

Title	NY-ESO-1 protein cancer vaccine with Poly-ICLC and OK-432 : Rapid and strong induction of NY-ESO-1 specific immune responses by Poly- ICLC
Author(s)	武岡, 奉均
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61542
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	武岡 奉均
論文題名 Title	NY-ESO-1 protein cancer vaccine with Poly-ICLC and OK-432 ~Rapid and strong induction of NY-ESO-1 specific immune responses by Poly-ICLC~ (Poly-ICLC, OK-432をアジュバントとするNY-ESO-1タンパクがんワクチン療法~Poly-ICLCはNY-ESO-1特異的免疫反応の誘導に有用である)
論文内容の要旨	
〔背景・目的〕	
<p>がんワクチン療法において、抗原提示細胞は抗原特異的免疫反応の効率的な誘導に重要な役割を果たしている。自然免疫の担い手であるToll様受容体 (TLR) 経路を介する刺激は直接的にあるいはサイトカインなどを介して抗原提示細胞やT細胞機能を増強させ、がんワクチン投与に際して抗原特異的免疫反応の誘導を高めることが明らかとなっている。NY-ESO-1は種々のがんで発現し、正常組織では精巣にのみ存在するがん・精巣抗原の一つであり、免疫原性の高さからがんワクチンの標的分子として有望と考えられている。NY-ESO-1タンパクを用いたがんワクチン臨床試験を2004年より実施し、抗原特異的免疫の誘導・増強をほぼ全例で、かつ良好な臨床効果を認めた症例も観察している。しかし、更なる臨床効果を得るため、有効な免疫賦活剤の開発が求められている。今回、TLR-3アゴニストであるPoly-ICLC、TLR-2, 4, 9アゴニストであるOK-432を併用したNY-ESO-1タンパクがんワクチン臨床試験を実施し、参加症例の末梢血を用い、これら免疫賦活剤の効果を比較・検討した。</p>	
〔方法〕	
<p>NY-ESO-1全長タンパク200μgを用いたがんワクチン臨床試験に際して、免疫賦活剤の違いによる免疫反応の相違を観察するため以下の群を設定した。すなわち単独投与群（コホート1）の後、OK-432 (0.2KE) 併用群（コホート2a）、Poly-ICLC (1.0mg) 併用群（コホート2b）を経て、その後、OK-432+Poly-ICLC併用群（コホート3）へと、3、3、3、6症例をそれぞれのコホートに割り付けた。NY-ESO-1抗原を発現する切除不能進行再発悪性腫瘍症例を対象に2週間隔で6回の皮下投与を行った。NY-ESO-1抗原特異的および非特異的免疫反応の誘導・増強を観察するため、全症例において経時的に末梢血を採取した。NY-ESO-1抗体はELISAにて、NY-ESO-1特異的反応性T細胞をIFNγ捕捉法にて解析した。抗原非特異的免疫反応の検討のため、TLRアゴニストが影響を与えるとされるCD14+CD11c+CD123low骨髄系樹状細胞 (myeloid dendritic cell : mDC)、CD56+NK細胞、CD19+B細胞の頻度をフローサイトメトリーにて、T細胞機能をIFNγ・IL-2・TNFαによるサイトカイン産生能にて解析した。</p>	
〔結果〕	
<p>食道癌7例、胃癌3例、縦隔腫瘍2例、卵巣癌2例、悪性黒色腫1例の全15例が参加した。臨床効果としては2症にSDを観察した。NY-ESO-1抗体反応は、ワクチン前より陽性の4症例を含め、全例で投与後に増強した。ワクチン前に陰性であった11症例では4回投与以内に陽転化したが、Poly-ICLC併用群（コホート2b+3）においては、併用しなかった群（コホート1+2a）に比して2回以内に早期陽転化すると同時に抗体反応の有意な増強を認めた (p=0.022)。NY-ESO-1特異的反応性T細胞は、ワクチンによりCD4T細胞が9症例で、CD8T細胞が12症例で増加した。反応性CD8T細胞の増加をコホート間で比較したところ、何らかの免疫賦活剤を併用した場合（コホート2a+2b+3） (p=0.022)、特にPoly-ICLCを併用した場合（コホート2b+3） (p=0.039) に、それぞれを併用しなかった群に比して、有意な増加が観察された。OK-432を併用した場合には、併用しなかった場合に比して増加を認めなかった。</p>	
<p>非特異的免疫反応として、ワクチン投与前後におけるmDC、NK細胞、B細胞の頻度、およびmDCの活性化マーカーとしてHLA-DR、CD80、CD86の発現強度を、各コホート間において比較したが、差は認めなかった。またワクチン投与前後におけるT細胞のサイトカイン産生能の変化を検討したが、有意な増加をすべてのコホートにおいて認めなかった。</p>	
〔まとめ〕	
<p>NY-ESO-1タンパクがんワクチンに際して、免疫賦活剤としてPoly-ICLCを併用した場合に、抗原特異的液性および細胞性免疫反応は効率よく誘導・増強された。一方で、今回の検討においてはTLRアゴニストの有無による非特異的免疫反応への影響は観察されなかった。</p>	
〔考察〕	
<p>NY-ESO-1タンパクがんワクチンに際して、TLR-3アゴニストであるPoly-ICLCは有望な免疫賦活剤であると考えられた。(1844文字/2000文字)</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 武岡 奉均	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 土岐 裕一郎
	副 査 大阪大学教授 猪俣 寿典
	副 査 大阪大学教授 熊 二郎
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>Toll様受容体 (TLR) 経路を介する刺激は直接的にあるいはサイトカインなどを介して抗原提示細胞やT細胞機能を増強させ、がんワクチン投与に際して抗原特異的免疫反応の誘導を高めることが明らかとなっている。今回、TLR-3アゴニストであるPoly-ICLC、TLR-4アゴニストであるOK-432を併用したNY-ESO-1タンパクがんワクチン臨床試験を実施しこれら免疫賦活剤の効果を比較・検討した。その結果、NY-ESO-1タンパクがんワクチンに際して、免疫賦活剤としてPoly-ICLCを併用した場合に、抗原特異的液性および細胞性免疫反応は効率よく誘導・増強された。一方で、今回の検討においてはTLRアゴニストの有無による非特異的免疫反応への影響は観察されなかった。NY-ESO-1タンパクがんワクチンに際して、TLR-3アゴニストであるPoly-ICLCは有望な免疫賦活剤であることを明らかにし学位に値すると考える。</p>	