

がんに対する免疫療法の基本

国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
免疫療法開発分野 中面 哲也（なかつら てつや）

発表者・研究責任者の利益相反開示事項



研究費の財源	レ科学研究費 ☐ 受託 ☐ 寄付 ☐ その他()		財源の スポンサー	厚生労働省
発表者氏名	中面 哲也		所属／身分	国立がん研究センター 免疫療法開発分野 分野長
	該当なし	該当有りの場合:企業名等		
企業の職員・法人の代表	☐			
企業等の顧問職	☐			
株式など	☐			
講演料など	☐			
原稿料など	☐			
研究費(治験等)	レ	小野薬品工業株式会社		
寄付金	☐			
専門的助言・証言	☐			
臨床試験実施法人の代表	☐			
その他(贈答品等)	☐			
研究責任者氏名			所属／身分	
	該当なし	該当有りの場合:企業名等		
企業の職員・法人の代表	☐			
企業等の顧問職	☐			
株式など	☐			
講演料など	☐			
原稿料など	☐			
研究費(治験等)	☐			
寄付金	☐			
専門的助言・証言	☐			
臨床試験実施法人の代表	☐			
その他(贈答品等)	☐			

国立がん研究センター



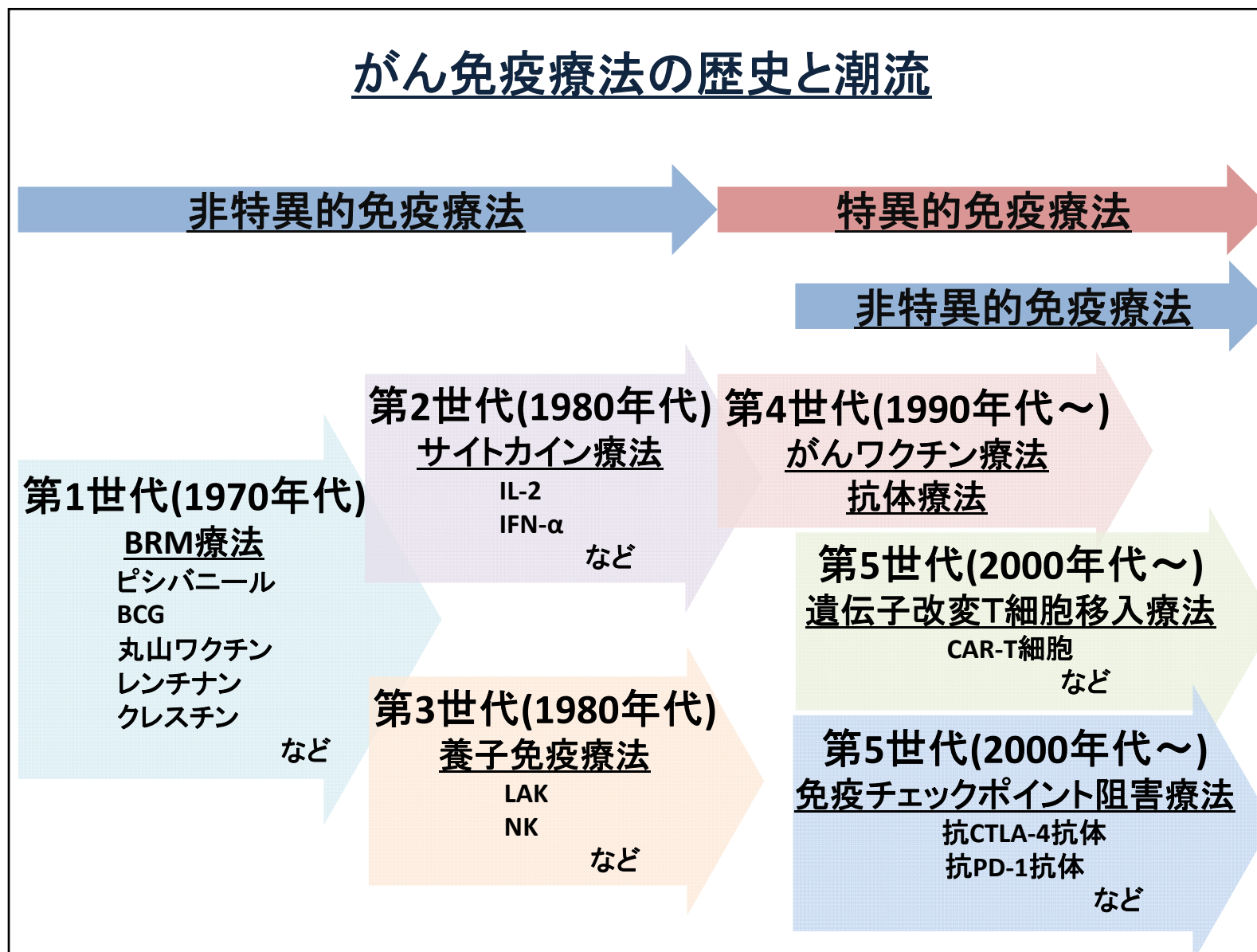
日本におけるがん制圧の中間拠点として、がんその他の悪性新生物に対する診療、研究、技術開発、治験、調査、政策提言、人材育成、情報提供を行う。
1962年に設立。2010年4月より独立行政法人に移行。

がんに対する免疫は存在する

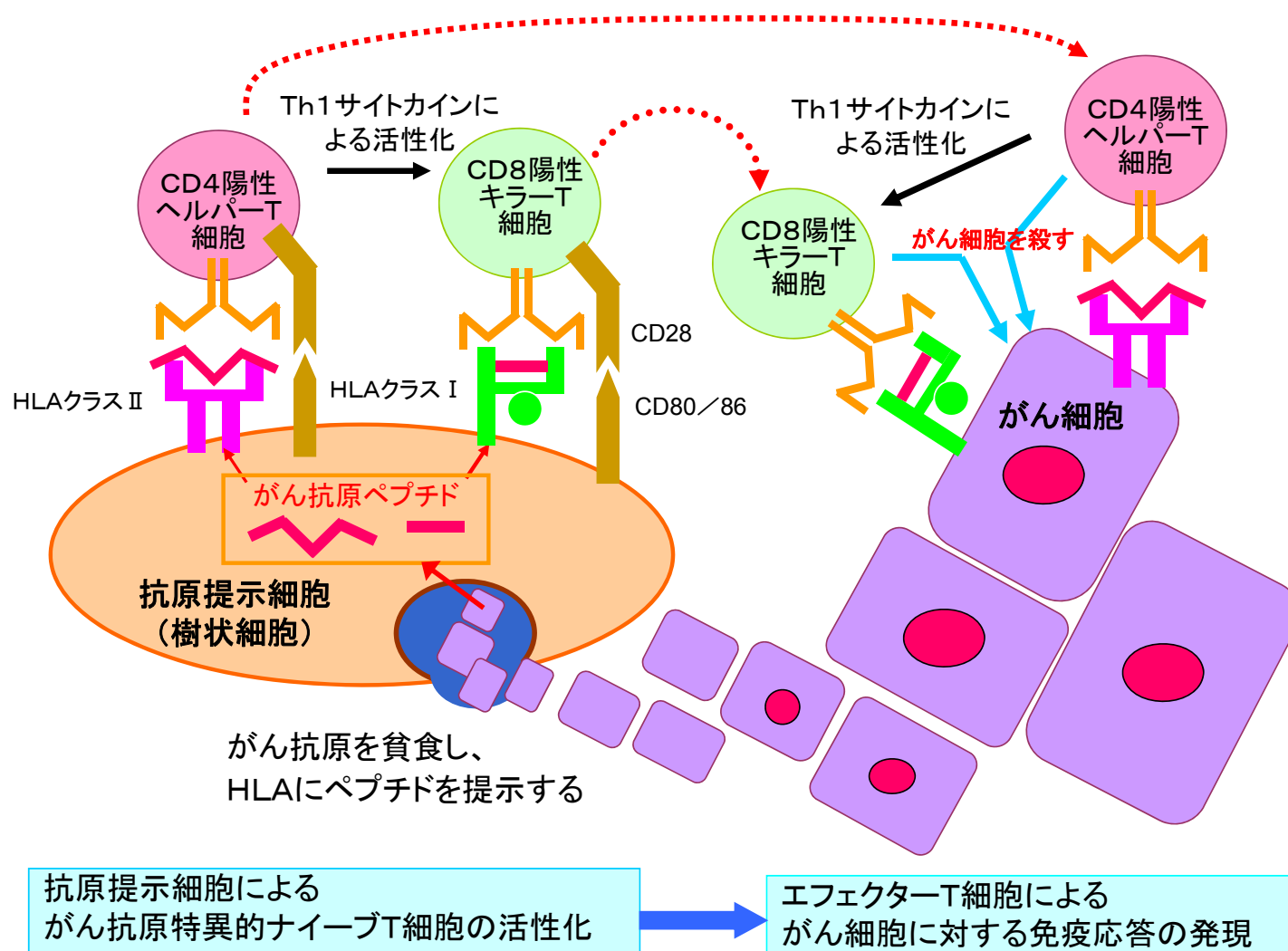
- がんの免疫療法の概念は既に19世紀からあった。医師たちはがん患者が細菌に感染すると、がんが小さくなる場合があることに気づいていた。そこから生まれたColey's vaccine (toxin) は、時にはがんの完全退縮を得たが、広くは受け入れられなかった。
- がんにはまれではあるが自然退縮が起こる。これにはおそらく免疫も関与している。自然退縮が起こりやすいがん種は、腎がん、神経芽腫、子宮絨毛がん、悪性黒色腫（メラノーマ）
- 1967年ごろには、がん細胞の自家移植の報告がなされている。手術で得られたがん組織からがん細胞をばらばらにして、1万個、10万個、100万個、1000万個、1億個とその患者の皮下に移植した結果、進行がんの患者でも1万個は完全に拒絶され、10万個では時に移植が成立し、1億個ではほとんど移植が成立することがわかった。
- これらの研究結果は、がんに対する免疫の確かな存在と、一方ではその限界も示していると言えよう。

がんに対する免疫は存在する

- 1990年代中頃には、免疫不全マウス、T細胞とB細胞を欠く **RAG2 欠損マウス**、あるいは **IFN- γ 欠損マウス**では、発がん物質であるメチルコラントレン誘導性の悪性腫瘍の発生頻度が、野生型マウスに比べて高いという現象が観察された。がんにはまれではあるが自然退縮が起こる。これにはおそらく免疫も関与している。
- さらに、自然発がんに関しても、RAG2欠損マウスでは野生型に比べて、上皮性腫瘍の発生率が高かった。
- ヒトの場合でも、代表的な免疫不全症候群である AIDS患者では、治療薬の奏功による患者の寿命延長により、ウイルス性発がん以外にも、固形がん、特に肺がんの罹患率が増加している。
- 同様に、免疫抑制剤の投与を受けた移植患者でも非ホジキンリンパ腫、肺がん、肝臓がん、腎臓がんなどのリスクが増加する。
- これらの観察より、T細胞をはじめとする免疫システムは、in vitroにおいて実際にがん細胞、あるいは DNA損傷などを契機として形質転換した、前がん状態の細胞の排除に寄与することが示唆される。



《 抗腫瘍免疫におけるリンパ球の相互作用 》



NCC-EPOC TRグループ 免疫療法開発分野 がん免疫療法開発の三本の矢

1. がんワクチンの開発

企業への導出の実績 治療だけでなく予防法も開発

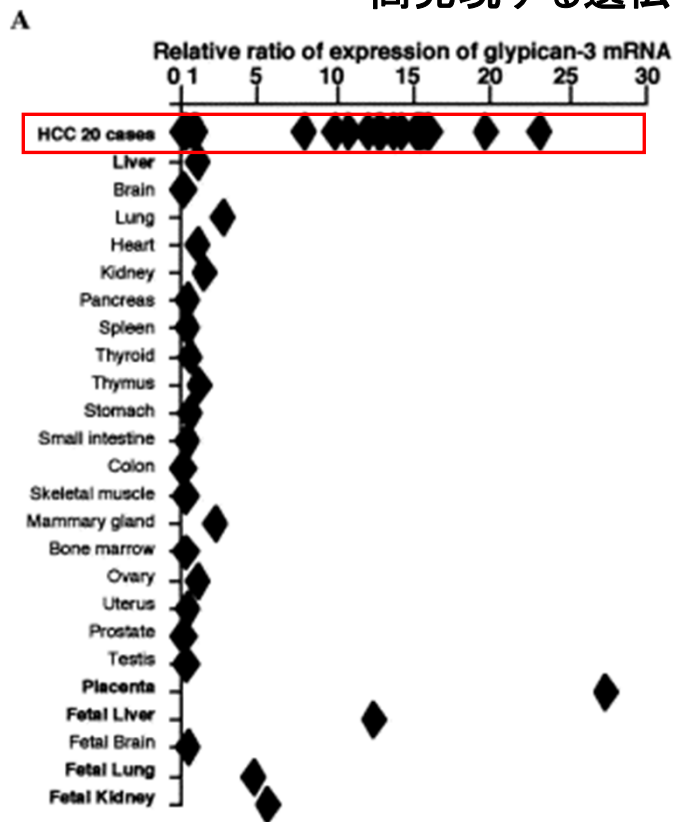
2. Immune modulating agentsの開発

チェックポイント分子を標的とした治療はがん治療を変える
企業品の開発とともに日本発のアカデミアシーズの開発も

3. がん免疫細胞療法の開発

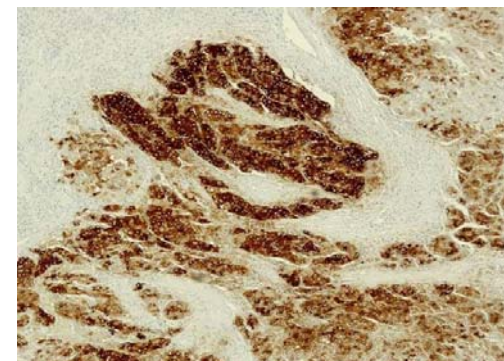
日本発のアカデミアシーズの開発
CAR-T細胞療法やiPS細胞由来免疫細胞療法の開発も

