

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「効果的な複合免疫療法の確立」（がんワクチンにおけるバイオマーカーの開発と免疫制御技術の評価による治療戦略の構築）
2. 研究開発代表者：河上 裕（学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 教授）
3. 研究開発の成果

がん免疫療法においては、治療効果が期待できる症例の選択のためのバイオマーカーの同定、治療効果を上げるための治療標的の同定とその制御法の開発、さらに機序の異なる標準がん治療や免疫制御法を併用する複合がん免疫療法の開発が期待されている。本研究では、がんワクチンにおける免疫バイオマーカーや治療標的を明らかにし、複合がん免疫療法の確立のための新たな治療戦略の構築を目指した。平成 27 年度は以下の開発成果を以下に示す。

#### ① 臨床検体の収集

本プロジェクトでは 効率的な臨床検体の収集とその解析を推進するために、平成 27 年度も倫理委員会申請書改訂や新規倫理委員会申請を行い承認後に各種臨床検体の収集を行った。前年度までに得られたがん免疫療法における血液バイオマーカーの検証のために、平成 27 年度は、新たに山口大学から膵がんのペプチドワクチン臨床試験症例、膵がんの樹状細胞と培養 T 細胞併用療法臨床試験症例、久留米大学から胃がんペプチドワクチン症例などの臨床検体を収集した。

#### ② 臨床検体を用いた免疫学的解析と腫瘍組織解析

平成 27 年度に収集した臨床検体を用いて、血液バイオマーカーの同定のために、特に前年度までに同定されていた血液免疫バイオマーカー候補であるサイトカインや可溶性受容体、および特異 IgG 抗体・T 細胞誘導などを、Multiplex 法や ELISA 法を用いて測定し、検証作業を進めた。その結果、特定のサイトカインと免疫誘導の組み合わせがペプチドワクチンにおける予後予測バイオマーカーとなり得ることが示された。また、分子標的治療薬が、がん細胞のサイトカイン産生抑制作用をもち、がん患者への投与で血液サイトカインを減少させる可能性が示された。また分子標的治療薬の治療効果に免疫病態が関与する可能性も示された。

各種腫瘍抗原タンパクを用いて新たに作製したカスタムメイドタンパクアレイを用いて、がんワクチン前後の血液中の腫瘍抗原特異的 IgG 抗体の測定を実施したが、ペプチドワクチンでは、投与ペプチドに対する IgG 増加は認められるものの、多くの腫瘍抗原に対する共通した抗体増加は認められず、現状の腫瘍抗原タンパクアレイを用いた免疫評価は限定的であった。

腫瘍組織免疫バイオマーカーについては、平成 27 年度は大腸がんで、新たに免疫チェックポイント分子やマクロファージなどの免疫染色解析を実施し、前年度までに明らかにした各種 T 細胞浸潤度と手術後予後との関係における、新規測定分子や細胞の影響を確認した。また、CD3<sup>+</sup>T 細胞と CD8<sup>+</sup>T 細胞については、カスタムメイドソフトウエアを用いて、国際共同研究として、多数検体解析での臨床的意義の検証を進め、その結果、トレーニングセットとバリデーションセットで、CD3<sup>+</sup>T 細胞と CD8<sup>+</sup>T 細胞の腫瘍浸潤が再現性をもって大腸がん手術後の予後と有意に相関することが明らかになった。大腸がんで T 細胞浸潤とがん細胞の遺伝子異常の関係を検討するために、AMED (P-Direct) プロジェクト内研究機関との共同研究を開始し、大腸がんでは T 細胞浸潤など免疫学的にサブセットに分けることができ、新たなバイオマーカー候補分子群を抽出できた。

#### ③ プロジェクトの総合的推進

TL と本研究チームによる全体会議および WEB 等を適宜開催し、推進計画、進捗状況、解析技術や臨床検体の情報交換等を実施し、またチーム外の研究機関からの検体収集のための体制の構築を行なうなど、TL による統括体制により、プロジェクト全体を効果的に推進した。