

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」（T細胞養子免疫療法における投与T細胞と免疫効果の評価による治療戦略の構築）
2. 研究開発代表者： 池田 裕明（国立大学法人三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学）
3. 研究開発の成果

1) 臨床検体の収集

- ・ 「食道癌に対する前処置後の MAGE-A4 特異的 TCR 改変 T 細胞輸注療法」の臨床試験の第 1 コホート 2 名の検体、2 コホート 1 名の検体、コホート外 1 名の検体、計 4 名の患者からそれぞれ 10 ポイント以上の時期の検体を収集し、解析用に調整した。
- ・ 「白血病/MDS に対する WT1 特異的 TCR 改変 T 細胞輸注療法」の臨床試験からの第 2 コホート 1 名の検体、コホート外 2 名の検体、計 3 名の患者からそれぞれ 20 ポイント以上の時期の検体を収集し、解析用に調整した。
- ・ 「固形癌に対する前処置後の NY-ESO-1 特異的改変 T 細胞輸注療法」の臨床試験の第 1 コホート 3 名の患者からそれぞれ 10 ポイント以上の時期の検体を収集し、解析用に調整した。

2) T 細胞の解析

T 細胞輸注療法臨床試験の調製 T 細胞の輸注前形質、輸注後の運命の解析を行った。T 細胞マルチファンクショナル性、血中動態、腫瘍浸潤、フェノタイプ、テロメア長等の解析を実施した。その結果、輸注後 2 週間までの血中動態は、輸注した細胞数に比例して遺伝子導入細胞が検出されることが明らかとなり、また患者によっては数年を越える長期に渡り輸注細胞が血中で検出されること、それらの輸注細胞は腫瘍反応性を維持していることが明らかとなった。また、いくつかの特定のケモカインの RT-PCR 法は従来の IFN γ を標的とした ELISA 法に比較して、早期に高感度で抗原特異的な T 細胞の反応を検出可能であることが明らかとなった。

3) 免疫の輪の広がり解析

タンパク質アレイによる血中抗体価の網羅的解析では、がん免疫療法を受けた患者のうち良好な臨床経過をとる者と、不良な臨床経過をとる者とは、抗体反応性のパターンに違いがあることが示唆された。

4) 腫瘍局所解析

腫瘍局所への輸注細胞の浸潤、そのフェノタイプ、腫瘍局所における免疫抑制性細胞の集積を解析した。その結果、白血病/MDS では、輸注細胞が骨髄に遊走、浸潤して、血中よりも高頻度に検出された患者が臨床経過を示す可能性が示唆された。

5) 臨床効果解析

これまでに検体収集の対象となった臨床研究における臨床効果を解析し、治療前及び早期の適切な症例選択、あるいは効果を予測できるバイオマーカーの同定を行った。

食道癌では輸注後 2 週間までに輸注細胞が末梢血中に高頻度で検出された患者が良好な臨床経過を示す可能性が示唆された。また、白血病/MDS では、輸注細胞が骨髄に遊走して、血中よりも高頻度に検出された患者が臨床経過を示す可能性が示唆された。

臨床経過が良好な患者は血中の IL-6、IL-8、IFN γ 濃度が低値であることが明らかになった。したがって、T 細胞療法実施後の血中の IL-6、IL-8、IFN γ 濃度が患者の臨床効果と負に相関する可能性が示唆された。

T 細胞輸注療法の実施前に血中の IL-6、IL-8 が極めて高い患者は病状悪化の為に T 細胞輸注療法に至らなかった。したがって、T 細胞輸注前の血中 IL-6、IL-8 濃度が適切な患者選択、患者の臨床効果予測に利用できる可能性が示唆された。