cDNAマイクロアレイ解析によりglypican-3 (GPC3)が肝細胞がんの特異的に高発現する遺伝子であることを同定した

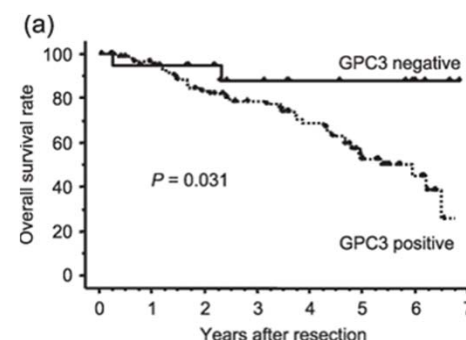


Biochem Biophys Res Commun. 2003

東大医科研ヒトゲノムセンター中村祐輔先生らの
研究成果をもとに解析



GPC3は肝細胞がん患者の約80%で高発現している

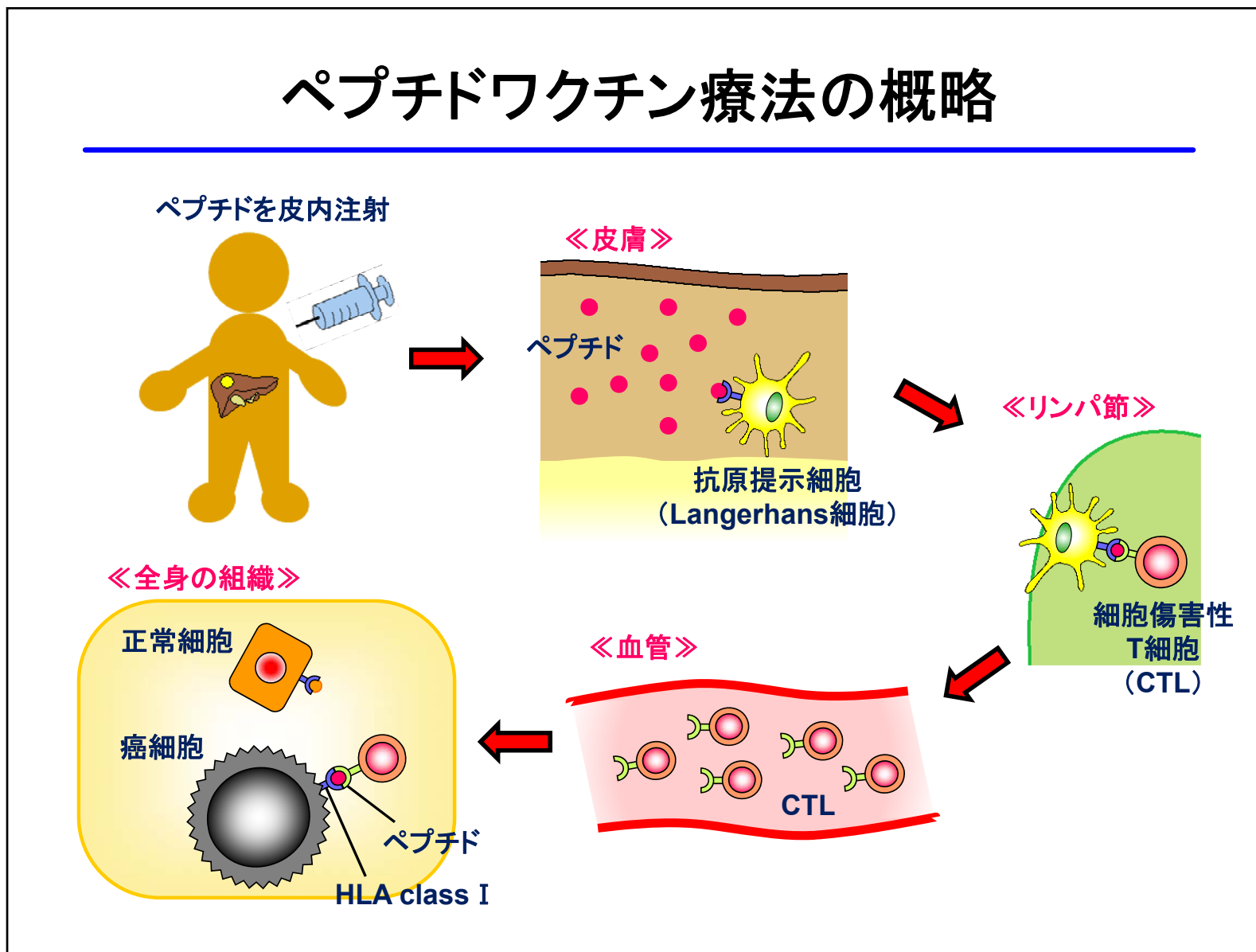


GPC3陽性の肝細胞がんは予後不良

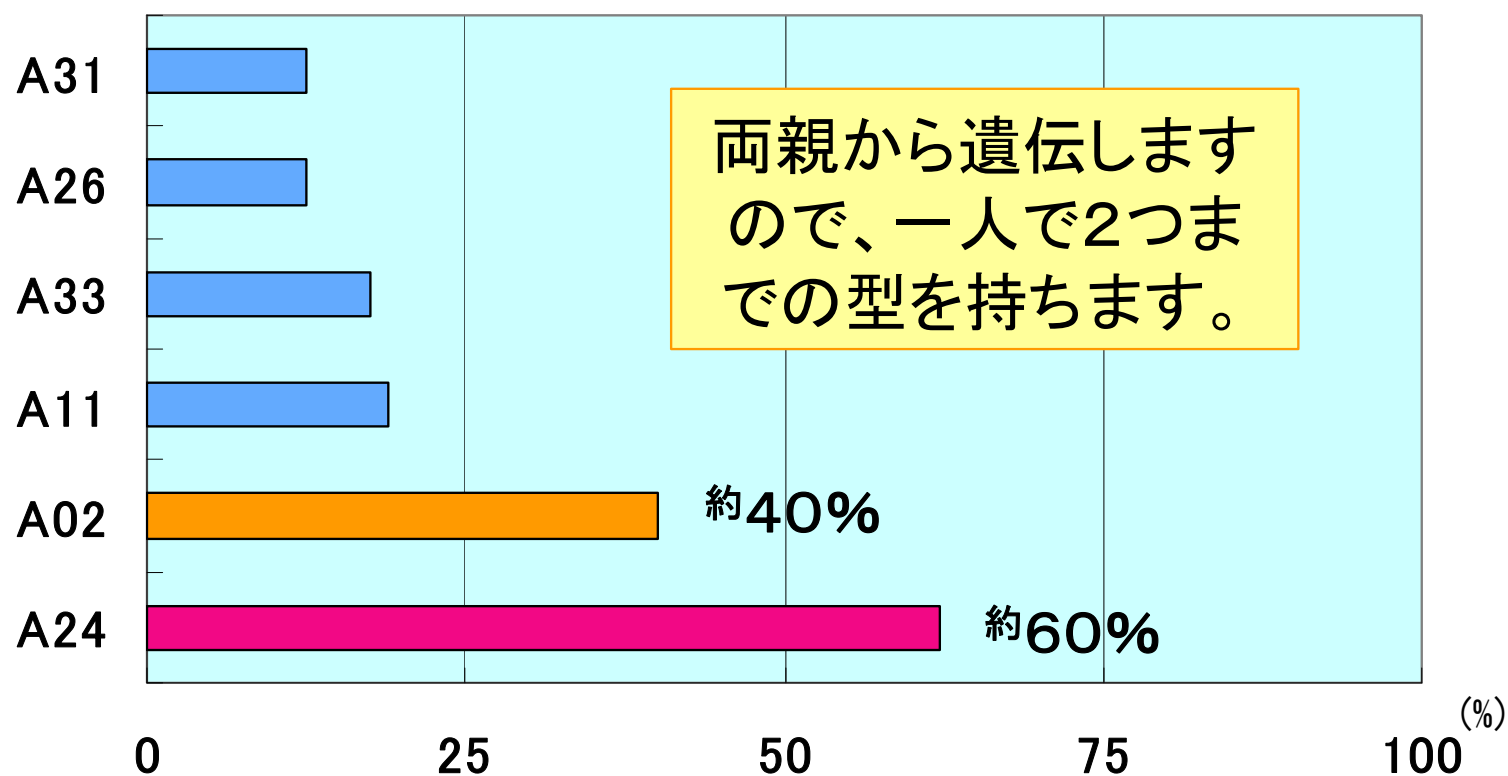
Shirakawa H. et. al Cancer Sci. 2009

悪性黒色種、卵巣明細胞腺がん、小児がん、肺扁平上皮がんにおいてもGPC3の発現が確認されている

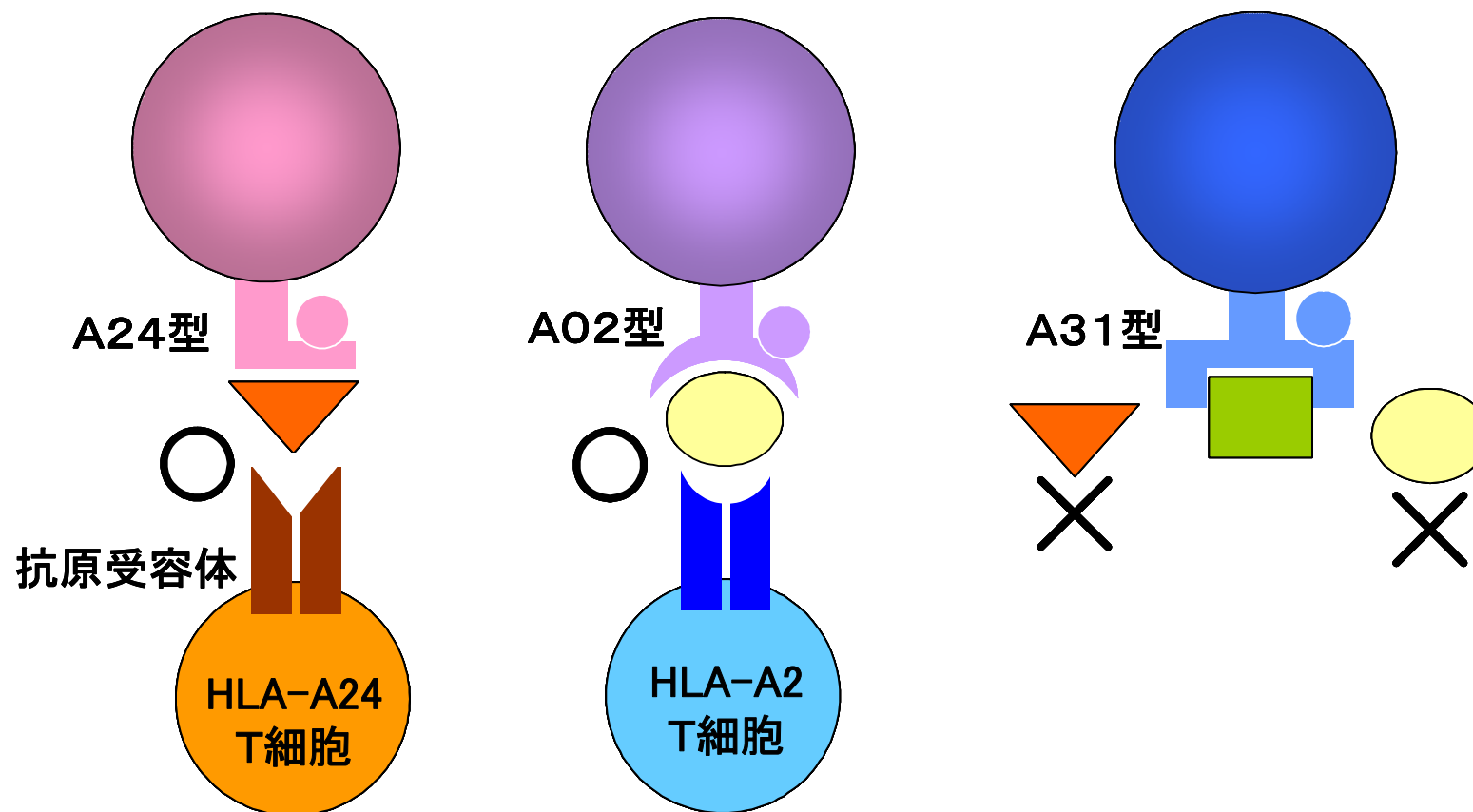
ペプチドワクチン療法の概略



日本人のHLA型



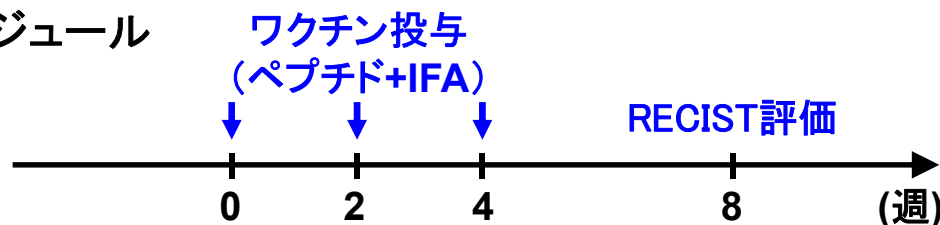
HLA型が異なるとペプチドワクチンも異なる



Glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチン 臨床第 I 相試験 (2007～2009年)



- ・ 対象 進行・再発肝細胞癌 33例
- ・ 治療スケジュール



GPC3ペプチドワクチン

HLA-A2 GPC3₁₄₄₋₁₅₂ (FVGEFFTDV)
HLA-A24 GPC3₂₉₈₋₃₀₆ (EYILSLEEL)

