法と、受動的免疫による治療法である抗体療法や細胞移入療法に分けられる。昨年のFDAによるDendron社の最前線が人に対する初めてのがんワクチン製剤の承認を始め、いよいよ本格的な臨床応用の夜明けに我々は直面している。

一方、担がん宿主における抗腫瘍免疫応答の抑制は腫瘍免疫学の黎明期よりすでに認識されていた現象であり、その細胞生物学的・分子生物学的実態が次第に明らかになりつつある。腫瘍細胞は自己抗原の塊でもあり、いわゆる腫瘍抗原はその大部分が変異を持たない自己抗原そのものであることが明らかとなってきた¹⁾。したがって、腫瘍抗原に対する免疫応答は免疫系が本来備えている中枢性/末梢性のトレランスにより大きな制限がかかっている。中枢性トレランス機構により、自己抗原である腫瘍抗原に対するT細胞の内、高親和性TCRを持つものが淘汰され、成人の体内では中～低親和性TCRを持つものがほとんどである。さらに、腫瘍由来自己抗原は、末梢性トレランスを司るCD4⁺Foxp3⁺制御性T細胞(Treg)を誘導する²⁾。がん患者における腫瘍内のTreg浸潤と患者の予後不良との相関が各種のがんで示されている³⁻⁵⁾。

加えて、腫瘍にはより積極的に免疫機能を抑制するメカニズムが備わっている。腫瘍やその間質細胞が産生するIL-10, TGF- β , VEGF, IL-13等はTreg・骨髄系抑制細胞(MDSC)・寛容性樹状細胞といった免疫抑制/寛容を促す細胞群を誘導し腫瘍局所に誘因することが明らかとなった。また、腫瘍局所で産生/発現されるIL-10, TGF- β , VEGF, PGE₂,

PD-L1 等の分子は直接抗原提示細胞や抗腫瘍性エフェクターT 細胞に働き、エフェクターT 細胞のアナジーを誘導し、腫瘍内免疫環境を Th2 主体とし、抗腫瘍免疫応答を負に制御していると考えられる⁶⁻⁹⁾。

以上のような担癌生体および腫瘍局所の免疫抑制機序が明らかになるにつれ、腫瘍ワクチンや細胞療法による腫瘍破壊性を期待しての CD8+T 細胞の誘導/移入のみならず、様々な免疫抑制機序の阻害法を組み合わせ複合的がん免疫療法を構築する重要性が強く認識されつつある (図 1)。

本稿ではまず、がんワクチンと細胞療法について触れ、次いで免疫抑制の開発の重要性につき、最近の免疫抑制に関わる分子に対する抗体療法の開発を中心に述べる。

複合的がん免疫療法

1.がんワクチン

様々な治療的がんワクチンが開発されつつある。第 II ~ III 相臨床試験の段階にあるものも少なくなく、一部の国では薬剤として承認され始めた。表 1 にその代表的なものを示す。

1990 年代始めの Boon らの仕事に始まる、CD8+T 細胞が認識するがん抗原の同定が進み、がん抗原を用いたがんワクチン療法の開発が続けられている。ワクチンに用いる抗原として、8~15 個のアミノ酸から成り立つ抗原ペプチド、それら抗原ペプチドを多数含む抗原蛋白質、支配遺伝子 DNA や mRNA 等が試みられている。

ペプチドはその製造が比較的安価・容易であることもあり、同定された CD8+T 細胞認識抗原ペプチドを用いた臨床試験がこれまでに国内外において数多くなされてきた。しかしながら Rosenberg らはワクチンの進行癌に対する単独使用ではその効果を RECIST 基準で評価すると期待されたものより限定的であることを報告した (440 例中有効率 2.6%)¹⁰⁾。このことはペプチドワクチンの可能性を単純に否定するものではないが、上に述べたがん抗原に対する免疫応答制限の機序や担癌生体における免疫抑制機構を考慮すると、CD8+T 細胞の抗原エピープの単純な投与だけでは高親和性の T 細胞を誘導し免疫抑制機構を打開するには不十分である可能性が示唆される。現在開発が進んだ段階にあるがんワクチン製剤の多くが表 1 に示すごとくクルードな腫瘍細胞由来物や腫瘍抗原タンパク質を用いたものであることも偶然ではないかも知れない。腫瘍細胞由来物や腫瘍抗原タンパク質は多くの抗原エピープを含むと共に CD4+T 細胞等の活性化も見込まれる利点がある。今後のワクチン開発にはより有効なアジュバントや他の免疫療法との複合が重要と考えられる。

