

診断と治療社, 2013. p.234-41.

- 3) 西山由梨佳. K. ライソゾーム病の医療費等助成認定基準 1. 医療費等助成認定基準-ファブリー病を中心に. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 辻 省次(東京大学), 鄭 忠和(鹿児島大学), 成田一衛(新潟大学), 湯澤由紀夫(藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p. 304-5.
- 4) 小林博司. C. 臨床症状 5. 消化器症状. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 辻 省次(東京大学), 鄭 忠和(鹿児島大学), 成田一衛(新潟大学), 湯澤由紀夫(藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p.75-8.
- 5) 小林博司. E. 治療 2. 酵素補充概要 h. 酵素補充療法の副作用とその治療. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 辻 省次(東京大学), 鄭 忠和(鹿児島大学), 成田一衛(新潟大学), 湯澤由紀夫(藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p.206-11.

## 悪性腫瘍治療研究部

|            |               |
|------------|---------------|
| 教授: 本間 定   | 腫瘍免疫学         |
| 教授: 銭谷 幹男  | 肝臓病学          |
| (兼任)       |               |
| 准教授: 小井戸薫雄 | 消化器病学, 腫瘍免疫学  |
| (兼任)       |               |
| 講師: 赤崎 安晴  | 脳神経外科学, 腫瘍免疫学 |
| (兼任)       |               |

### 教育・研究概要

本研究部の業務目的は、がんを中心とする悪性腫瘍の新規治療法を開発し、悪性腫瘍治療の進歩に貢献することにある。研究者の自由な発想により構築された新規悪性腫瘍治療法のアイデアは基礎研究においてその理論的基盤を確立させ、臨床各科との共同研究による臨床試験でその有効性、安全性を検証し、実際の臨床への導入を目指していく。本研究部は生体の有する抗腫瘍免疫を利用して悪性腫瘍の治療を行う研究を継続してきており、本年度もこの分野を中心に研究を行った。

### I. 進行肺癌を対象とした WT1 class I & II ペプチドパルス樹状細胞 (DC) 療法の第 1 相臨床試験

本臨床試験は腫瘍抗原 Wilms' Tumor 1 (WT1) を認識する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化のみならず、抗腫瘍免疫の誘導と活性化に必須であるヘルパー T 細胞の活性化をその機序に取り入れた本邦初の臨床試験である。手術不能進行肺癌症例で規定のクライテリアを満たす者を試験参加者として登録し、アフエレーシスにより末梢血単核球を採取、GMA 対応細胞産生施設においてこれを培養し、大量の DC を得て治療まで凍結保存する。定法のゲムシタピン投与に併用して、2 週に 1 回の頻度で WT1 peptide (CTL を刺激する class I peptide とヘルパー T 細胞を刺激する class II peptide) をパルスした DC を患者に投与する。試験開始にあたり、WT1 class I peptide を単独でパルスした DC 療法を 3 例に施行し有害事象を認めなかったことから、WT1 class I peptide と class II peptide の両方をパルスした DC により治療を開始した。WT1 class I/II peptide pulse DC を投与された第 1 例目の 64 歳、男性は 2012 年 5 月より治療を開始し、重篤な有害事象を認めず、2013 年 3 月時点で病状は安定した状態で外来通院治療を継続している。さらに数名の進行肺癌患者の登録があり、引き続き同臨床試験に参加の予定である。

## II. 膠芽腫に対する樹状細胞療法 (DC) の臨床試験

膠芽腫は極めて予後不良な悪性脳腫瘍であり、有効な治療法の確立が望まれる。自己膠芽腫細胞と DC の融合細胞をワクチンとして用いた本治療法の施行により、膠芽腫に対する新薬テモゾラマイドとの併用で4年以上にわたる長期生存例を経験するようになった。すでに15例以上の評価可能症例の結果が集積し、テモゾラマイド単独治療例に比較し、DC/テモゾラマイド併用例では明らかな生存期間の延長が認められている。

## III. 細胞性免疫を誘導する人工蛋白ワクチンの開発

モルクラフトの技術を用いて細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の認識する CTL epitope peptide, ヘルパー T 細胞の認識する helper epitope peptide, さらに抗原蛋白を構成する介在ペプチドを組み合わせた人口蛋白を合成し、このうち、最適の配列を有する人口蛋白が強力な細胞性免疫を誘導するワクチンとして機能することを見出した。OVA の epitope を用いて作成された人口蛋白ワクチンのマウスへの投与により効率的に OVA 特異的 CTL が誘導され、OVA 遺伝子導入腫瘍細胞に対する抑制効果が認められた。各種腫瘍抗原の CTL epitope peptide や helper epitope peptide を組み合わせてモルクラフトにより作製した人工蛋白は、その強い細胞性免疫誘導能から将来の有望ながんワクチンとなる可能性がある。

## IV. Proteomics 解析を用いた新規腫瘍抗原、腫瘍マーカーの探索

ヒト前立腺癌細胞株の HLA 分子上に提示される抗原性ペプチドを酸抽出法により回収し、LC/MS/MS を用いて解析することにより新規腫瘍抗原候補を複数同定し報告した。AIM1L, TMEM191C, c20orf201 などの新規腫瘍抗原候補分子は前立腺癌以外の腫瘍細胞に広範に発現が認められたが、正常臓器の発現は精巣、小脳、胎盤などに限られ、新規がんワクチンの標的抗原となる可能性が示された。