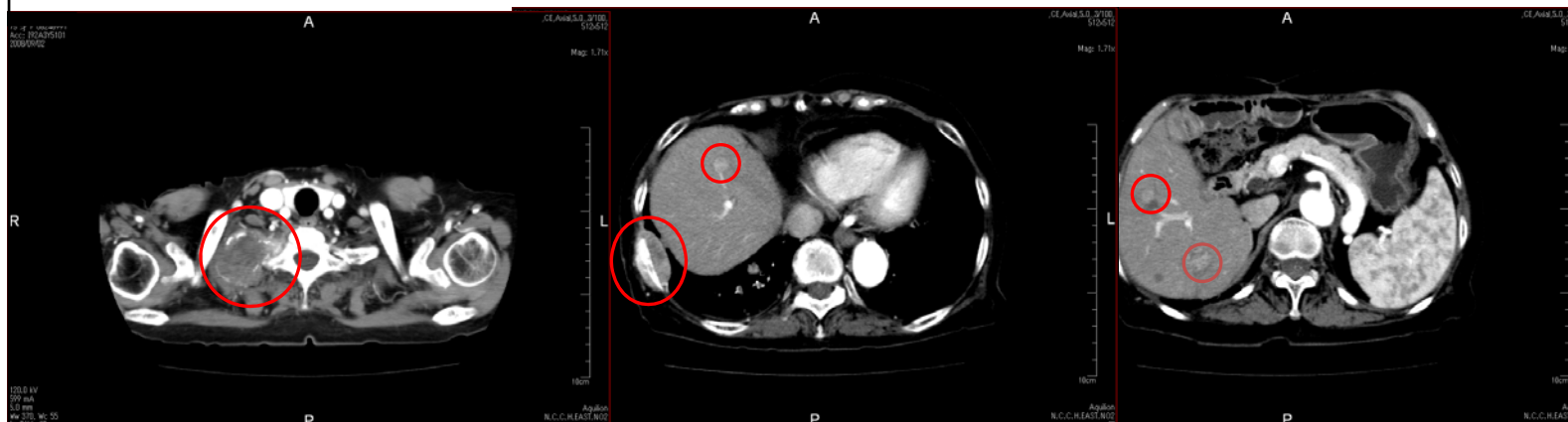
ペプチド投与量

0.3 mg
1.0 mg
3.0 mg
10.0 mg
30.0 mg

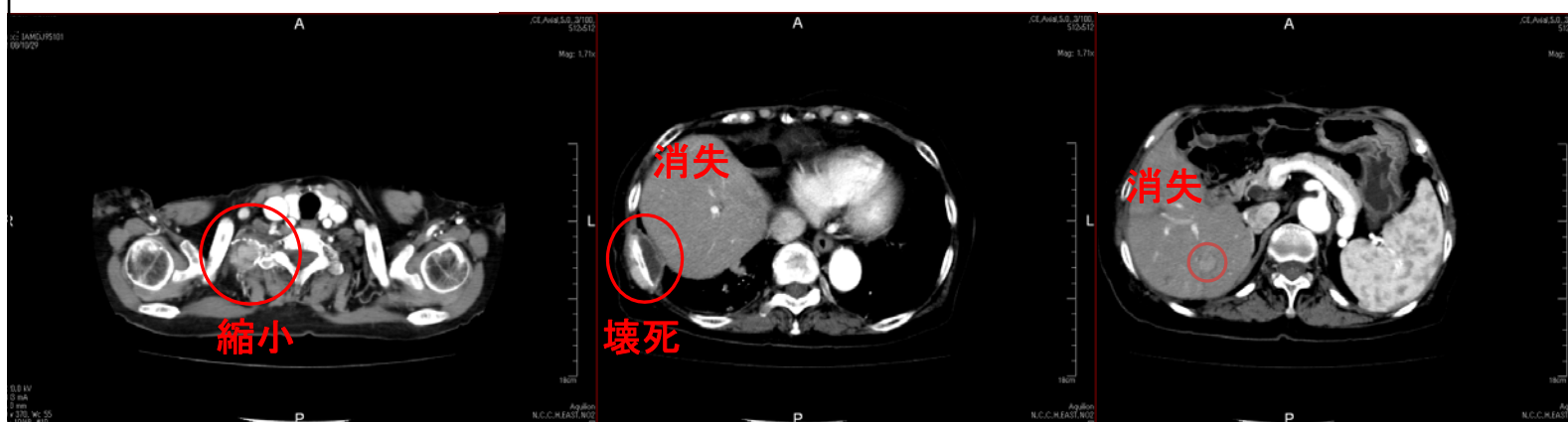
Sawada Y. et al Clin. Cancer Res. 2012、Yoshikawa T. et al Cancer Sci. 2011
Sawada Y. et al OncoImmunology 2012、Nobuoka D. et al Human Vaccines 2013

PRの症例

75y F multiple HCC, bone meta, lung meta, LN meta HLA-A*0207/1101
HLA-A2-restricted glypican-3 peptide: 30 mg per body, 3 times vaccination



ペプチドワクチン投与前 9/ 2/2008

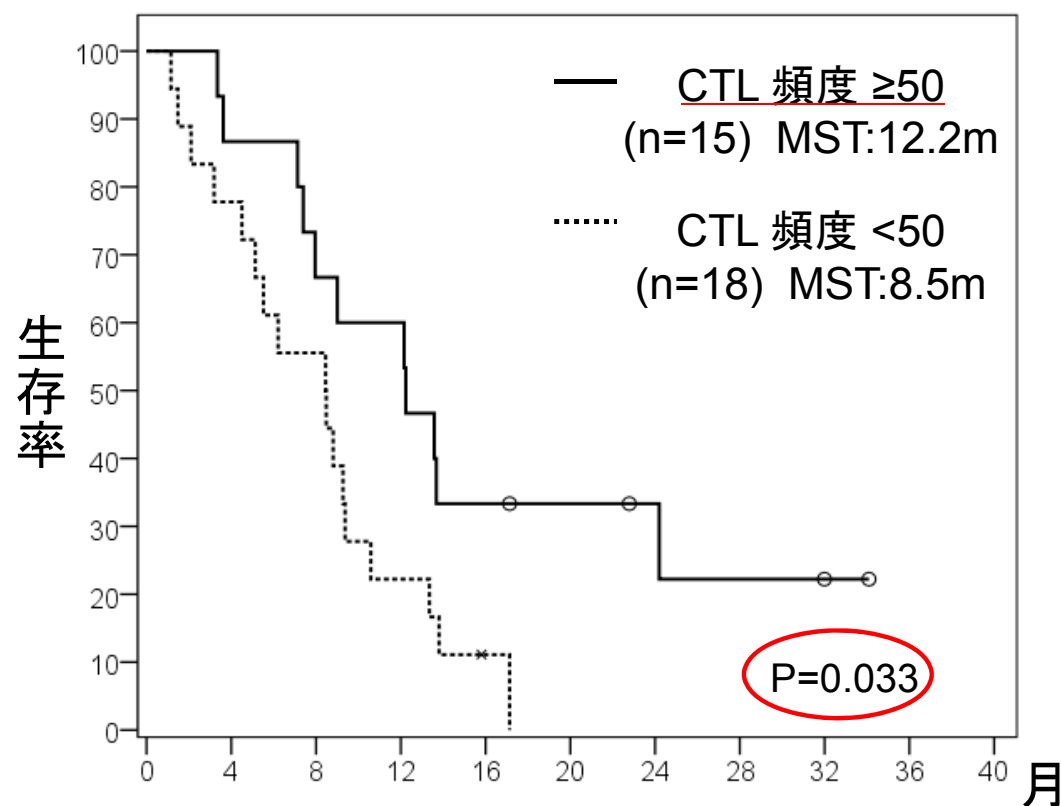


ペプチドワクチン3回投与後 10/29/2008

GPC3ペプチドワクチン第 I 相臨床試験

進行がん患者のQOLを保ちつつ、予後を延ばせる可能性がある
ここをPrimary endpointとして承認を目指すべき

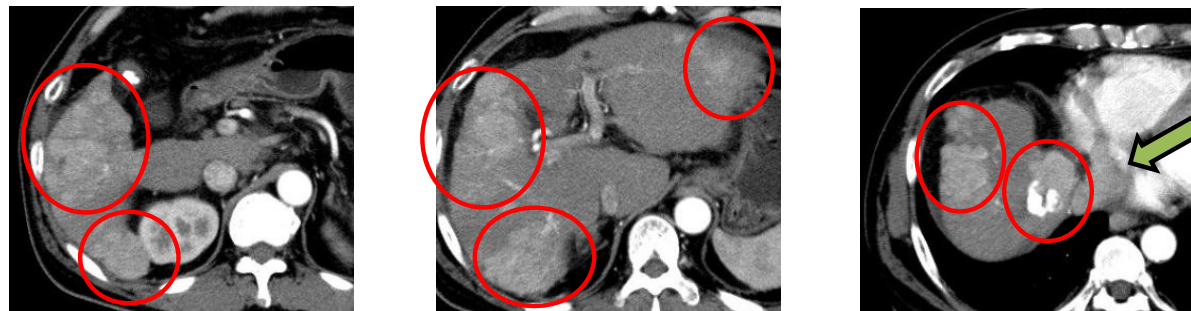
Kaplan-Meier Curves for overall survival



Sawada Y. et al Clin. Cancer Res. 2012

進行がんに対する臨床試験

GPC3ペプチドワクチン投与前



GPC3ペプチドワクチン2回投与後



卵巣明細胞腺がんに対する GPC3由来ペプチドワクチン投与患者(HLA-A24)

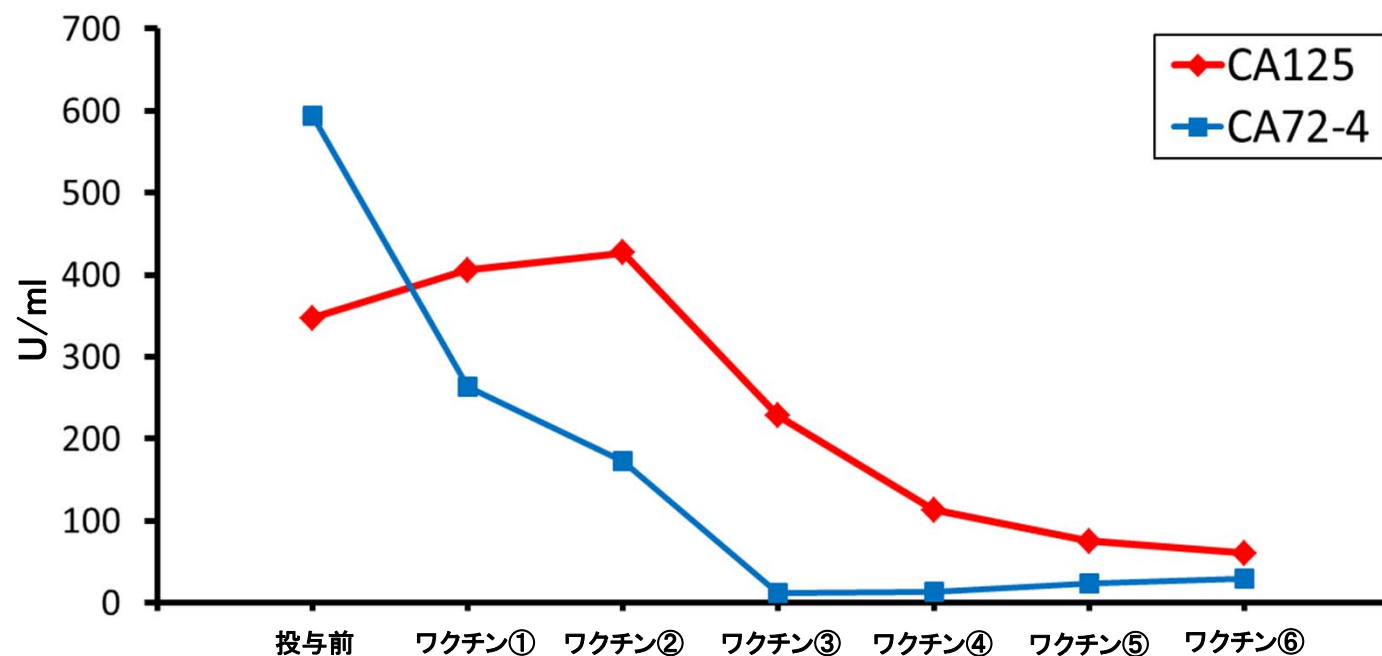
群分け: **進行群** 42歳、stage IIIc

HLA-A*24:02, 31:01

本臨床試験までの治療内容:

初回手術(ATH+BSO+後腹膜リンパ節サンプリング、残存+)→TC療法→IDS(PEN+PAN+OM)→CPT-T+CDDP療法

ペプチド 3.0 mg 投与



卵巣明細胞腺がんに対する GPC3由来ペプチドワクチン投与患者(HLA-A24): **PR**症例

群分け: 進行群 42歳、stage IIIc

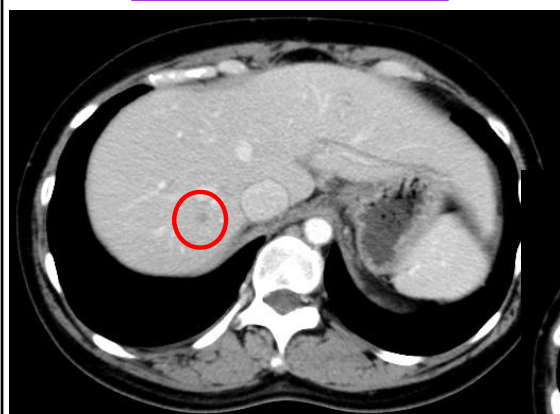
HLA-A*24:02, 31:01

本臨床試験までの治療内容:

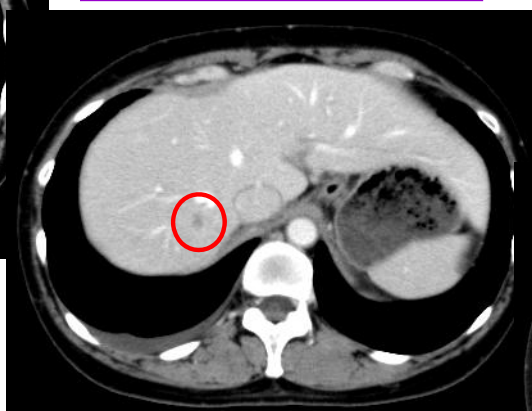
初回手術(ATH+BSO+後腹膜リンパ節サンプリング、残存+)→TC療法→IDS(PEN+PAN+OM)→CPT-T+CDDP療法