2.細胞移入療法

抗原特異的な T 細胞の移入療法が有効ながん免疫療法として期待されている。これは末梢血やがん浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocytes: TIL)をソースとして、腫瘍抗原ペプチドや腫瘍細胞等により ex vivo で刺激し、腫瘍特異的な T 細胞を大量調整し輸注する方法である。

米国の Rosenberg らのグループは、化学療法剤や放射線により担癌宿主に前処置を施すことにより、がん患者中の Treg が抑制されると共に、移入されたリンパ球がいわゆるホメ

オスタティック拡大により活性化され、また腫瘍破壊に伴う toll-like receptor 刺激物質により自然免疫系が活性化されると考えている。実際、化学療法剤にて前処置をした患者に TIL を用いた細胞移入療法を行い、50%近くの患者に有効性を認めたと報告した¹¹⁾。さらに前処置として放射線照射を加えることにより、RECIST 基準で 72~52%という驚異的な有効率を報告している¹²⁾。

現在、十分な腫瘍特異的 T 細胞を誘導可能な患者が限られていることや、長期培養した T 細胞は移入後に in vivo における生存が困難である事等が克服すべき問題点と考えられている。これらの問題点の克服法の一つとして、がん抗原特異的キラー T 細胞クローンから得られた TCR 遺伝子を患者末梢血より得られた CD8+T 細胞に導入し、人為的に大量のがん特異的 CD8+T 細胞を短期間の培養で作製し輸注するアプローチが新たに検討されている (図 2)。がん抗原 MART-1 特異的な TCR をレトロウイルスにより遺伝子導入したリンパ球を用いた悪性黒色腫患者に対する臨床試験の結果が 2006 年に報告された¹³⁾。この試験では 17 例中 2 例において移入細胞の生体内長期維持と腫瘍縮小効果が報告されている。最近、高親和性 TCR を用いることにより有効率を上げる試み (19~30%) が報告されたが¹⁴⁾、同時に、メラノサイト分化抗原 (MART-1, gp100) を標的とした彼らの治療法では正常メラノサイトの破壊に伴う皮膚、眼、内耳の障害も観察されている¹⁵⁾。このことは、T 細胞移入療法がトランスや免疫抑制の問題を打開し得るという希望と、それゆえの副作用への慎重な配慮の重要性を示している。移入 T 細胞の抗原特異性、活性化、生存性を向上させる為の遺伝的改変の試みとして、TCR の代わりにがん細胞表面抗原に対する抗体と T 細胞レセプターの融合分子を遺伝子導入するいわゆる Tbody (CAR) 技術や、T 細胞の共刺激分子の導入等が試みられている^{16, 17)}。

3.抗体等による免疫抑制の解除

前述の如く、腫瘍局所を中心とした担癌宿主に於ける、多様な免疫抑制に関わる細胞、分子群が明らかになりつつあり、また、それらの免疫抑制機構も漸次解明されつつある。報告されている多彩な抑制分子のうち、何が中心的な役割を果たしているか等については、未だ明らかにされていない。抑制分子及びその機構は、各々単一で作動しているとは考え難く、報告された多くの分子群及び細胞群が相互に働きあって、免疫抑制の特異性、広がり、強さ、性格等を決めていることは想像に難くない。多くの分子群や細胞群を標的とした、免疫抑制の解除法の開発が進行しつつある。その中で、最近メラノーマに対する承認が FDA で得られた抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab を中心に、開発が進んでいる抗体等によるアプローチを中心に述べる。

3.1.CTLA-4

抗腫瘍免疫において重要な役割を担う T 細胞は、その T 細胞受容体 (T cell receptor, TCR) を介し、複合体として提示されるエピトープペプチドを認識する。この TCR-MHC 間の反応と共に、T 細胞表面に存在する CD28 と呼ばれる蛋白質が抗原提示細胞上の CD80/CD86 分子と結合することで共刺激 (co-stimulatory) シグナルが成立し、それによって初めて T

