

Title	Antibody response against NY-ESO-1 in CHP-NY-ESO-1 vaccinated patients
Author(s)	川端, 良平
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49939">https://hdl.handle.net/11094/49939</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【64】

氏 名	川 端 良 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Antibody response against NY-ESO-1 in CHP-NY-ESO-1 vaccinated patients (CHP-NY-ESO-1 ワクチン投与患者における NY-ESO-1 抗体反応)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 土岐祐一郎 (副査) 教 授 森 正樹 教 授 宮坂 昌之

## 論文内容の要旨

### 〔 目 的 〕

腫瘍特異抗原NY-ESO-1は、種々の癌腫に発現するが正常組織では精巣以外には発現しない癌精巣抗原のひとつである。NY-ESO-1は食道癌で33%、胃癌で19%、前立腺癌で25-38%、悪性黒色腫で24-44%と高頻度に発現し、また他の癌精巣抗原と比し強い免疫原性を持つことより、癌免疫療法のよい標的とされている。我々はNY-ESO-1蛋白を用いた癌ワクチン療法の第1相臨床試験を2004年から2007年にかけて施行した。癌ワクチン療法において患者体内での抗原特異的免疫反応をモニタリングすることはワクチンの有効性をみる上で非常に重要である。今回我々は患者血清のNY-ESO-1特異的液性免疫を用いたモニタリングを行った。さらにワクチン投与により誘導されたNY-ESO-1抗体のIgGサブクラスおよびエピトープについて解析し、これらを元に投与したNY-ESO-1蛋白ワクチンの抗原性についても検討した。

### 〔 方法 〕

進行食道癌4例 (E-1, 2, 3, 4)、前立腺癌4例 (P-1, 2, 3, 4)、悪性黒色腫1例 (M-1) に対してワクチンを投与した。NY-ESO-1蛋白ワクチンは、隔週4回投与を1サイクルとして皮下に投与した。血清は全症例から経時的に採取した。また比較の為、NY-ESO-1抗体を自然誘導している癌患者9例の血清を用いた。解析にはELISA法を用い、プレートへの固相化にはNY-ESO-1組換え蛋白、あるいはNY-ESO-1分子配列より作成した30merおよび18merの重複・連続ペプチドを用いた。また反応系抗体として汎IgG抗体あるいはサブクラス特異的IgG抗体を使用した。

### 〔 成績 〕

- (1) E-2、P-3の2症例は、NY-ESO-1抗体価 (O. D. 値、以下同様) が血清希釈1600倍でそれぞれ1.1、0.7とワクチン投与前よりNY-ESO-1抗体陽性であり、ワクチン投与1サイクル後には抗体価がさらに上昇し、それぞれ1.9、1.6となった。他の7症例はワクチン投与前のNY-ESO-1抗体価は血清希釈200倍で0.4以下と陰性であったが、ワクチン投与1サイクル終了時には全症例で抗体価が上昇した。食道癌の一症例 (E-1) では血清希釈200倍でワクチン投与前0.38であったNY-ESO-1抗体価が、ワクチン投与2サイクル目まで上昇し続け、3サイクル目で1.3の平衡状態に達した。

- (2) NY-ESO-1抗体のIgGサブクラス解析では、ワクチン投与患者では全例でIgG<sub>1</sub>が主に誘導されていた。またE-2、P-3症例のワクチン投与前のNY-ESO-1抗体およびワクチン非投与患者9例の自然誘導NY-ESO-1抗体も同様にIgG<sub>1</sub>が主であった。
- (3) 抗体エピトープ解析では180個のアミノ酸よりなるNY-ESO-1分子中#1-30、#41-50、#91-108、#163-180の4つ領域がそれぞれワクチン投与患者3例、3例、6例、1例で認識された。一方、ワクチン非投与患者におけるNY-ESO-1抗体のエピトープ解析でも、上記の4領域が同様にそれぞれ9例、6例、8例、3例に認識された。唯一1例において新たに#61-78の領域が認識された。またワクチン投与前からNY-ESO-1抗体が陽性であるE-2、P-3では、投与前の血清中抗体が認識した上記4領域に対する抗体価がワクチン投与回数に伴って上昇した。一方で新たなエピトープ部位は同定されなかった。

### 〔 総 括 〕

NY-ESO-1蛋白ワクチンによりNY-ESO-1特異抗体が投与患者体内で誘導・増強されることを示した。またワクチンで誘導されたNY-ESO-1抗体はIgG<sub>1</sub>が主であり、抗腫瘍免疫で重要な効果T細胞の活性化に必要とされるタイプIヘルパー機能がワクチンにより活性化していることを示唆した。さらにNY-ESO-1分子中5つの領域を抗体エピトープとして同定するとともに、これらの領域への抗体反応より、ワクチン投与したNY-ESO-1蛋白と癌患者で自然発現しているNY-ESO-1蛋白は同じ抗原性を持つことを示した。以上より、NY-ESO-1蛋白を用いたワクチンはNY-ESO-1発現腫瘍をもつ患者体内でNY-ESO-1特異的免疫反応を有効に誘導すると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

【背景・目的】我々はNY-ESO-1蛋白を用いた癌ワクチン第1相臨床試験を施行した。ワクチンによる特異免疫誘導能をみるため、投与患者におけるNY-ESO-1抗体価を投与前後で解析した。また投与蛋白の抗原性が、癌で自然発現するNY-ESO-1分子の抗原性と同等であるかを抗体エピトープの解析により検討した。【方法】9症例の血清を用いて、ワクチン投与前後のNY-ESO-1抗体価を組換え蛋白によるELISA法にて測定した。次いでこれら9症例と、別にNY-ESO-1抗体自然誘導癌患者9例の血清を用いて、NY-ESO-1分子より作成した重複・連続ペプチド群に対する反応を測定し、抗体のエピトープ部を同定した。【結果】ワクチン投与9症例において投与前より抗体産生を認めたのは2例であった。ワクチン投与後には全症例で抗体価の上昇がみられた。特異抗体のエピトープとしてNY-ESO-1分子中5領域が同定され、これらは自然誘導抗体認識部と同一であった。【結語】

投与NY-ESO-1蛋白は自然発現分子と同じ抗原性を持ち、ワクチン投与により全例で特異的免疫反応を誘導あるいは増強した。よって、学位に値すると思う。