ペプチド 3.0 mg 投与

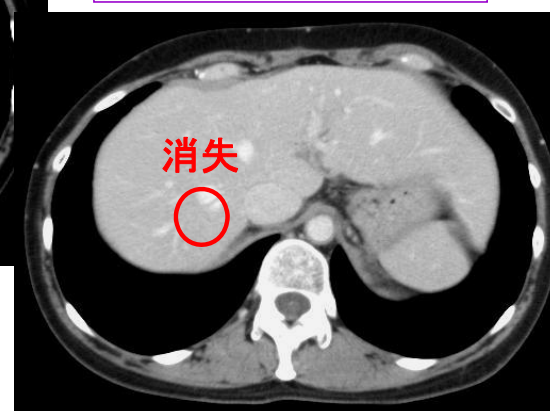
肝転移 ワクチン投与3週間前



ワクチン2回目投与2週間後

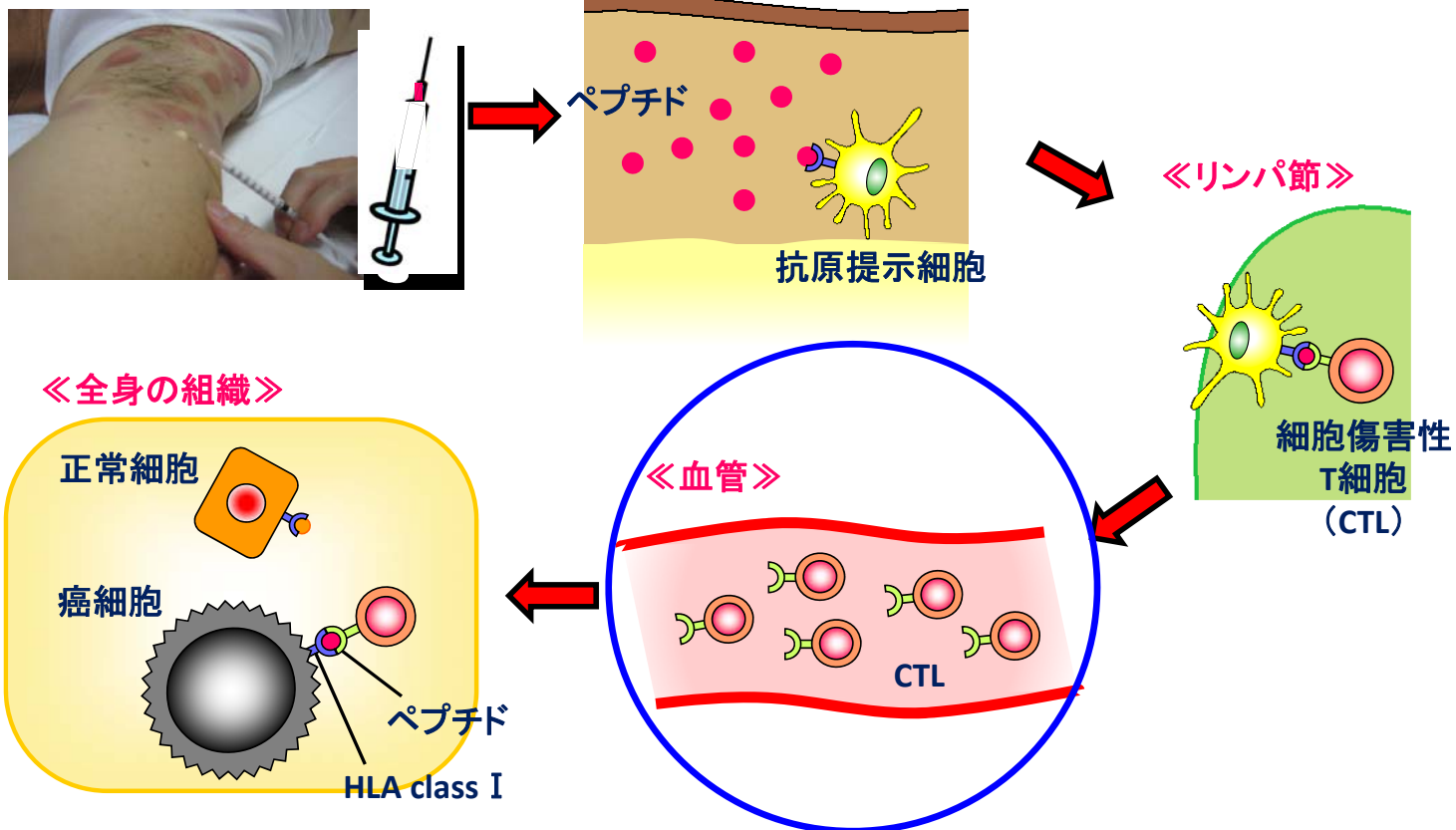


ワクチン5回目投与2週間後

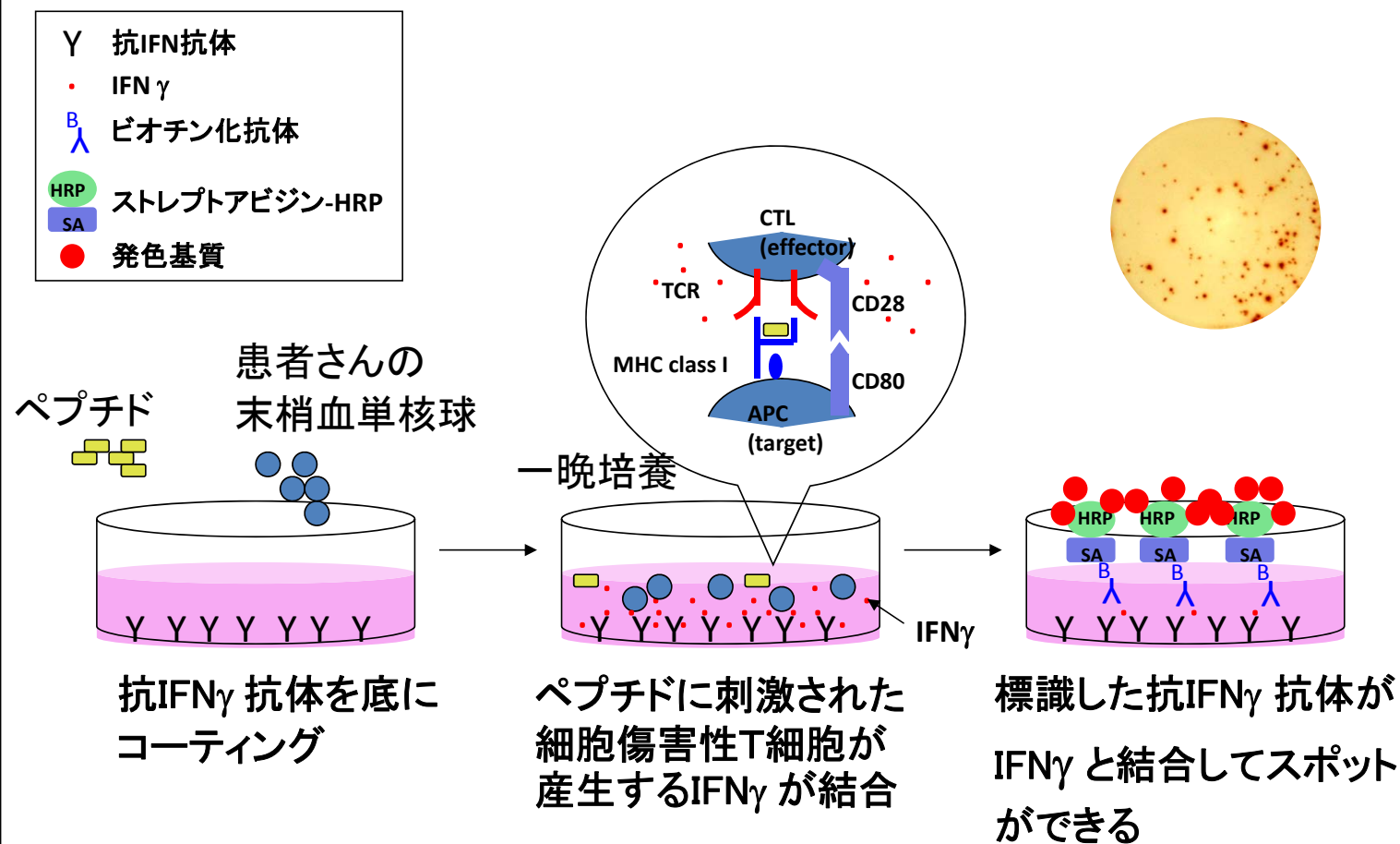


がんペプチドワクチン療法の原理

- GPC3 ペプチドワクチン
(がん特異的抗原) 投与



ELISPOT アッセイ (Enzyme-linked Immunospot)



Dextramerを用いた抗原ペプチド特異的CD8陽性キラーT細胞(CTL)の検出

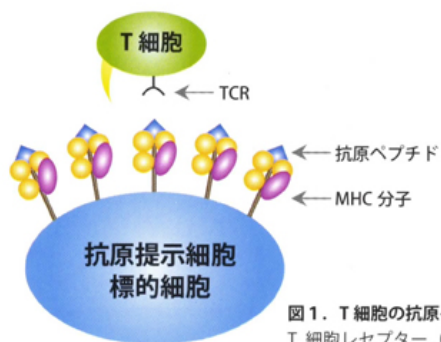
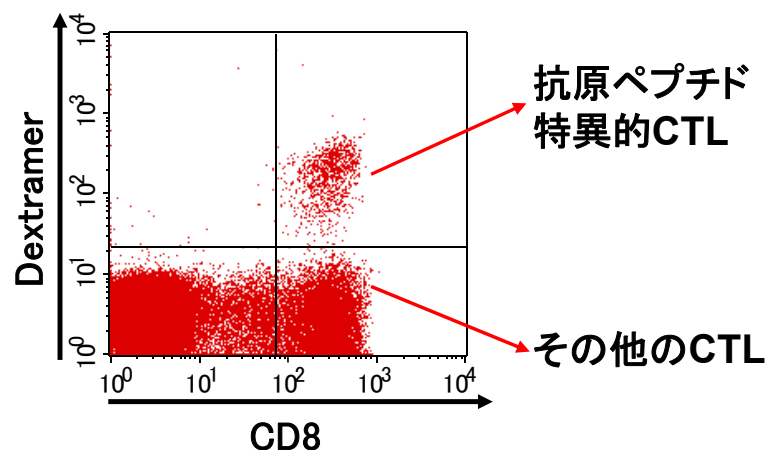
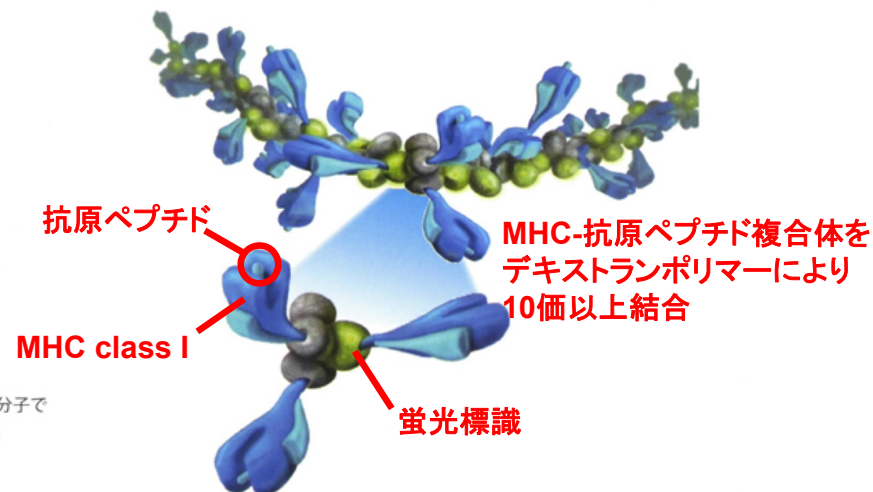


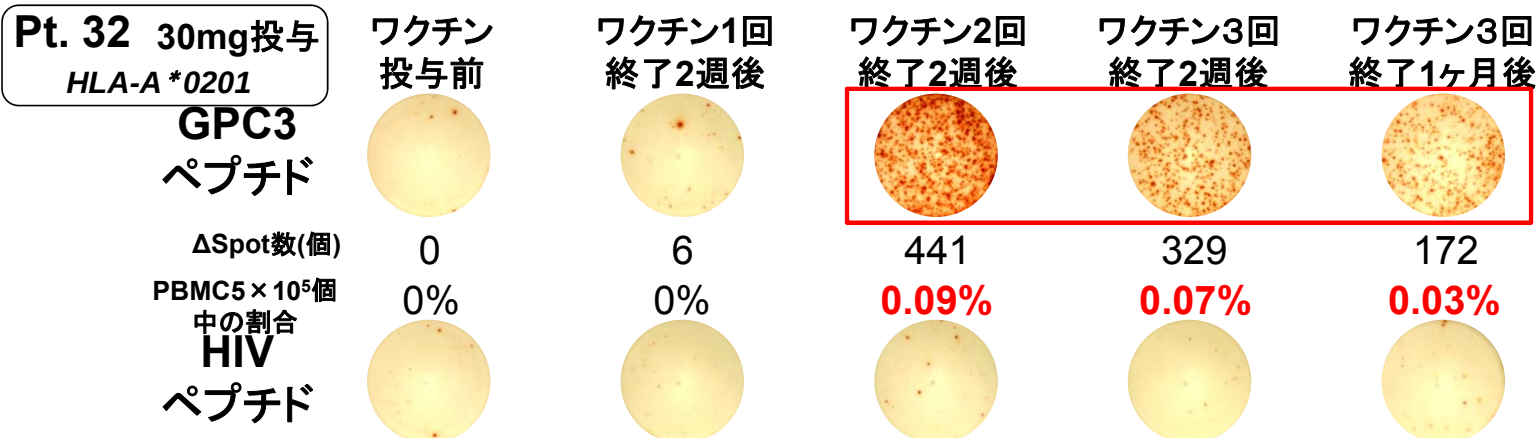
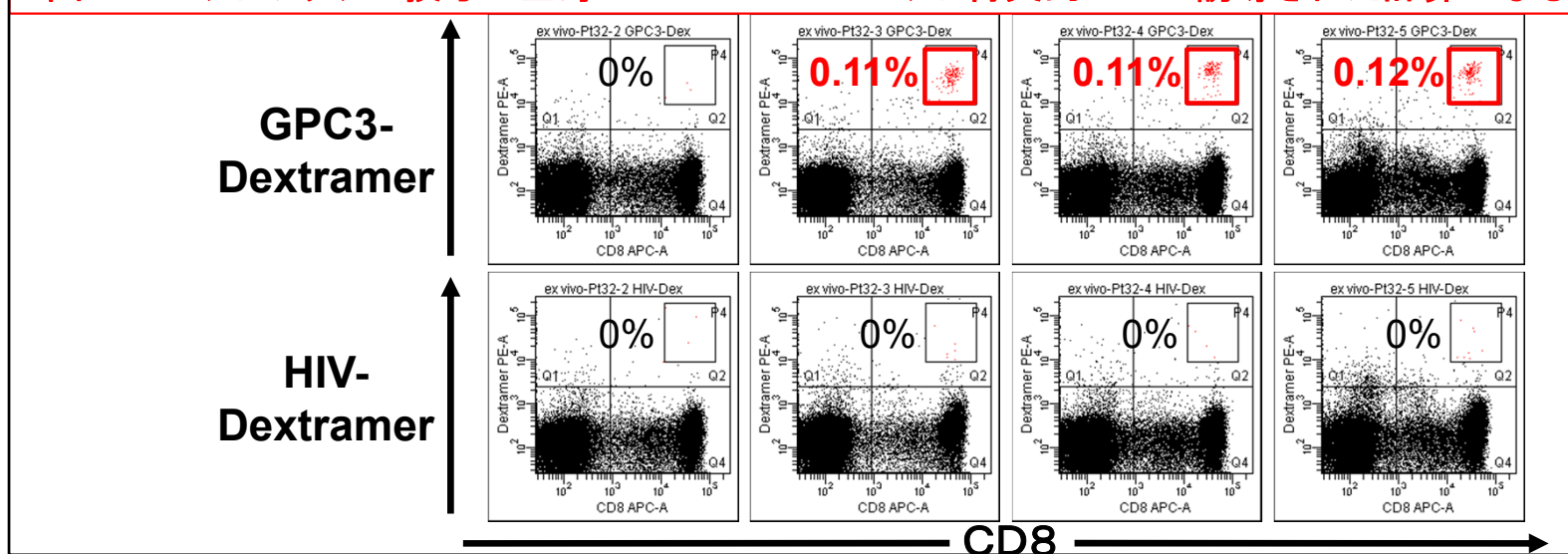
図1. T細胞の抗原ペプチド認識
T細胞レセプター (TCR) は、特定の MHC 分子で提示される抗原特異的なペプチドを認識する。