細胞は抗原特異的に活性化される (図 2)。CD28 と類似の構造を有する受容体蛋白質として CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, 別名 CD152) が知られている (図 3)。CTLA-4 は活性化した CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞や CD4⁺ ヘルパー T 細胞に発現し、CD28 と同じく CD80/CD86 分子に結合し、T 細胞内に抑制性のシグナルを入力する¹⁸⁾。これにより CTLA-4 は、細胞傷害性 T 細胞やヘルパー T 細胞に対する抗原特異的免疫寛容の誘導や IL-2 産生の遮断等を招き、強力な免疫抑制因子として機能する¹⁹⁻²²⁾。CTLA-4 は制御性 T 細胞にも発現し、抗原提示細胞の活性を抑制する作用があると考えられている²³⁾。CTLA-4 の働きを阻害し、CD28-CD80/CD86 間の共刺激シグナルを確保して特異的 T 細胞の活性化を増強するべく、CTLA-4 に対する阻害抗体が開発され、1996 年にマウスモデルにおいて、その著明な抗腫瘍効果が報告された²⁴⁾。その後、抗 CTLA-4 抗体の臨床評価が主にメラノーマ患者等を対象に精力的に推進され^{25,26)}、最近、メラノーマ特異的抗原 gp100 に由来するペプチドワクチンと抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab の併用療法についての第 3 相試験の結果が公表された²⁷⁾。手術不能のステージ III または IV の転移性メラノーマ患者 676 人を対象に行われたこの試験では、全生存期間中央値が Ipilimumab 単独投与グループで 10.1 ヶ月、gp100 ワクチン単独投与グループで 6.4 ヶ月、併用グループで 10.0 ヶ月と、gp100 ワクチンとの併用効果は見いだせなかったものの、Ipilimumab 自体の生存期間延長効果が実証された。安全性としては、グレード 3 または 4 の免疫関連副作用が全体の 10 から 15% に発現したが、多くは皮膚 (掻痒、発疹など) または消化管 (下痢、大腸炎など) に認められた。2% (14 人) に治験薬関連死が認められ、その半数は免疫関連副作用によるものであった。このように副作用については一部に重篤なものが生じ得るものの、多くは回復可能であった。こうして臨床において生存期間延長効果と安全性が確認された抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab は、長らく有用な新薬が登場していないメラノーマ患者に対する新しい治療選択肢として期待されると共に、がん免疫療法、特に免疫抑制因子に対する阻害剤の意義を初めて立証した画期的な例として大きな注目を集めている。

3.2.PD-1

T 細胞の細胞死誘導時に発現が増強する免疫抑制性の膜貫通型蛋白質として PD-1 (Programmed cell death 1, 別名 CD279) が知られている²⁸⁻³⁰⁾。PD-1 に対するリガンドは CD80/CD86 と構造的に類似の PD-L1 (B7-H1 または CD274) および PD-L2 (B7-DC または CD273) が知られている。PD-L1 の発現は活性化樹状細胞や活性化マクロファージ、TCR や B 細胞受容体 (B cell receptor, BCR) 刺激を受けた T 細胞や B 細胞の他、幅広く上皮系細胞や内皮系細胞、ならびに多くの腫瘍細胞に認められる³¹⁻³⁶⁾。PD-L2 は活性化樹状細胞や活性化マクロファージ、および一部の腫瘍に発現する^{37,38)}。PD-1 と PD-L1 との結合によって PD-1 の細胞内領域に存在する ITIM (Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) と ITSM (Immunoreceptor tyrosine-based switch motif) のリン酸化が生じ、PI3K の脱リン酸化と活性低下を招き³⁹⁻⁴¹⁾、PI3K の下流で T 細胞の活性化や増殖・生存を司る Akt キナーゼ経路が不活性化される⁴¹⁾。また、PD-1 のシグナルは CD3 ζ や

