



Title	Immune monitoring via WT1 epitope-specific IgM and IgG antibodies in patients treated with WT1 peptide vaccine cancer immunotherapy
Author(s)	Alzaaqi, Shouq
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87940
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

Abstract of Thesis

Name (ALZAAQI SHOUQ)	
Title	Immune monitoring via WT1 epitope-specific IgM and IgG antibodies in patients treated with WT1 peptide vaccine cancer immunotherapy (WT1エピトープ特異的IgMおよびIgG抗体によるWT1癌ワクチン治療患者の免疫モニタリング)
<p>The Wilms' tumor gene <i>WT1</i> is highly expressed in various malignancies and plays oncogenic roles in these cancers. We have developed peptide-based cancer vaccine immunotherapy targeting <i>WT1</i> (<i>WT1</i> peptide vaccine). Monitoring host immunological status before vaccination and the induction of target-specific cellular immune responses are essential in cancer therapeutic vaccines. In the studies, I focused on IgM and IgG antibodies against <i>WT1-235</i> epitope, which is the target of <i>WT1</i> peptide vaccine. In humoral immune responses, IgM production is the first response and IgG class switching requires helper T cell help. These features in the production of antibodies indicate that <i>WT1</i>-specific IgM and IgG antibodies could be different types of immune monitoring markers in patients treated with <i>WT1</i> peptide cancer vaccine. Further, we searched a novel antigenic <i>WT1</i> epitope and identified <i>WT1-271</i> epitope.</p> <p>In the first paper, <i>WT1</i> epitope-specific immune responses were analyzed in patients with advanced sarcoma with human leukocyte antigen-A*24:02- and <i>WT1</i>-expressing tumors who received the <i>WT1-235</i> peptide vaccine as monotherapy. We found that 1) IgM antibodies against <i>WT1-235</i> and <i>WT1-271</i> were detected in three (9.6%) and 20 patients (64.5%), respectively, prior to vaccine administration, indicating immune recognition of the <i>WT1</i> antigen prior to administering the vaccine. 2) An enzyme-linked immunospot assay revealed that <i>WT1-235</i> epitope-specific IL-10 production/secretion in peripheral blood mononuclear cells declined in the first month of vaccine administration in all three patients with positivity for <i>WT1-235</i> IgM at the start of the vaccine. 3) Positivity for both <i>WT1-235</i> and <i>WT1-271</i> IgM antibodies at the start of treatment was associated with unfavorable tumor control at 3 months after vaccine administration. These results suggested that <i>WT1</i> epitope-specific IgM antibodies may be utilized as immune-monitoring markers for evaluation of host immunological status before vaccination and could be prognostic markers. 4) <i>WT1-235</i> IgG antibody levels were elevated in 33.3% of sarcoma patients during the three-month treatment protocol compared to GMB and ovarian cancer where approximately half of the patients were treated with the <i>WT1-235</i> peptide cancer vaccine had elevated <i>WT1-235</i> IgG antibody. These results suggest</p>	

insufficient induction of WT1-235 specific immune responses in the majority of patients. [1].

In the second paper, we found a clear association between the production of WT1-235 IgG antibody during the vaccination period and longer progression-free survival in patients with advanced or recurrent ovarian cancer treated with the WT1 peptide vaccine. These results are compatible with our previous findings that WT1-235 IgG antibody was associated with favorable clinical outcomes in recurrent glioblastoma patients treated with the WT1 peptide vaccine. These results indicate that WT1-235 IgG antibody may be a predictive biomarker for patients treated with the WT1 peptide vaccine immunotherapy. [2]

Conclusion: WT1 epitope-specific IgM and IgG antibodies may be useful biomarkers to evaluate host immunological status and the induction of WT1-specific immune responses in WT1 peptide-based cancer vaccine immunotherapy.