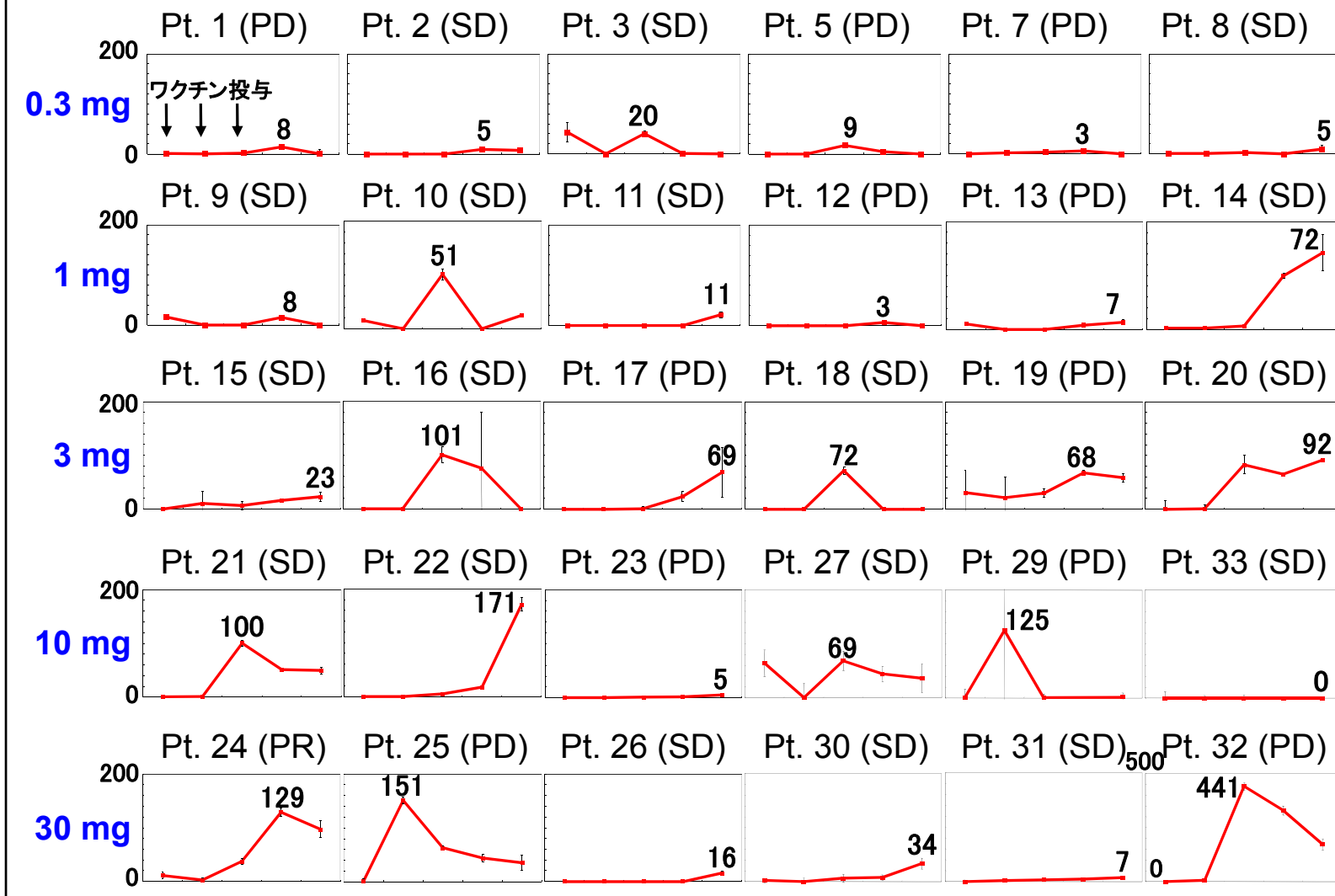
Tetramer, Pentamerと比較して

- ・ 低バックグラウンド
- ・ ポジティブ細胞の蛍光強度が高い

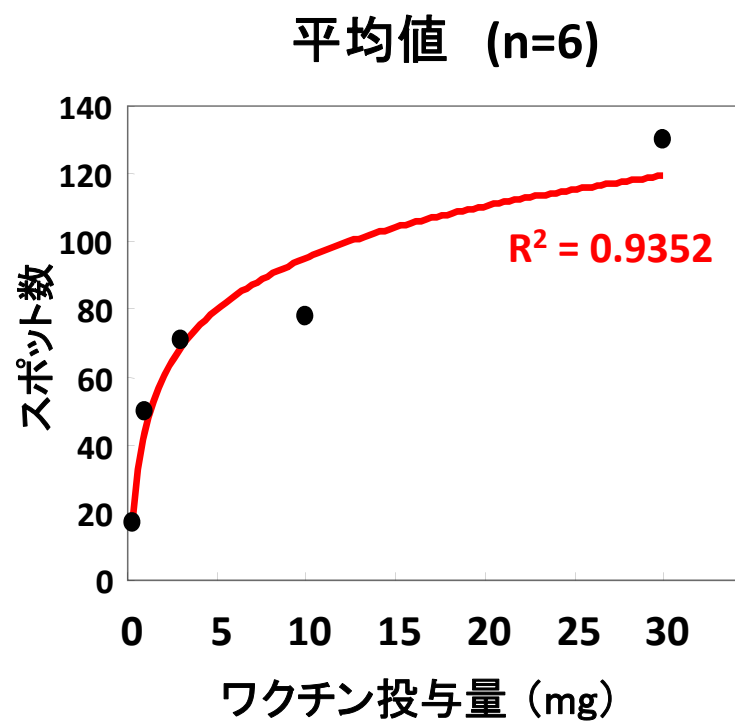
Immudex社ホームページより
<http://www.immudex.com/default.htm>

末梢血中ペプチド特異的CTLのモニタリング: *ex vivo* IFN γ ELISPOT2回のペプチドワクチン投与で全身に 10^9 のGPC3ペプチド特異的CTLが誘導された計算になる

ワクチン投与前から3回投与1ヶ月後までのGPC3特異的CTLの頻度の推移

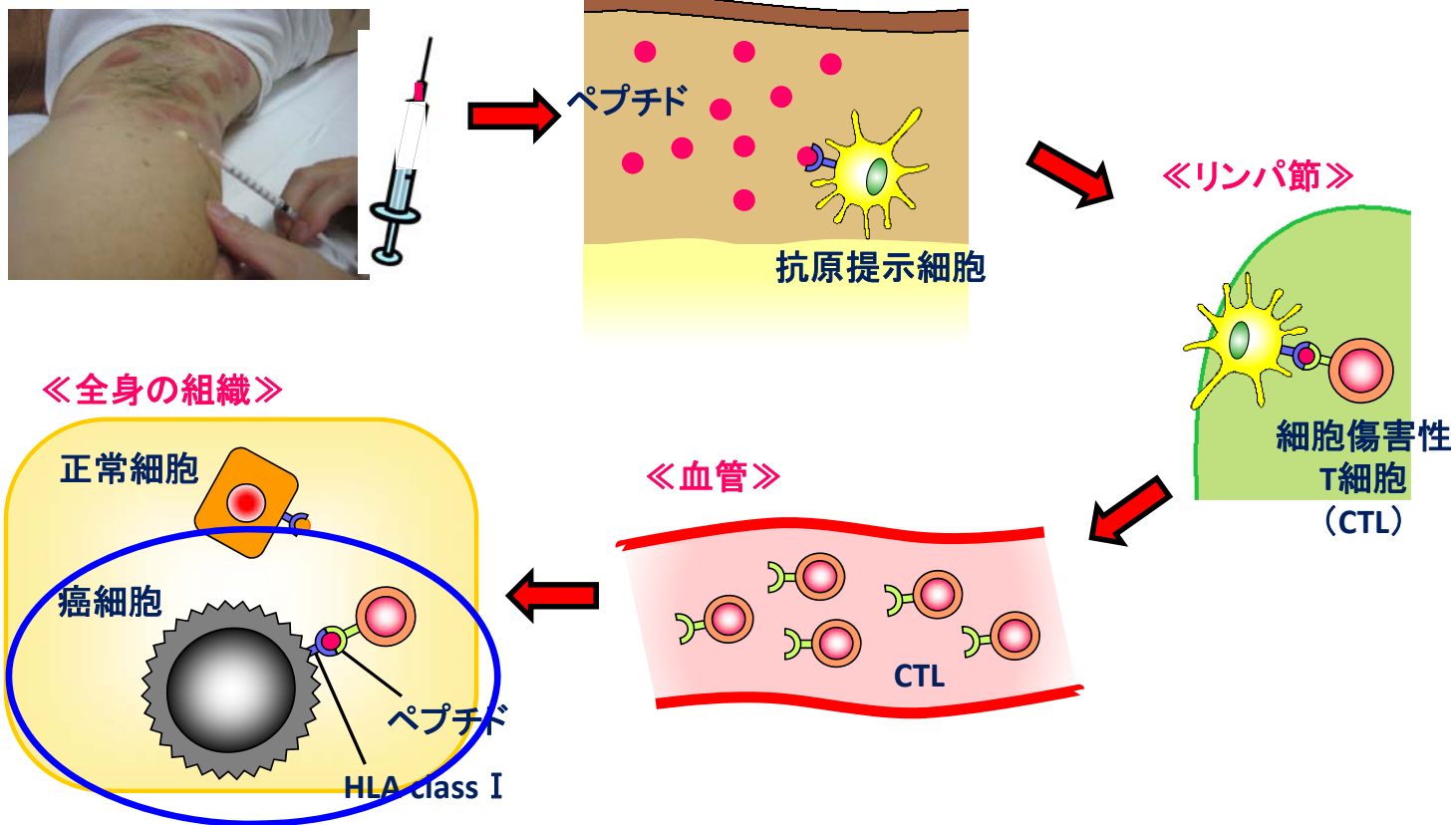


ワクチンの投与量と投与後GPC3特異的CTLの頻度の最大値の相関



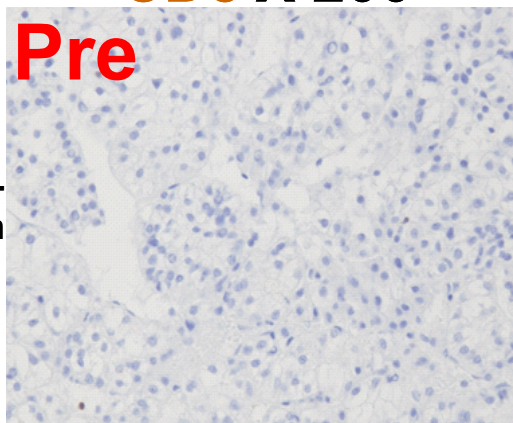
がんペプチドワクチン療法の原理

- GPC3 ペプチドワクチン
(がん特異的抗原) 投与



ワクチン後の腫瘍内にCD8陽性のキラーT細胞が多数浸潤
(他のグループの臨床試験ではここまで証明していない)

