The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine
Author(s)	西塔, 拓郎
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51893
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	西塔拓郎
論文題名 Title	**High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine** （腫瘍細胞のMAGE-A4・MHC class I 抗原高発現とMAGE-A4特異的免疫反応の誘導はCHP-MAGE-A4がんワクチンの予後マーカーとなる）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

MAGE-A4は種々の癌腫に高頻度に発現し、正常組織では精巣細胞にのみ発現が見られる癌精巣抗原の一つであり、その遺伝子はX染色体にコード（Xq28）されている。発現率は食道癌では60%、胃癌では33%と報告され、その高免疫原性より癌ワクチンの有効な標的となると考えられている。詳細な生理活性は不明であるが、腫瘍細胞においてp53の分子機能を阻害するとの報告がある。今回、MAGE-A4総蛋白を用い、ドラッグデリバリーシステムとしてコレステリルプルラン（CHP）を併用した癌ワクチン臨床試験を2009年より施行した。主評価項目は、MAGE-A4投与による安全性、抗腫瘍効果、MAGE-A4抗原特異的免疫反応誘導効果および予後である。さらにこれらモニタリング結果をもとに、MAGE-A4癌ワクチンの有効性に関与する因子、特に投与症例の予後に寄与する因子を探索した。

〔方法(Methods)〕

MAGE-A4抗原を発現する進行再発悪性腫瘍症例を対象とし、MAGE-A4蛋白300μgを含むCHP-MAGE-A4を2週間隔で6回の皮下投与を大腿部もしくは上腕部へ行った。CTCAEにて安全性およびRECISTにて抗腫瘍効果を観察するとともに、MAGE-A4特異的免疫反応として抗体反応をELISAにて、反応性T細胞をIFNγ細胞内サイトカイン染色法にて解析し、さらに他の癌精巣抗原を含めた血漿中抗体反応をSeromics法を用いて解析した。またMAGE-A4癌ワクチンの予後因子を探索するため、腫瘍内MAGE-A4抗原およびMHC class I抗原発現を免疫染色法で、末梢血中の制御性T細胞（Regulatory T cells : Treg）分画をFlowcytometry（FACS）で解析した。

〔成績(Results)〕

食道癌18例、胃癌1例、肺癌1例の全20例が参加した。ワクチン投与回数は2回～40回、全観察期間は42日～1029日であり、15例が6回の投与を完遂した。ワクチン投与部の発赤を13例、軽度の発熱を4例に認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。臨床効果としては完遂症例15例中、2例にSDを観察し、13例はPDで、PR, CRは認めなかった。

免疫反応としてMAGE-A4抗体反応は、ワクチン投与前にMAGE-A4抗体反応が陽性の2例においては、投与による抗体反応の増強を認めなかったが、投与前に抗体反応が陰性の13例中においては、4例でワクチン投与による陽転化を観察した。MAGE-A4特異的T細胞検査では、ワクチン投与により、6例でMAGE-A4特異的CD8T細胞、3例でMAGE-A4特異的CD4T細胞の頻度の増加を認めた。ワクチンによる抗体陽転化の因子を探るため、腫瘍内MAGE-A4抗原発現およびMHC class I抗原発現を免疫染色にて解析したところ、完遂症例15例中、MAGE-A4抗原は陰性0例/弱発現3例/強発現12例、MHC class I抗原は陰性3例/陽性12例が確認されたが、MAGE-A4抗体反応陽転化4症例では全例でMAGE-A4抗原が強発現しており、MHC class I抗原が陽性であった。MAGE-A4抗体陽転化症例3例と非陽転化症例3例の代表的な6例で、ワクチン投与によるAntigen SpreadをSeromics法を用いて解析したところ、抗体陽転化症例においてワクチン後、多くの癌精巣抗原に対する抗体反応が観察された。

完遂症例15例の全生存期間より、予後に寄与する因子を解析したところ、MAGEA4抗体陽転化（p=0.009）、特異的CD8T細胞頻度の増加（p=0.049）、腫瘍内MAGE-A4抗原の強発現（p=0.006）、腫瘍内MHC class I抗原陽性（p<0.001）が有意な予後良好因子であった。特異的CD4T細胞頻度の増加は有意な予後因子とならなかった。また、末梢血中Tregのワクチンの効果に対する影響を解析するため、CD3陽性FoxP3強陽性細胞にてTregを解析したが、臨床効果、予後に関与する有意な因子とはならなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

CHP-MAGE-A4はワクチンとして安全であり有効な臨床効果も観察され、癌ワクチンとして有望であると考えられた。腫瘍内MAGE-A4抗原発現およびMHC class I抗原発現、MAGE-A4特異的免疫反応は、MAGE-A4ワクチンの予後マーカーと考えられた。

(1865字/2000文字)

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)	西塔 拓郎		
論文審査担当者		(職)	氏　名
	主　査	大阪大学教授	土岐祐一郎
	副　査	大阪大学教授	坂口志文
	副　査	大阪大学教授	石井秀始

論文審査の結果の要旨

MAGE-A4総蛋白を用いた癌ワクチン臨床試験を施行した。安全性、抗腫瘍効果、MAGE-A4抗原特異的免疫反応および予後を観察し、投与症例の予後に寄与する因子を探索した。MAGE-A4抗原を発現する進行再発悪性腫瘍症例20例を対象とし、MAGE-A4ワクチンを2週間隔で6回の皮下投与を行った。
15例で6回の投与を完遂し、重篤な有害事象は認めなかった。免疫反応として、4例でMAGE-A4抗体反応の陽転化、6例でMAGE-A4特異的CD8T細胞、3例でCD4T細胞頻度の増加を認めた。また抗体反応陽転化4症例では、腫瘍内MAGE-A4抗原が強発現、MHC class I抗原が陽性であった。完遂症例15例における解析では、MAGEA4抗体陽転化、特異的CD8T細胞頻度の増加、腫瘍内MAGE-A4抗原の強発現、腫瘍内MHC class I抗原陽性が有意な予後良好因子であった。
MAGE-A4はワクチンとして安全であり有効な臨床効果も観察され、癌ワクチンとして有望であると考えられた。
この報告は、学位の授与に値すると考えられる。

459字/400字程度