

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 鶴殿 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I/II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、岡山大学では細胞性免疫増強効果を検討した。

A. 研究目的

固形がん患者の抗CCR4抗体投与前後におけるCD8、CD4T細胞機能について解析を行い、mogamulizumab投与によるT細胞応答の変化を観察する。

B. 研究方法

抗CCR4抗体投与前後の患者(KMSH-01、02、03、04、05)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CD8T細胞における免疫疲弊分子(PD-1、Tim-3)およびサイトカイン(IL-2、TNF、IFN)産生を検出し、多機能性評価を行った。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

PMA/ionomycin刺激後の末梢血単核球中のCD8T細胞(KMSH-01、02、03、04、05)における疲弊分子PD-1、Tim-3の発現は、PD-1+Tim-3細胞については大きな変化は観察されなかった。PD-1-Tim-3+細胞については5例中3例(KMSH01、02、04)が減少傾向にあった。PD-1+Tim-3+細胞は投与経過中、増減はほぼ観察されなかったが、維持投与時には上昇する例(KMSH-01、KMSH-03)があった。サイトカイン産生の検出では、抗体投与後サイトカインの上

昇が観察された例は5例中4例(KMSH-01、02、03、05)で、そのうち多機能性(サイトカイン同時産生)上昇例は3例(KMSH-01、03、05)で、IFN産生のみ上昇したのは1例(KMSH-02)であった。

D. 考察

抗CCR4抗体投与後の患者CD8T細胞のTim-3陽性細胞の減少と多機能性(サイトカイン同時産生)上昇から、mogamulizumabによる制御性T細胞の除去により、末梢血CD8T細胞は活性化していると予想される。

E. 結論

Mogamulizumab投与により末梢血CD8T細胞において、Tim-3陽性細胞は減少傾向にあり、サイトカイン産生も上昇している。本項目では、非特異的なCD8T細胞応答についての検討を行ったが、がん抗原特異的なCD8T細胞の応答も同様に活性化しているかどうかを検討する必要がある。また抗体投与により変動したこれらCD8T細胞応答および疲弊マーカーが臨床効果と相関するかを検討する必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文

- (1) Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, Nakayama E and Udono H. Immune-mediated anti-tumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 10; 112(6):1809-14, 2015.
- (2) Uehara T, Fujiwara T, Takeda K, Kunisada T, Ozaki T, Udono H. Immunotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas. BioMed Research International, Article ID 820813, 2014.
- (3) Ichiyanagi T, Ichiyanagi K, Ogawa A, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Chuma S, Sasaki H, Udono H. HSP90 $\alpha$  plays an important role in piRNA biogenesis and retrotransposon repression in mouse. Nucleic Acids Res. 42(19): 11903-11, 2014.
- (4) Eikawa S, Udono H. Monitoring multifunctionality of immune-exhausted CD8 T cells in cancer bearing patients. Methods in Mol Biol., 1142: 11-7, 2014.
- (5) Wada H, Isobe M, Kakimi K, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, Udono H, Seto Y, Yamada K, Nishikawa H, Pan L, Venhaus R, Doki Y, Oka M, Nakayama E. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing NY-ESO-1 antigen. Journal of Immunotherapy, 37(2): 84-92, 2014.

#### 和文

- (6) 榮川伸吾、鵜殿平一郎、T細胞の免疫疲弊と免疫チェックポイント分子、最新医学 70 巻 3号: 62-68, 2014.

## 2. 学会発表

- (7) 鵜殿平一郎：メトホルミンによる腫瘍局所の免疫疲弊解除. 第 12 回日本免疫治療学研究会学術集会（教育講演）東京、2015, 2月.
- (8) Eikawa S, Negawa M, Kunisada Y, Uehara T, Nishida M, Ichiyanagi T, Yamazaki C, Udono H. Metformin induced tumor infiltrating CD8 T effector memory cells with multiple cytokine producing ability. The 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (oral presentation), Kyoto, 2014.
- (9) 鵜殿平一郎、榮川伸吾：メトホルミンによる腫瘍局所の免疫疲弊解除. 第 87 回日本生化学会大会（シンポジウム）京都、2014.
- (10) 鵜殿平一郎：エネルギーセンサーを介したストレス応答と腫瘍免疫の関わり. 第 9 回臨床ストレス応答学会（シンポジウム）岡山、2014 年.
- (11) 榮川伸吾：2 型糖尿病薬メトホルミンの腫瘍局所における CD8 T 細胞疲弊解除. 第 9 回臨床ストレス応答学会（口演）岡山、2014 年.
- (12) Eikawa S, Negawa M, Kunisada Y, Uehara T, Ichiyanagi T, Yamazaki C, Udono H. Activated AMPK induced tumor infiltrating CD8 T-cells with effector memory phenotype and functional reversion. The 73<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (poster presentation), Yokohama, 2014.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

特願 2014-166593「免疫評価方法とその評価された免疫活性化剤」

出願日：平成 26 年 8 月 19 日

鵜殿平一郎、榮川伸吾、豊岡伸一

### 2. 実用新案登録 なし

### 3. その他 なし