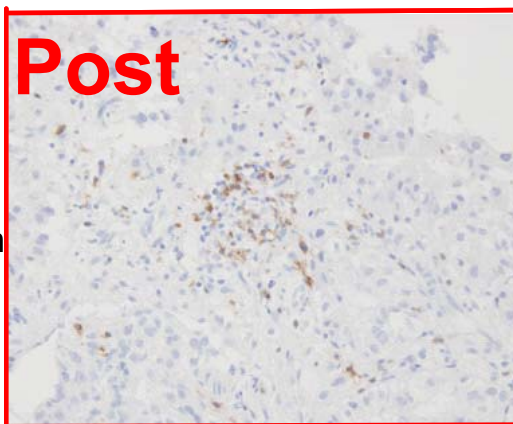
CD8 X 200



HCC at pre-
vaccination

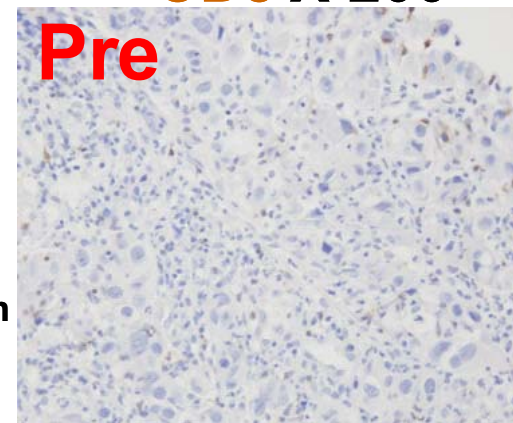
Group 1

Pt. 8
HLA-A *0201



HCC after
vaccination

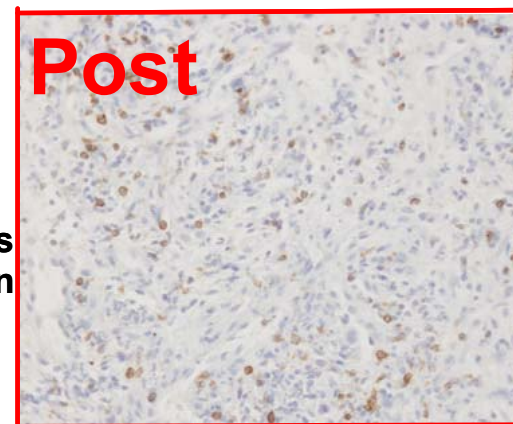
CD8 X 200



Abdominal
Lymph Node
metastasis at
pre-vaccination

Group 2

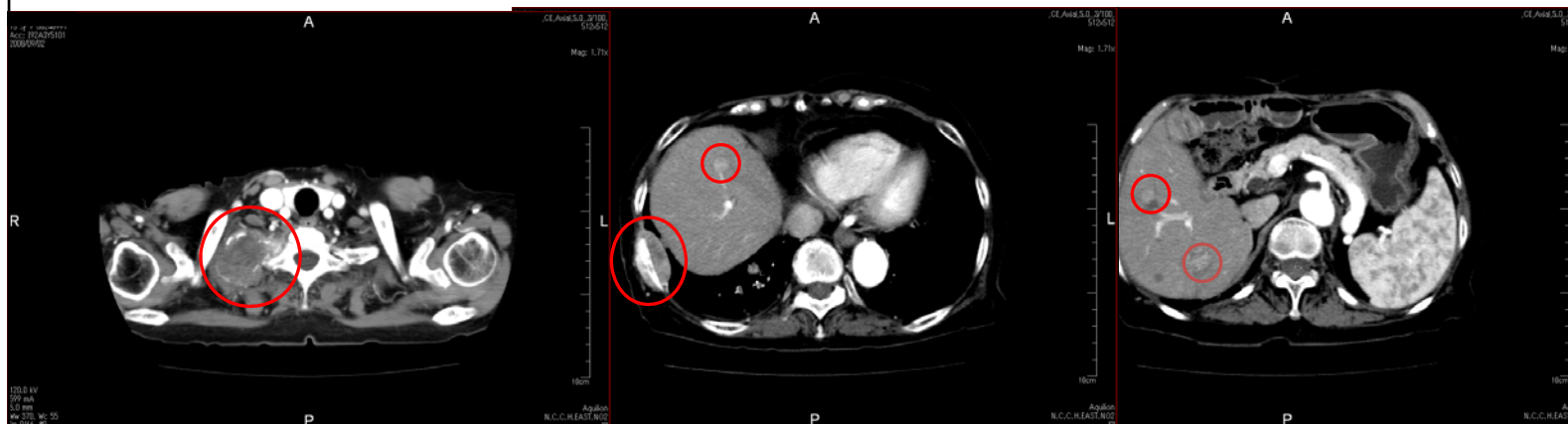
Pt. 11
HLA-A *2402



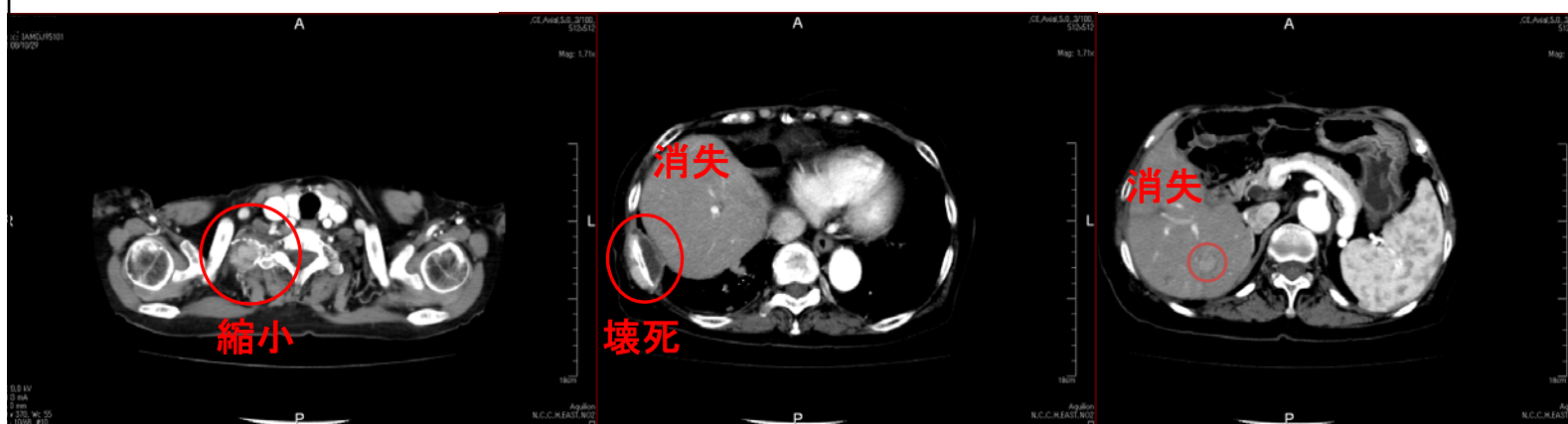
Neck Lymph
Node metastasis
after vaccination

PRの症例

75y F multiple HCC, bone meta, lung meta, LN meta HLA-A*0207/1101
HLA-A2-restricted glypican-3 peptide: 30 mg per body, 3 times vaccination