Zap70, PKC θ のリン酸化抑制を介して TCR シグナルを直接阻害することも報告されている⁴⁰⁾。こうして PD-1 は T 細胞の増殖と生存を負に制御する因子として確立されており、CTLA-4 の場合と同様に、PD-1 の働きを止めることで T 細胞活性化を回復して抗腫瘍免疫を増強する効果が期待できる。メダレックス社が完全ヒト型抗 PD-1 抗体 ONO-4538/MDX-1106 を開発し、がんや C 型肝炎の患者を対象にその臨床試験を遂行している⁴²⁾。進行性転移性メラノーマ、大腸がん、去勢抵抗性前立腺がん、非小細胞性肺がん、腎細胞がんの患者 39 人を対象に行われた第 1 相試験の結果が最近報告され、重篤な副作用は 1 名（炎症性大腸炎）のみに認められたのみで忍容性は良好であった。腫瘍反応としては腎細胞がん患者で完全寛解（CR）が 1 例、腎細胞がん患者とメラノーマ患者で部分寛解（PR）が計 2 例で認められたほか、原発巣の明確な縮小がメラノーマと非小細胞性肺がんの患者で 1 例ずつ観察されるなど、有効性が期待される結果となっている。この他に、PD-1 を標的とする阻害薬として米国 Amplimmune 社が PD-L2-Fc 融合蛋白質を開発している。

両抗体は、マウスモデルでの結果ではあるがそれぞれの併用療法で相乗的に抗腫瘍免疫を増強できることが報告されており⁴³⁾、両抗体の実用化により治療の幅も広がることが予想される。CTLA-4 や PD-1 に対する抗体に代わる低分子阻害薬の創出も、より安価な治療薬の提供という点で意義が大きいであろう。

3.3 その他の標的分子

CTLA-4 や PD-1 以外の細胞膜上の免疫抑制因子として BTLA(CD272)や CD160 が知られており^{44,45)}、これらに対する阻害物質も免疫抑制を解除し抗腫瘍免疫を増強する効果が期待される。加えて LAG3 (CD223) と呼ばれる、また別の免疫抑制機構を示す膜蛋白質も存在する。LAG3 は制御性 T 細胞や活性化 T 細胞、ナチュラルキラー (natural killer, NK) 細胞に発現する蛋白質で、CD4 分子に類似した構造を有し、CD4 よりも高親和性で MHC クラス II に結合することで T 細胞の活性化や増殖を負に制御している⁴⁶⁾。この LAG3 も免疫抑制解除を狙う抗体医薬等の標的となり得ると考えられる。以上のような細胞膜性の免疫抑制因子は今後も発見が続く可能性があり、抗体医薬や低分子医薬の標的として一種の鉱脈を形成していると言えるかもしれない。

免疫抑制解除を目指して、本稿では主としてリンパ球等に発現されている機能分子に対する抗体によるアプローチを述べてきた。しかしながら、腫瘍局所の免疫抑制には、骨髄由来制御性細胞 (MDSC) や抑制性マクロファージ等を含めた多くの間質性細胞の存在が明らかになってきている。これらの細胞は、担癌状態ではインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO)、転写制御因子 STAT3、アデノシン A2A 受容体等を発現し免疫抑制状態を作り出しており、主として低分子化合物や、核酸等による分子阻害薬の開発も以前より幅広く進められている。

おわりに

がんワクチン、T 細胞療法、免疫抑制解除法の開発は、現在は各々独立したアプローチで進められている。しかしながら、これらのお互いのアプローチを、他のアプローチと適切

に組み合わせることにより、より有効な治療法を生み出すことは早くから考えられてきた。動物実験においては、例えば、ワクチンと T 細胞療法の組み合わせ、あるいは抗体との組み合わせ等が有効であり得ることはいくつかのモデルで示されてきた。しかしながら、現在臨床開発が進行している各々のアプローチ同士の組み合わせが、本当により有効なものになり得るかについては、今後時間をかけて検証すべき課題である。現実的には、各薬剤や治療法の開発は、単独使用による安全性、有効性を検証せざるを得ず、複合的がん免疫療法への期待が高まっている中でも、各社、独自に開発を進めている現状での知見は、まだ限られている。さらに、これらの治療法と抗がん剤、放射線治療、温熱療法、そして外科手術との組み合わせは、更なる大きな可能性をもっていることは言うまでもない。