References

- 1 **Alzaaqi S, Naka N, Hamada K, Hosen N, Kanegae M, Outani H, Adachi M, Imanishi R, Morii E, Iwai M, Nakata J, Fujiki F, Morimoto S, Nakajima H, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H, Oji Y. WT1 epitope-specific IgG and IgM antibodies for immune-monitoring in patients with advanced sarcoma treated with a WT1 peptide cancer vaccine.** *Oncol Lett.* *in press.*
- 2 Nishida N, Morimoto S, Oji Y, Morita S, Shirakata T, Enomoto T, Tsuboi A, Ueda Y, Yoshino K, **Alzaaqi S, Kanegae M, Ohno S, Fujiki F, Nakajima H, Nakae Y, Nakata J, Hosen N, Kumanogoh A, Oka Y, Kimura T, Sugiyama H.** **Cellular and Humoral Immune Responses Induced by an HLA Class I-restricted Peptide Cancer Vaccine Targeting WT1 Are Associated With Favorable Clinical Outcomes in Advanced Ovarian Cancer.** *J Immunother.* 2022;45:56-66.

論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名(ALZAAQI SHOUQ)
	(職)		氏名
論文審査担当者	主査	教授	尾路 祐介
	副査	教授	木原 進士
	副査	教授	渡邊 幹夫

論文審査の結果の要旨

「Immune monitoring via WT1 epitope-specific IgM and IgG antibodies in patients treated with WT1 peptide vaccine cancer immunotherapy」について審査した。

【研究内容要旨】 ウィルムスの腫瘍遺伝子WT1は、様々な悪性腫瘍で高度に発現しており、WT1を標的としたペプチドワクチン癌免疫療法が開発されている。ALZAAQI氏は非侵襲的な免疫モニタリングマーカーとしてWT1ペプチドワクチンの標的であるWT1-235エピトープに対するIgMおよびIgG抗体に着目しそれらの產生および予後との相関を解析した。液性免疫応答においてIgM產生は最初の応答であり、IgGへのクラススイッチにはヘルパーT細胞のヘルプが必要である。二つのクラスの抗体の性質はそれぞれの抗体が異なるタイプの免疫モニタリングマーカーになりうることを示唆する。さらに本研究では新たな抗原性の高いWT1エピトープを探索しWT1-271エピトープを同定した。

(論文1) WT1エピトープ特異的免疫応答を、WT1-235ペプチドワクチンを単剤療法として投与されたヒト白血球抗原-A*24:02およびWT1発現腫瘍を伴う進行期肉腫の患者31人で解析し、

1) 治療開始時のWT1-235およびWT1-271 IgM抗体の両方の陽性は、ワクチン投与後3か月での予後不良と関連している。

2) ELISPOTアッセイにより、末梢血単核細胞におけるWT1-235エピトープ特異的IL-10产生/分泌が、ワクチン投与の最初の1か月に、開始時にWT1-235IgMが陽性であった3人の患者すべてで低下した。

3) WT1-235 IgG抗体のワクチン投与後3か月での陽性率は33.3%にとどまり、過半数の患者ではWT1特異的な免疫応答の誘導が不十分であることを示唆していた。

(論文2) ワクチン期間中のWT1-235 IgG抗体の產生と、WT1ペプチドワクチンで治療された進行性または再発性卵巣癌患者の無増悪生存期間の延長との間に明確な相関関係があることを明らかにした。これは以前報告したWT1-235IgG抗体がWT1ペプチドワクチンで治療された再発性神経膠芽腫患者の良好な臨床予後と関連していることと一致する結果である。これらの結果は、WT1-235IgG抗体がWT1ペプチドワクチン免疫療法の予後予測マーカーである可能性を示している。

【審査結果】 WT1エピトープ特異的IgMおよびIgG抗体は、患者の免疫状態や癌ワクチン免疫療法におけるWT1特異的免疫応答の誘導を評価する免疫モニタリングマーカーとなる可能性を示し、特に免疫モニタリングマーカーとしてIgM抗体に着目した点にオリジナリティを評価できる。以上よりALZAAQI SHOUQ氏の研究は博士（保健学）の学位を授与する価値があると認定した。