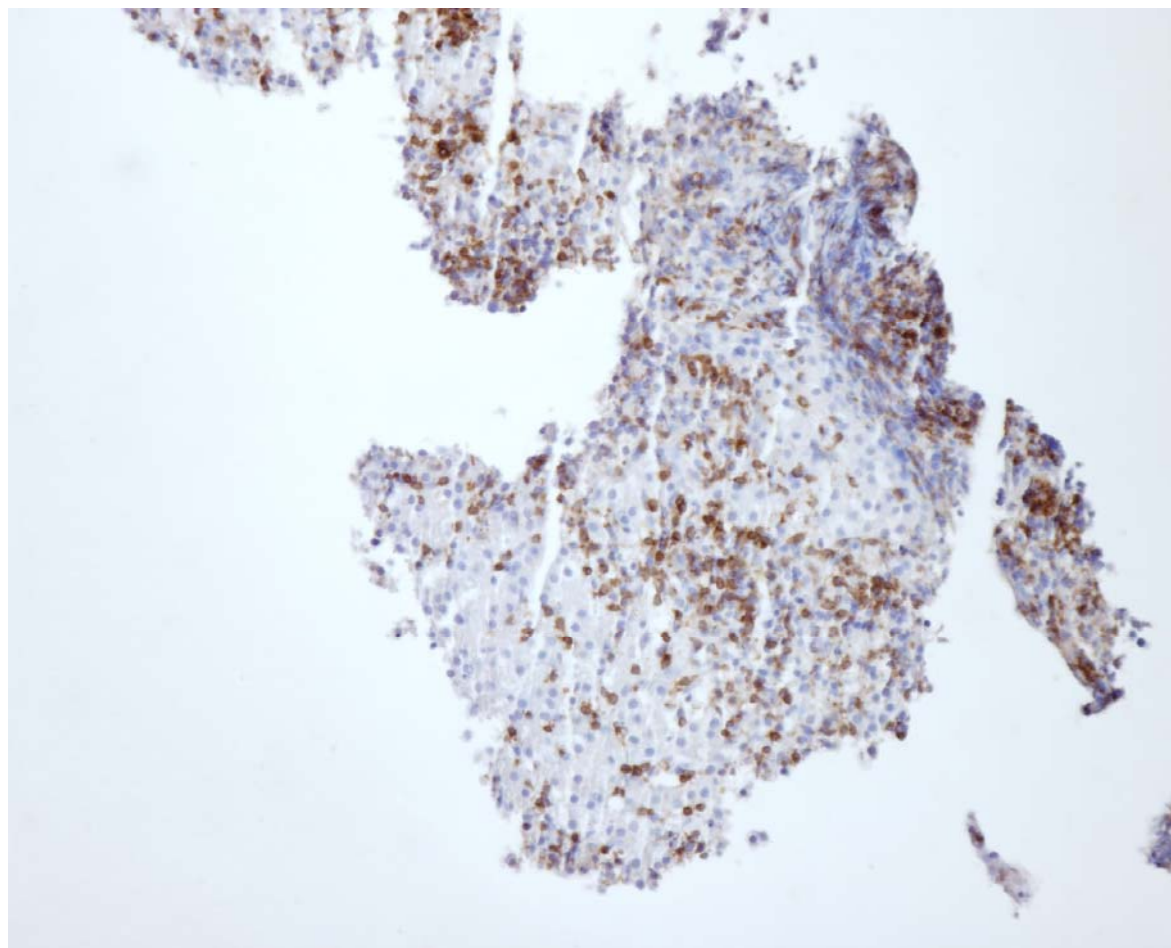


ペプチドワクチン投与前 9/ 2/2008



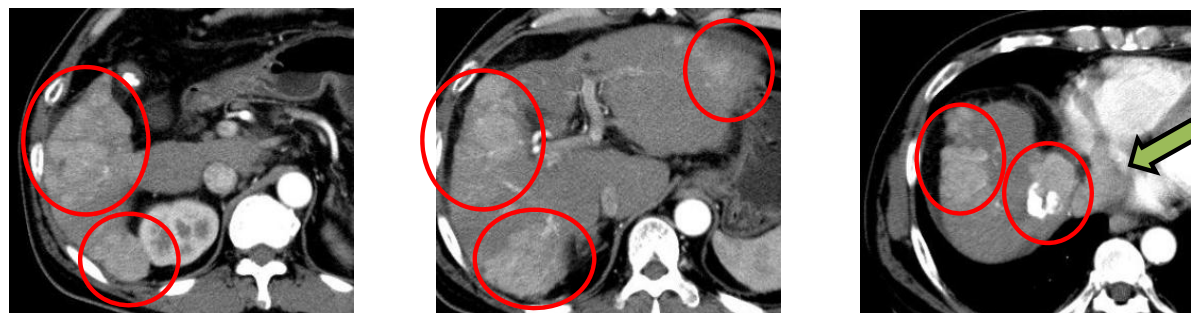
ペプチドワクチン3回投与後 10/29/2008

ワクチン後大きさに変化のなかった腫瘍内に大量の CD8陽性のキラーT細胞の浸潤が証明された



進行がんに対する臨床試験

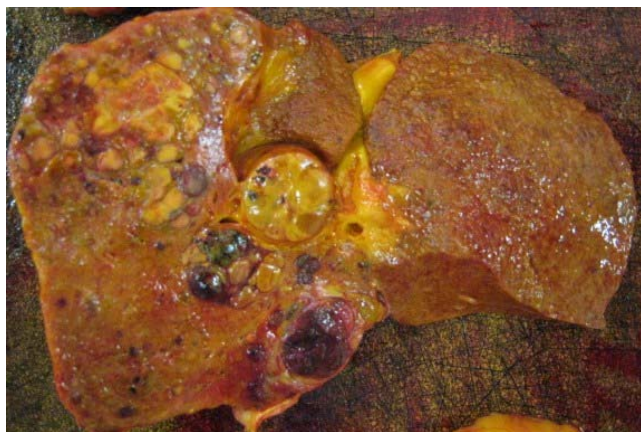
GPC3ペプチドワクチン投与前



GPC3ペプチドワクチン2回投与後



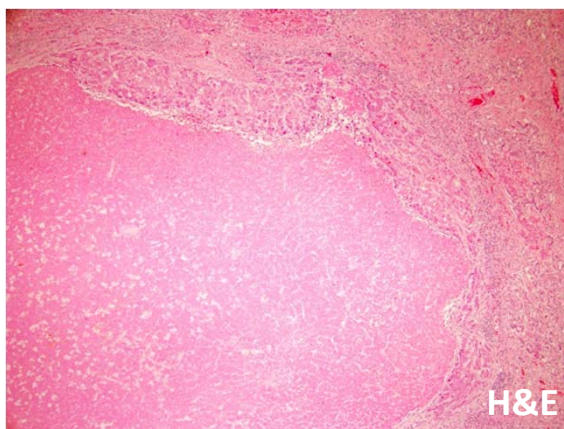
病理解剖



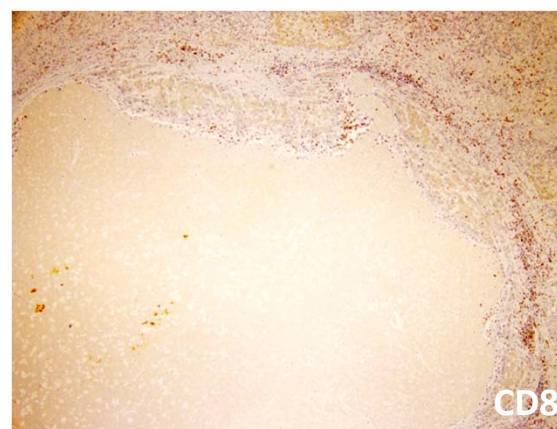
肉眼的に大半の腫瘍が壊死



右房内に著明な腫瘍栓



H&E

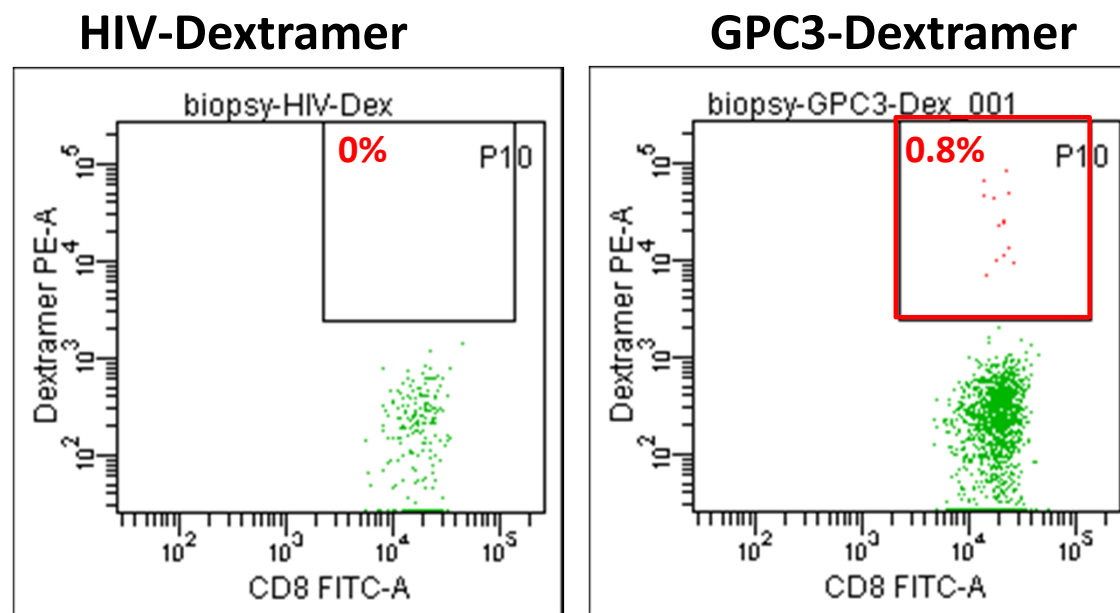


CD8

肝内腫瘍の大部分が、中心性壊死。辺縁部にviableな腫瘍が残存
CD8陽性リンパ球がその近傍に観察

GPC3ペプチドワクチン投与後の肝腫瘍生検組織中に GPC3ペプチド特異的CTLが検出された

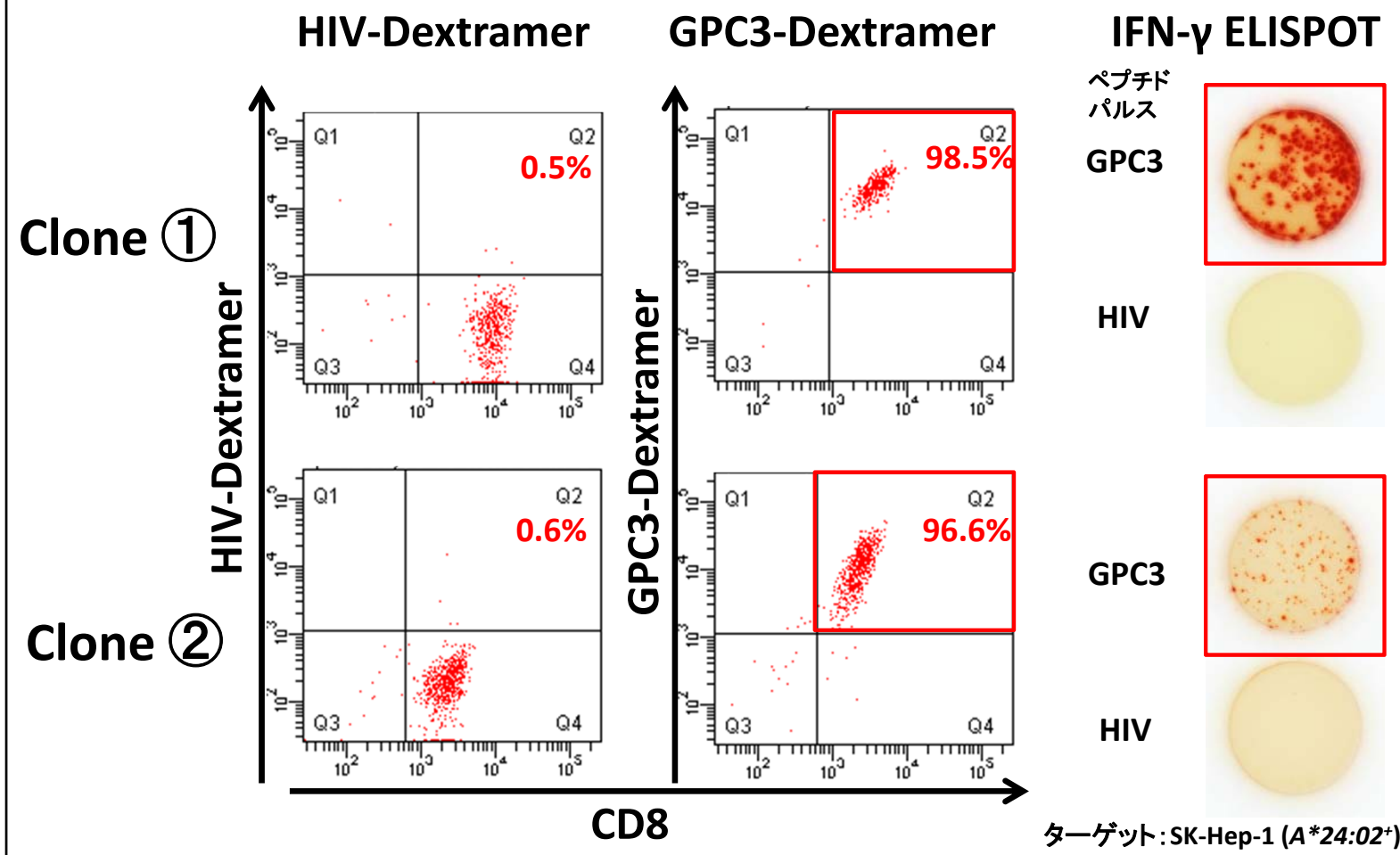
HLA-A*24:02



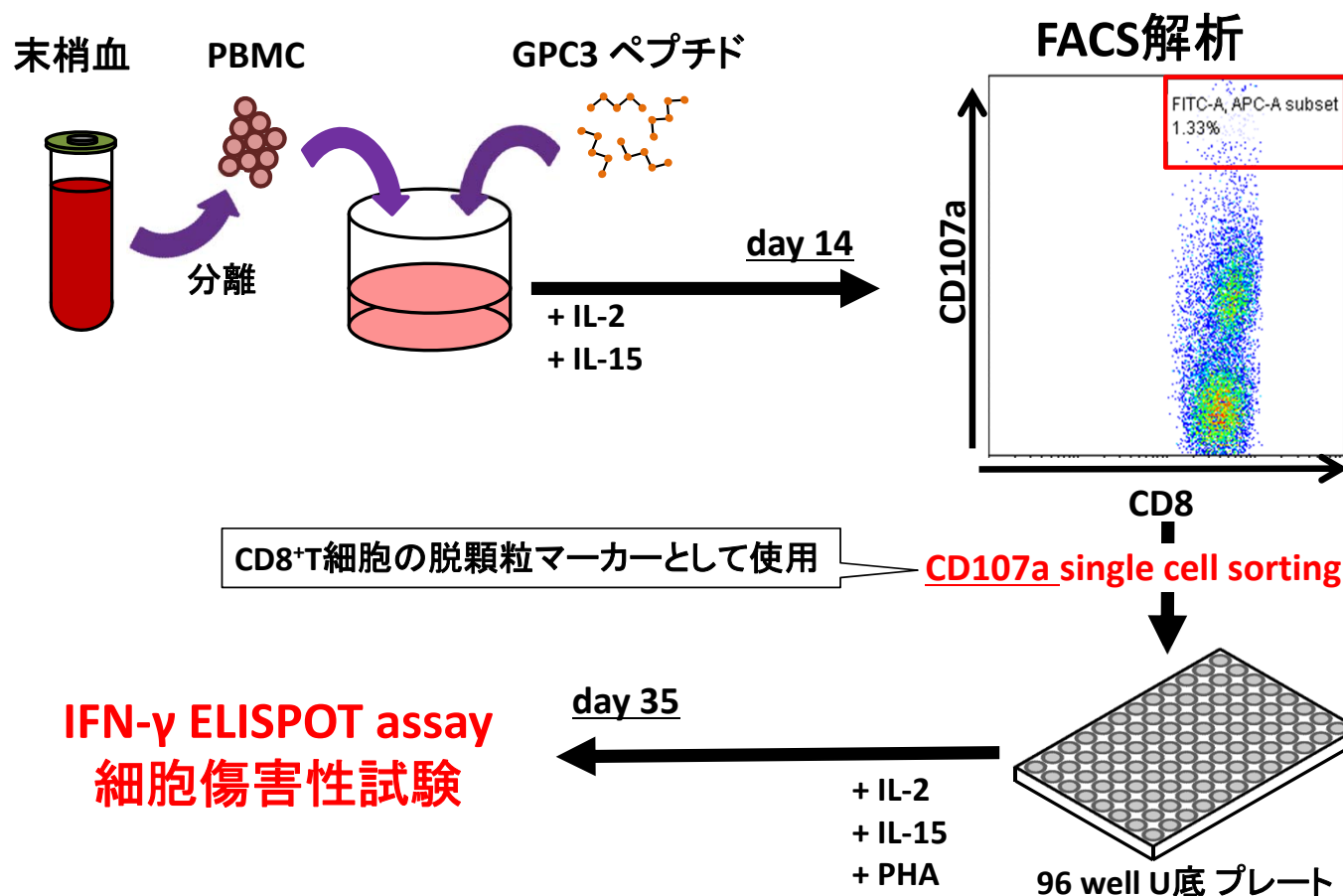
CD3⁺, CD8⁺ 細胞にゲートをかけて解析

GPC3-Dextramer⁺ 細胞をソートした

GPC3ペプチドワクチン投与後の肝腫瘍生検組織 からペプチド特異的CTLクローンが樹立できた

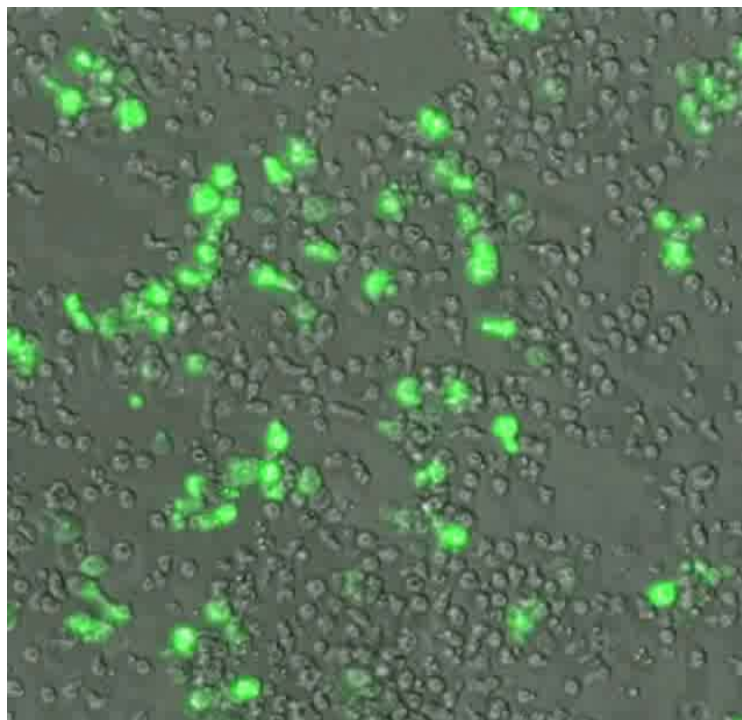


CTL クローンの樹立方法

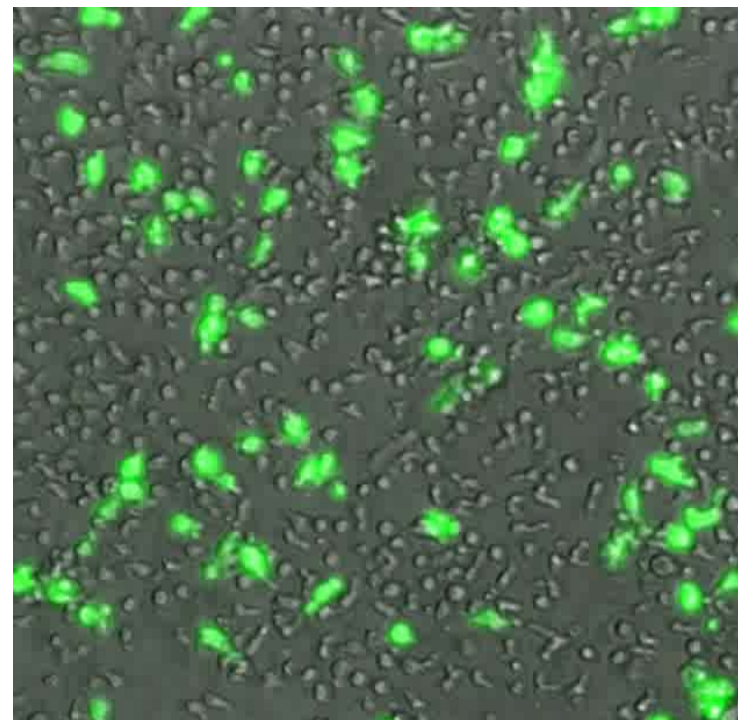


ペプチドワクチン療法後に誘導された ペプチド特異的CTL クローンはペプチドが載った細胞だけを殺傷する

エフェクター細胞：HLA-A2402拘束性GPC3由来ペプチド特異的CTLクローン



ターゲット：GPC3由来ペプチドを
載せたT2-A24細胞



HIV由来ペプチドを
載せたT2-A24細胞

エフェクター / ターゲット比 = 10 : 1

本療法の”proof of concept (POC)”

- ペプチドワクチン投与後に血液中にペプチド特異的CTLが増えるかどうか、さらにそのCTLが実際がんの組織の中に浸潤するかどうかを証明することこそが、本療法の”proof of concept (POC)”であり、それすら起こっていないければ臨床効果は起こるはずがない。
- そのPOCをさらに確固たるものにするには、**術前投与の臨床試験**も実施したいところである。