引用文献

- 1) T. Boon et al. *Annu. Rev. Immunol.*, 24, 175-208 (2006)
- 2) S. Sakaguchi et al. *Immunol. Rev.*, 182, 18-32 (2001)
- 3) T.J. Curiel et al. *Nat. Med.*, 10, 942-9 (2004)
- 4) E. Sato et al. *PNAS.*, 102, 18538-43 (2005)
- 5) Q. Gao et al. *J. Clin. Oncol.*, 25, 2586-93 (2007)
- 6) V. Brinte et al. *Nat. Rev. Immunol.*, 5, 641-654 (2005)
- 7) E. Pure et al. *Nat. Immunol.*, 6, 1207-10 (2005)
- 8) H. Khong et al. *Nat. Immunol.*, 3, 999-1005 (2002)
- 9) R. Ganss et al. *Eur. J. Immunol.*, 34, 2635-41 (2004)
- 10) S.A. Rosenberg et al. *Nat. Med.*, 10, 909-15 (2004)
- 11) Gattinoni et al. *Nat. Rev. Immunol.*, 6, 383-93 (2006)
- 12) M. Dudley et al. *J. Clin. Oncol.*, 26, 5233-9 (2008)
- 13) R.A. Morgan et al. *Science*, 314, 126-9 (2006)
- 14) L.A. Johnson et al. *Blood*, 114, 535-46 (2009)
- 15) M.T. Stephan et al. *Nat. Med.*, 13, 1440-9 (2007)
- 16) C.H. June et al. *PNAS*, 106, 3360-5 (2009)
- 17) A. Hiasa et al. *Gene. Ther.*, 15, 695-9 (2008)
- 18) P. Waterhouse et al. *Science*, 270, 985-8 (1995)
- 19) R.J. Greenwald et al. *Immunity*, 14, 145-55 (2001)
- 20) V.L. Perez et al. *Immunity*, 6, 411-7 (1997)
- 21) M.F. Krummel et al. *J. Exp. Med.*, 183, 2533-40 (1996)
- 22) M.F. Krummel et al. *J. Exp. Med.*, 182, 459-65 (1995)
- 23) K. Wing et al. *Science*, 322, 271-5 (2008)
- 24) D.R. Leach et al. *Science*, 271, 1734-6 (1996)
- 25) P. Attia et al. *J. Clin. Oncol.*, 23, 6043-53 (2005)

- 26) A. Ribas et al. *J. Clin. Oncol.*, 23, 8968-77 (2005)
- 27) F.S. Hodi et al. *N. Engl. J. Med.*, 363, 711-23 (2010)
- 28) J.M. Chemnitz et al. *J. Immunol.*, 173, 945-54 (2004)
- 29) C. Petrovas et al. *J. Exp. Med.*, 203, 2281-92 (2006)
- 30) G. Raimondi et al. *J. Immunol.*, 176, 2808-16 (2006)
- 31) T. Yamazaki et al. *J. Immunol.*, 169, 5538-45 (2002)
- 32) M.J. Eppihimer et al. *Microcirculation*, 9, 133-45 (2002)
- 33) H. Dong et al. *Nat. Med.*, 8, 793-800 (2002)
- 34) J. Konishi et al. *Clin. Cancer Res.*, 10, 5094-100 (2004)
- 35) F. Hirano et al. *Cancer Res.*, 65, 1089-96 (2005)
- 36) S.E. Strome et al. *Cancer Res.*, 63, 6501-5 (2003)
- 37) Y. Latchman et al. *Nat. Immunol.*, 2, 261-8 (2001)
- 38) X. Zhong et al. *Eur. J. Immunol.*, 37, 2405-10 (2007)
- 39) T. Okazaki et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 98, 13866-71 (2001)
- 40) K.A. Sheppard et al. *FEBS Lett.*, 574, 37-41 (2004)
- 41) R.V. Parry et al. *Mol. Cell Biol.*, 25, 9543-53 (2005)
- 42) J.R. Brahmer et al. *J. Clin. Oncol.*, 28, 3167-75 (2010)
- 43) M.A. Curran et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 107, 4275-80 (2010)
- 44) L. Derré et al. *J. Clin. Invest.*, 120, 157-67 (2010)
- 45) G. Cai et al. *Nat. Immunol.*, 9, 176-85 (2008)
- 46) F. Triebel *Trends Immunol.*, 24, 619-22 (2003)