OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination
Author(s)	川田, 純司
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59039
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、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

【3】

氏名	川田純司（かわだじゅんじ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　24817　号
学位授与年月日	平成23年4月27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	Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination （NY-ESO-1蛋白ワクチン投与後患者における種々の腫瘍抗原に対する血清学的反応の解析）
論文審査委員	（主査） 教授　土岐祐一郎 （副査） 教授　宮坂　昌之　　教授　竹田　潔

論文内容の要旨

〔目的〕

腫瘍特異抗原NY-ESO-1は癌精巣抗原の一つである。我々は臨床試験として2004年からNY-ESO-1蛋白を用いた癌ワクチン療法を進行癌患者13症例に対して行い、PR：1例、SD：2例、部分的PR（PR病変とPD病変が混在）：2例などの臨床効果を観察した。今後、癌ワクチン療法を進める上で臨床的抗腫瘍効果を的確に反映する免疫学的指標は必須である。今回の試験においてまず免疫学的指標として末梢血よりNY-ESO-1特異的抗体産生、反応性CD4、CD8T細胞を測定した。しかし、殆どの症例で様々な程度のこれらの特異的免疫反応を認めたが臨床効果との相関は見られなかった。近年癌ワクチン療法における新しい効果発現のメカニズムとして免疫反応により崩壊した腫瘍より、癌細胞に内在する他の腫瘍抗原が放出され、この腫瘍抗原に対する免疫反応が連鎖的に誘導され、抗腫瘍効果が増幅されるantigen spreadingという現象が注目されている。antigen spreadingが起きている場合には、投与抗原以外の種々の腫瘍抗原に対する抗体産生を血清学的反応(Heteroclitic serological response :HSR)として観察されることが予想される。NY-ESO-1癌ワクチン療法に際してantigen spreadingの存在を示唆するHSR反応が誘導されているか否か、さらに臨床効果との相関を調べ癌ワクチン療法における免疫学的モニタリングとして有用かどうかについて検討した。

〔方法〕

NY-ESO-1蛋白を用いた癌ワクチン臨床試験に参加した食道癌患者8例と、前立腺癌患者2例を対象とした。HSRは患者血清を用いて13種の腫瘍抗原(NY-ESO-1、LAGE-1、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、CT7/MAGEC1、CT10/MAGEC2、CT45、CT46/HORMAD1、SOX2、SSX2、XAGE1B、p53）に対する抗体価をELISA法により解析した。抗体反応の特異性を調べるため、MAGE-A4とp53蛋白については、患者血清を用いたWestern Blot法を行い、また、MAGE-A4について、化学的に合成された長鎖連続ペプチドを用いたELISAを行った。各腫瘍抗原の発現はそれぞれの腫瘍サンプルを用いてRT-PCRと免疫染色により解析した。

〔成績〕

(1)　NY-ESO-1対する抗体価の上昇が10例中9例の患者でワクチン後認められた。これらの9症例のうち8症例で、他の11種類の腫瘍抗原のうち1～7種類(平均2.2種類)の抗原に対して抗体価の増強（陰性例が陽転化する、もしくは陽性例の抗体価が上昇する）＝HSR(+)が認められた。一方、NY-ESO-1に対する抗体価の上昇が認められなかった1例では、いずれの抗原に対してもHSR(−)であった。

(2)　NY-ESO-1抗体価の上昇が認められた9例すべてにおいてNY-ESO-1のファミリーLAGE-1に対するHSRが認められた。NY-ESO-1抗体価の上昇のない1例ではLAGE-1に対するHSRは認めなかった。

(3)　各腫瘍抗原の発現をRT-PCR法あるいは免疫染色法にて解析した。HSR(+)の全ての腫瘍抗原（8症例のべ21個の抗原）について腫瘍組織中に発現が確認された。一方、HSR(−)の（10症例のべ41個の抗原）のうち、抗原陽性をのべ25個、抗原陰性をのべ16個について認めた。

(4)　MAGE-A4のHRS(+)の4例においての15番目と21番目のペプチドに対するEISA法で、抗体価の上昇がワクチン投与後に認められた。蛋白に対する血清の反応をWestern Blot法で解析すると、MAGE-A4のHRS(+)の4例においてMAGE-A4のバンドの増強がワクチン投与後に認められた。また、p53のHRS(+)の3例においてp53のバンドの増強がワクチン投与後に認められた。

(5)　臨床効果が認められたPR(1例)、SD(2例)、部分的PR(2例)の5例中4例でHSRが認められた。臨床効果の無かった3例中HSRは2例に認められた。

〔総括〕

HSRは、NY-ESO-1蛋白ワクチン投与患者において、その特異的反応の存在が観察された。また、臨床学的経過と相関する症例も多く観察され、免疫学的モニタリングとして有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景・目的】前回のNY-ESO-1がんワクチン臨床試験では、多くの症例で、良好な臨床効果を観察し、さらに、NY-ESO-1特異的な免疫反応を測定した。その一方で、NY-ESO-1特異的免疫反応では、その臨床効果を十分に説明できなかった。NY-ESO-1特異的な免疫反応に付随して、他の腫瘍抗原に対する免疫反応（Heteroclitic response）が誘導されている可能性があると考え、付随免疫反応の誘導(Heterocritic response) の有無を検討した。【方法】ワクチン投与患者の血清を用い、13種類の腫瘍抗原に対する血清学的解析を、ELISAにて行った。さらに、特異性の解析を行った。【結果】NY-ESO-1を用いた癌ワクチンに際して、他の腫瘍抗原に対する付随免疫反応の誘導（Heterocritic response)が、10症例中8例で、1～7種類の腫瘍抗原に対し認められた。付随誘導された血清学的反応はELISA,Western Blotの結果から抗原特異的であった。【結語】がんワクチン療法では、投与抗原のみならず他の複数の腫瘍抗原に対する特異免疫反応（Heteroclitic response）が誘導されていることを血清学的に明らかにした。以上の功績は、博士(医学)の学位授与に値する。