## V. HER2 発現増強誘導を介した膀胱癌に対する新規分子標的療法

膀胱癌は高率に HER2 を発現するが、乳癌に比較してその発現量は低く、HER2 に対する monoclonal 製剤 trastuzumab の有効性は低い。われわれは膀胱癌の標準治療薬ゲムシタピン (GEM) が膀胱癌細胞の HER2 発現を増強させることを見出し、新

たに開発された抗癌剤抱合 HER2 抗体 Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) を GEM と併用する膀胱癌に対する新たな分子標的療法を開発することを着想した。GEM 処理されたヒト膀胱癌細胞 PaCa2 には HER2 発現増強が見られ、引き続き T-DM1 処理を行うと、強い細胞傷害が認められた。

## VI. 化学療法剤による腫瘍細胞の免疫抑制分子 PD-L1 発現抑制効果の検討

腫瘍細胞の細胞膜上に発現する Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) は腫瘍細胞を攻撃する CTL 上の PD-1 分子と結合すると CTL にアポトーシスを誘導し、また、抗 PD-L1 抗体の投与は黒色腫などに抗腫瘍効果を示したことから、PD-L1 は担癌状態における抗腫瘍免疫抑制に重要な役割を演ずることが示された。われわれは膀胱癌細胞の PD-L1 発現を抑制する効果を示す化学療法剤、分子標的薬の探索を行い、一部の NF- $\kappa$ B 阻害薬にその効果を認めた。

### 「点検・評価」

本年度は継続中の2件の臨床試験は順調に推移し、多くの実りあるデータが得られた。また、次世代のがん治療研究に結びつく新たなシーズの基礎研究も進み、興味ある結果が得られたことは有意義であった。今後、これらの活動をさらに活性化させ、より多くの臨床科との共同研究を推進することにより、独自の悪性腫瘍治療法の開発に繋げていきたいと考える。一方、本年度はこれらの研究を支える研究費の獲得は必ずしも好調ではなく、これは、研究費獲得のための重要な要素である研究論文発表が堅調とは言えなかったことも関与していると思われる。次年度からはより積極的な情報発信と研究費獲得のための努力が望まれる。

2012年度は3名の学生を研究室配属に迎え入れ、充実した研究実習を行った。学生にとっても実りあるものと思われるが、教員の研究テーマ推進にも大いに寄与している。今後、このような機会を積極的に生かしていく努力を継続していくことが重要と思われる。また、次年度以降は大学院教育の拡充、関連企業との産学共同研究も推進していく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Naga-

- tsuma K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Combined TLR2/4-activated dendritic/tumor cell fusions induce augmented cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 2012; 8(3) : e59280.
- 2) Nakano M, Saeki C, Takahashi H, Homma S, Tajiri H, Zeniya M. Activated natural killer T cells producing interferon-gamma elicit promoting activity to murine dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clin Exp Immunol* 2012; 170(3) : 274-82.
- 3) Kimura T, Furusato B, Miki J, Yamamoto T, Hayashi N, Takahashi H, Kamata Y, van Leenders GJ, Visakorpi T, Egawa S. Expression of ERG oncoprotein is associated with a less aggressive tumor phenotype in Japanese prostate cancer patients. *Pathol Int* 2012; 62(11) : 742-8.
- 4) Kan S, Hazama S<sup>1)</sup>, Maeda K<sup>1)</sup>, Inoue Y<sup>1)</sup>, Homma S, Koido S, Okamoto M (Keio Univ), Oka M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Yamaguchi Univ). Suppressive effects of cyclophosphamide and gemcitabine on regulatory T-cell induction in vitro. *Anticancer Res* 2012; 32(12) : 5363-9.
- 5) Tano T<sup>1)</sup>, Okamoto M<sup>2)</sup>, Kan S, Nakashiro K<sup>1)</sup>, Shimodaira S<sup>1)</sup>, Koido S, Homma S, Sato M<sup>1)</sup>, Fujita T<sup>2)</sup>, Kawakami Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Keio Univ), Hamakawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Ehime Univ). Prognostic impact of expression of Bcl-2 and Bax genes in circulating immune cells derived from patients with head and neck carcinoma. *Neoplasia* 2013; 15(3) : 301-14.

膀胱癌細胞に対する免疫的細胞死の誘導. 第129回成医会総会. 東京, 10月.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 込田英夫, 小井戸薫雄, 本間 定. 瘍血管ペリサイトを標的とした新たながん免疫療法と GIST 治療への応用. 第98回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [日消誌 2012; 109(臨増総会) : A175]
- 2) 本間 定. がんワクチンを用いたがんの治療の現状. 第84回獣医麻酔外科学会・第96回日本獣医循環器学会・第51回日本獣医画像診断学会 2012年春季合同大会. 大宮, 6月.
- 3) 北村秀光<sup>1)</sup>, 大竹淳矢<sup>1)</sup>, 高橋典彦<sup>1)</sup>, 大野陽介<sup>1)</sup>, 中野基一郎<sup>1)</sup>, 藤堂 省<sup>1)</sup>, 福田 論<sup>1)</sup>, 奥野清隆 (近畿大), 戸倉新樹 (産業医大), 本間 定, 小井戸薫雄, 富樫裕二 (バイオイミュランス), 西村孝司<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>北大). 進行がん患者に対する MAGE-A4 あるいは Survivin を標的とした H/K-HELP がんワクチン第1相臨床試験. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月. [日癌総会記 2012; 71回 : 101-2]
- 4) 寺島理沙, 佐川由紀子, 鎌田裕子, カンシン, 伊藤正紀, 小井戸薫雄, 本間 定. 化学療法剤によるヒト