



Title	CpG ODN (K3)—toll-like receptor 9 agonist—induces Th1-type immune response and enhances cytotoxic activity in advanced lung cancer patients: a phase I study
Author(s)	大塚, 倫之
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95927
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	大塚 倫之
論文題名 Title	CpG ODN (K3)-toll-like receptor 9 agonist-induces Th1-type immune response and enhances cytotoxic activity in advanced lung cancer patients: a phase I study / (Toll様受容体9アゴニストであるCpG ODN (K3)は進行期肺癌患者においてTh1型免疫応答の誘導と細胞傷害性活性の増強をもたらす: 第I相臨床試験) /
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 肺癌の5年生存率は15%以下と予後不良である。非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が治療適応となったが長期治療効果が得られる症例は限られている。肺癌の予後を改善するためには、新たな治療法の開発が望まれている。新規免疫アジュバントであるCpG ODN (K3)は、Toll様受容体(TLR)9を介して自然免疫系を活性化することができ、抗腫瘍免疫の活性化を介し抗腫瘍効果が期待される。今回、進行期肺癌患者に対して、初回化学療法/初回化学放射線療法後の維持免疫療法としてCpG ODN (K3)の投与を行う第I相臨床試験を実施した。主要評価項目は、各投与レベルでの用量制限毒性(DLT)発生割合、副次評価項目は、有害事象発生割合、免疫細胞およびサイトカイン産生の経時的変化、および無増悪生存期間(PFS)である。 〔方 法(Methods)〕 外科的切除不能のstage III/IV期または術後再発の非小細胞肺癌、または小細胞肺癌に対する初回化学療法(または化学放射線療法)後に病状安定(SD)、部分寛解(PR)、または完全寛解(CR)に至った症例を対象として、CpG ODN (K3)をday1、8、15、29に皮下または静脈内に投与した。投与レベルは、Level 0: 5mg/body 皮下注射、Level 1: 10mg/body 皮下注射、Level 2: 0.2mg/kg 点滴静注で行った。CTCAE ver4.0にて安全性を評価し、DLT評価はCpG ODN (K3)の1回目投与開始日から3回目投与直後までで行った。RECISTにて抗腫瘍効果を評価した。免疫細胞およびサイトカイン産生の経時的変化を観察するため経時的に末梢血を採取した。CD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞それぞれの免疫表現型をCCR7およびCD45RAの発現で分類し解析した。またCD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞それぞれの機能的特徴をT-betとFoxp3の発現で解析した。 〔成 績(Results)〕 非小細胞肺癌8例、小細胞肺癌1例の全9例が参加した。投与レベル別では、Level 0:3例、Level 1:3例、Level 2:3例であった。全ての投与レベルにおいてDLTの発現はみられなかった。CpG ODN (K3)投与に関連する有害事象は16事象認めたが、いずれの事象もGrade1もしくはGrade2と軽度であった。臨床効果として、3例にSDを観察し、3例は進行(PD)を認め、3例はnon-CR/non-PDであった。PFS中央値は398日であった。 免疫反応として、末梢血においてCpG ODN (K3)投与24時間後にリンパ球の一時的な低下を認めた。サイトカインの変動では、CpG ODN (K3)投与3回目において9例中6例においてCpG ODN (K3)投与前と投与後24時間後の比較でIFN-α2の上昇を認めた。また、9例中8例においてCpG ODN (K3)投与3回目においてCpG ODN (K3)投与前と投与後24時間後の比較でIFN-γとCXCL10の上昇を認めた。一方で、TNF-α等の炎症性サイトカインの上昇はみられなかった。 CpG ODN (K3)投与によるCD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞それぞれの免疫表現型の有意な変動はみられなかった。CD4陽性T細胞の機能的特徴の解析では、CpG ODN (K3)投与により2例の症例でCD4陽性T細胞全体およびeffector memory CD4陽性T細胞におけるT-betの発現が増加していた。CD8陽性T細胞の機能的特徴の解析では、CpG ODN (K3)投与によりCD8陽性T細胞におけるT-betの発現は増加し、day1投与前とday29投与前の比較で有意な増加がみられた(p=0.0273)。また、T-betを発現するeffector memory CD8陽性T細胞およびterminally differentiated effector memory CD8陽性T細胞の割合もday1投与前とday29投与前の比較でそれぞれ有意に増加していた(p=0.0195、p=0.0039)。 〔総 括(Conclusion)〕 CpG ODN (K3)は、進行期肺癌患者に対して10mg/bodyの皮下注射及び0.2mg/kgの静脈注射で安全に投与ができることが確認された。CpG ODN (K3)投与により、進行期肺癌患者において自然免疫を活性化し、Th1型免疫応答の誘導と細胞傷害性活性の増強をもたらすことが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大塚 倫之			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳
	副 査	大阪大学教授	新谷 康幸
	副 査	大阪大学教授	新富 恵
論文審査の結果の要旨			
抗PD-1抗体薬に代表される免疫チェックポイント阻害薬は多くの癌で適応となっているが、治療効果が得られる症例は限られており、新たな治療法の開発が望まれている。今回申請者は、Toll様受容体9アゴニストであるCpG ODN (K3)を用いた第I相臨床試験を実施し安全性評価と免疫学的評価を行った。その結果、新規免疫アジュバントであるCpG ODN (K3)が進行期肺癌患者に対して10mg/bodyの皮下注射及び0.2mg/kgの静脈注射で安全に投与できることが確認された。また、CpG ODN (K3)投与により、進行期肺癌患者において自然免疫を活性化し、Th1型免疫応答の誘導と細胞傷害性活性の増強をもたらすことを見出した。CpG ODN (K3)を用いて獲得免疫の誘導に必須である自然免疫を活性化することは、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を増強する戦略として実臨床への応用が期待される。以上より、本論文は学位の授与に値すると考えられる。			