

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」（免疫増強・制御総合モニタリングに基づく免疫制御解除型がんワクチンの基盤開発）
2. 研究開発代表者：中山 睿一（学校法人川崎学園 川崎医療福祉大学 医療福祉学部 保健看護学科 特任教授）
3. 研究開発の成果
 - ① がん抗原に対する抗体反応と予後の解析により、XAGE1（GAGED2a）IgG 抗体産生進行期肺腺癌患者では、予後が延長するが、抗体反応だけでなく、CD4 および CD8 T 細胞の特異的反応も高い頻度で起こっていること、また、病勢進行に伴い、末期では、MDSC の増加により免疫能の抑制が起こっている可能性を示した。さらに、免疫グロブリンアロタイプが、抗体反応に関与していることを示唆する結果を得た。
 - ② 免疫モニタリングの実施により、抗 CCR4 抗体投与症例では、末梢血 CD4 および CD8 T 細胞のいずれにおいても、PD-1 発現細胞の軽度増加および ICOS 発現細胞の顕著な増加を認めた。一方、顆粒球の減少は認めなかった。
 - ③ プログラムの総合的推進では、研究開発代表者は、研究代表者会議、河上チーム全体の連絡会等に出席し、その内容を研究分担者と情報共有し研究の進行を調整した。
 - ④ CD8T 細胞の多機能評価モニタリングを実施し、多機能性解析はがんワクチン効果予測のバイオマーカーになることを明らかにした。さらに、患者 CD8T 細胞の Tim-3 発現頻度とサイトカイン多機能性には負の相関があり、Tim-3 解析は、患者の免疫状態を知るモニタリング法であることを明らかにした。
 - ⑤ 分子標的薬を用いた免疫抑制解除法の免疫モニタリングを実施し、分子標的薬スニチニブ投与群とテムシロリムス投与群において高い免疫制御活性を認めた。骨髄性抑制細胞（MDSC）が有意に減少し、活性型制御性 T 細胞の減少、CD8+T 細胞の機能亢進を認めた。
 - ⑥ マルチプレックスビーズアッセイを用いた抗原拡散の解析を行い、CT 抗原に対する特異抗体産生能を評価し、抗原拡散は、患者の免疫能力を評価するバイオマーカーになることを明らかにした。
 - ⑦ 次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトームの解析とワクチン治療における予後判定の指標となるバイオマーカーを検索した。新生（ネオ）抗原だけでなく、腫瘍内免疫シグネチャーがバイオマーカーとして治療法の選択に重要であることを示唆する結果を得た。
 - ⑧ がん抗原特異的エフェクター T 細胞応答及び制御性 T 細胞応答モニタリングの実施と比較検討により、抗 CCR4 抗体投与症例 26 例の全てで活性型制御性 T 細胞の減少を認めた。臨床効果との相関は認めなかった。また、エフェクター T 細胞の解析では、CD8+T 細胞全体としては有意な低下は認められないが、CD8+T 細胞の一部の CCR4 陽性分画（メモリー T 細胞分画）が減少し、臨床効果を認めないこととの関連が示唆された。
 - ⑨ タンパクアレイを用いた網羅的液性免疫応答の解析により、抗 CCR4 抗体投与症例 15 例について 9,000 個のタンパクについて解析した。全ての症例で、著明な抗体反応の増強が認められた。臨床効果との相関はみられなかった。また前年度まで検討した 25 種類のがん・精巣抗原に対する抗体反応と臨床効果との相関も認められなかった。
 - ⑩ 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫患者に対する抗 CCR4 抗体投与時の制御性 T 細胞の動態と腫瘍特異的免疫増強効果を検討し、テトラマー解析による登録時の全リンパ球中の抗 Tax 特異的 CD8⁺T リンパ球比率は、可溶性 IL-2R 濃度および HTLV-1 プロウイルス量と逆相関を示すことを明らかにした。また、全リンパ球中の抗 Tax 特異的 CD8⁺T リンパ球比率が 0% の患者と 0% より多い患者との間には全生存期間に有意差をみとめた。