35

Glypican-3 (GPC3)由来ペプチドワクチンを用いた
肝細胞がん根治的治療後補助療法の臨床第II相試験

再発予防効果を見る試験はまだ少ない
今後の治験開発の参考データになれば

ペプチド投与スケジュール

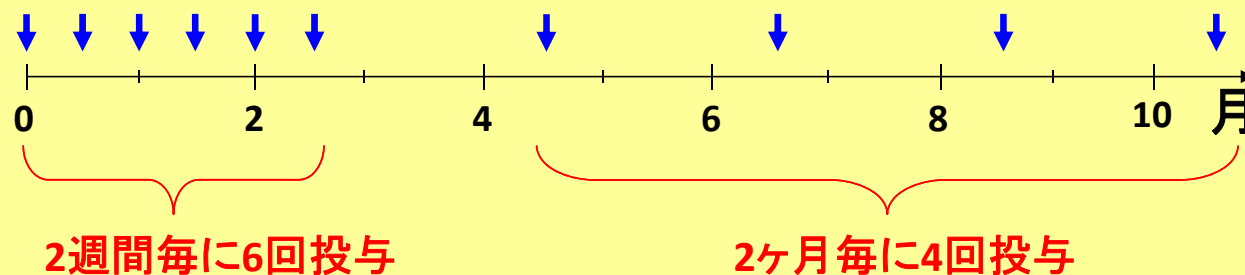
ペプチド投与量

HLA-A2 GPC3ペプチド 3mg

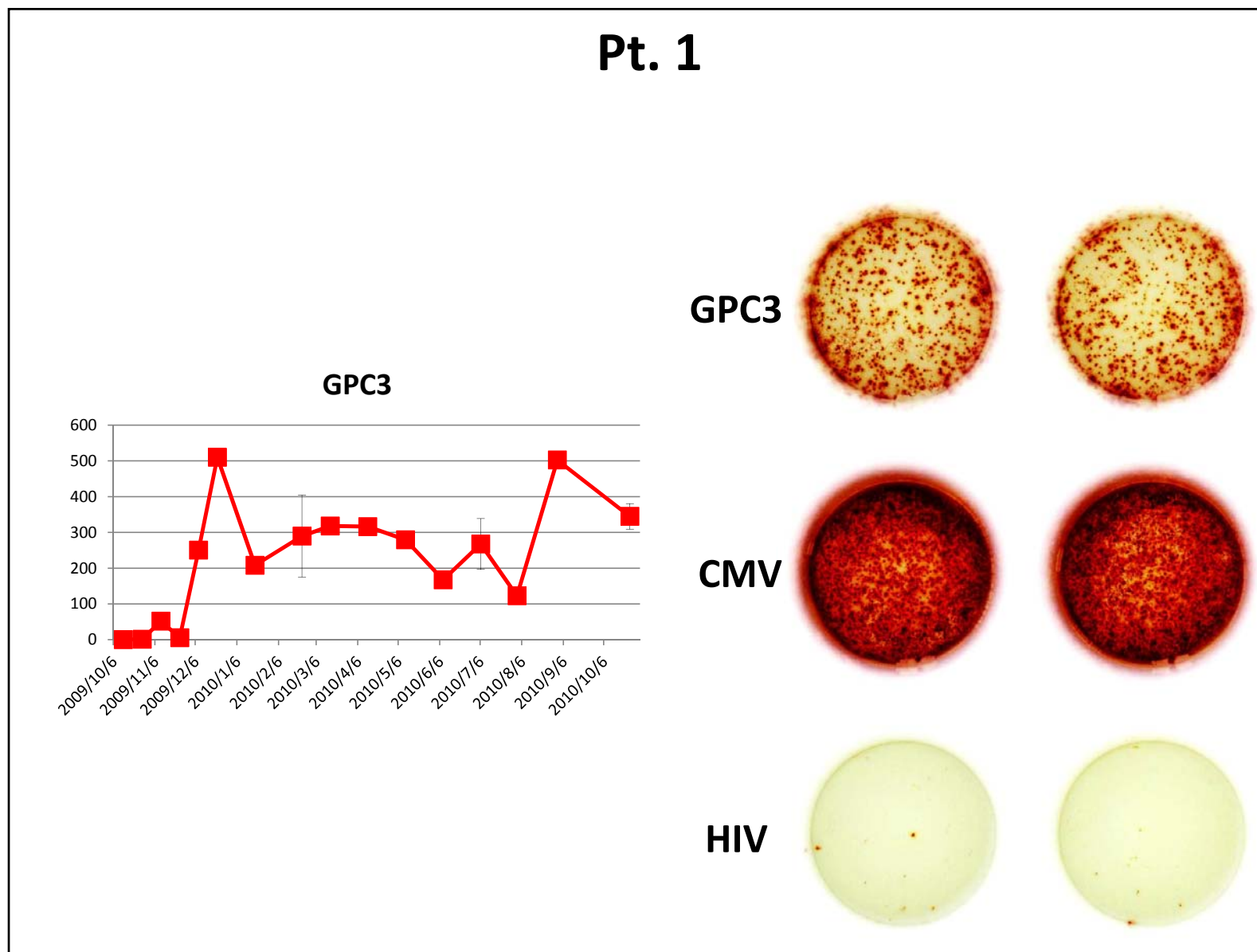
HLA-A24 GPC3ペプチド3mg



ワクチン投与

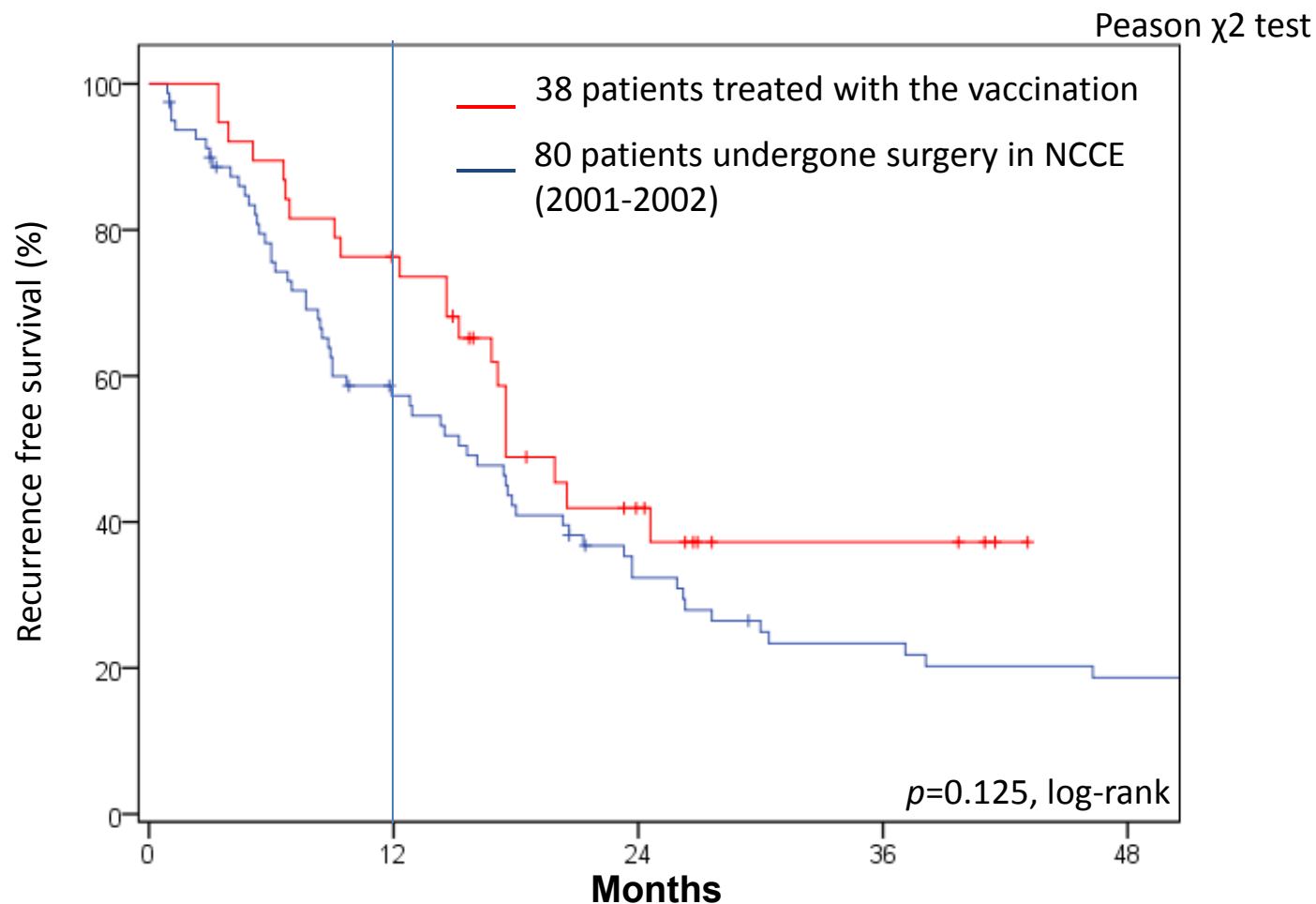


1年間に計10回投与



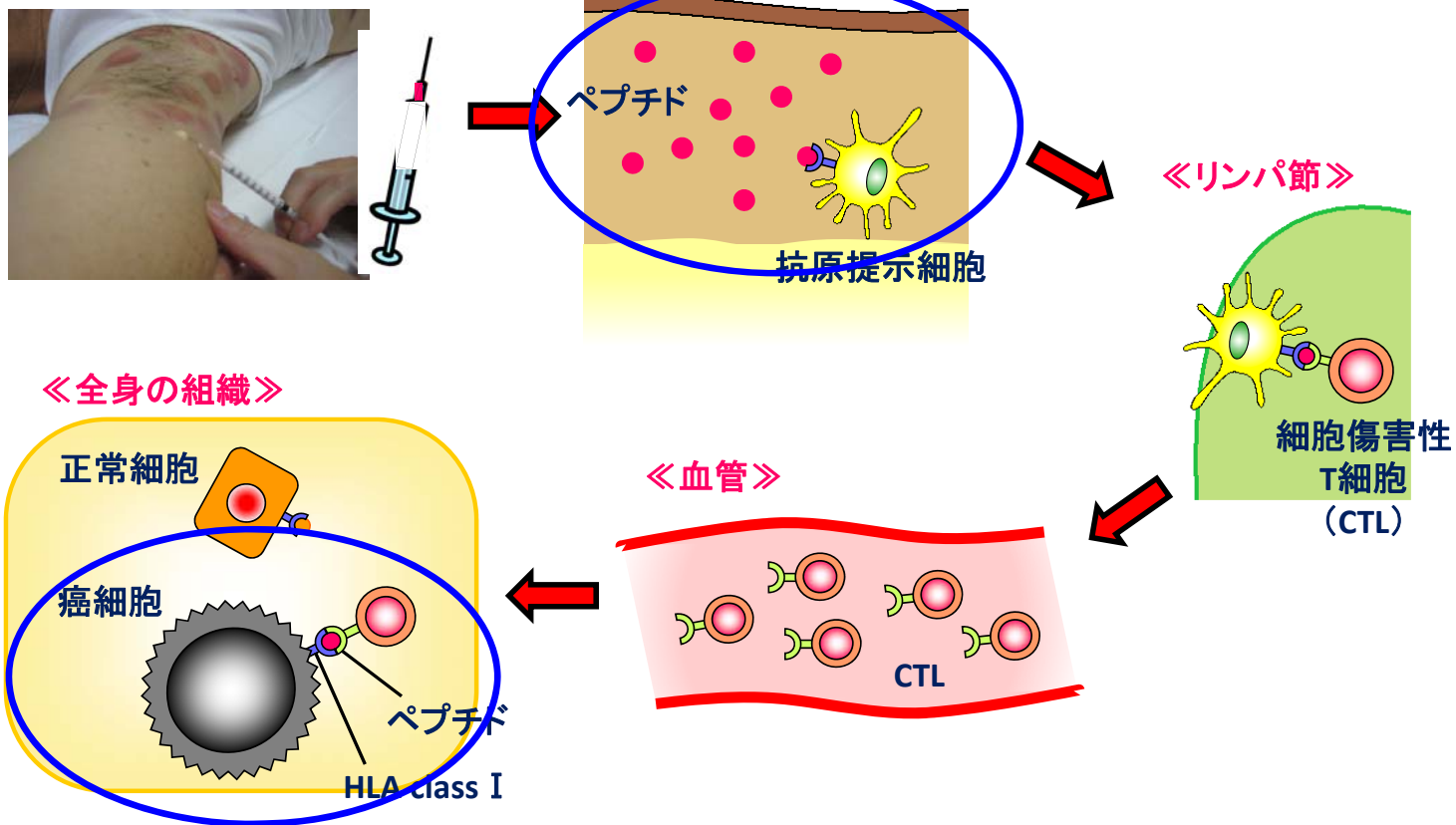
40例の登録は終了 1年経過した38例とHistorical Controlの比較(途中経過)

1-year recurrence rate 23.7% vs 42.2% ($p=0.063$)



がんペプチドワクチン療法の原理

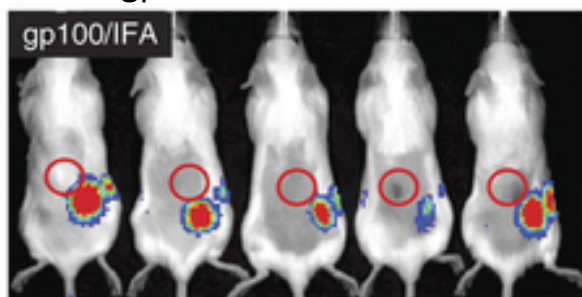
- GPC3 ペプチドワクチン
(がん特異的抗原) 投与



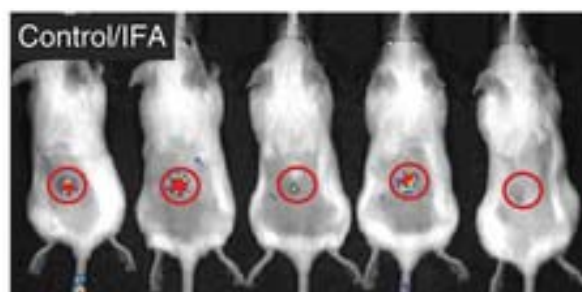
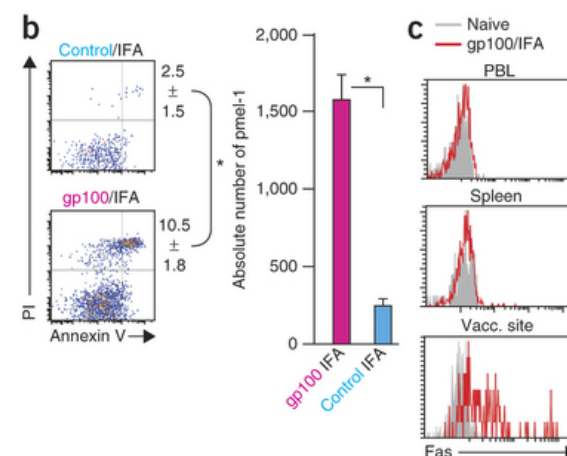
ワクチン接種部位に残存する抗原は、CTLの隔離や機能障害を引き起こす

Hailemichael Y et al, *Nature Medicine* 2013CTLはがん部(赤丸)に集積せず、
ワクチン接種部位に集積

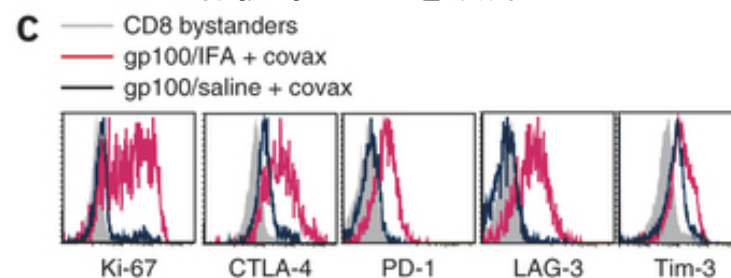
gp100ペプチドワクチン



コントロール

CTLは、ワクチン接種部位でFasLを介する
アポトーシスを起こし、その後の免疫に低応答

残存抗原はCTLを疲弊化させる



皮膚生検組織解析

ワクチン接種部位に残存する抗原は、CTLの隔離や機能障害を引き起こす

CTLはがん部に集積せず、ワクチン接種部位に集積

Hailemichael Y et al, *Nature Medicine* 2013

- ・ ワクチン接種部位のCTLの解析



FACS解析

疲弊化マーカーの解析 (PD-1, Tim-3)

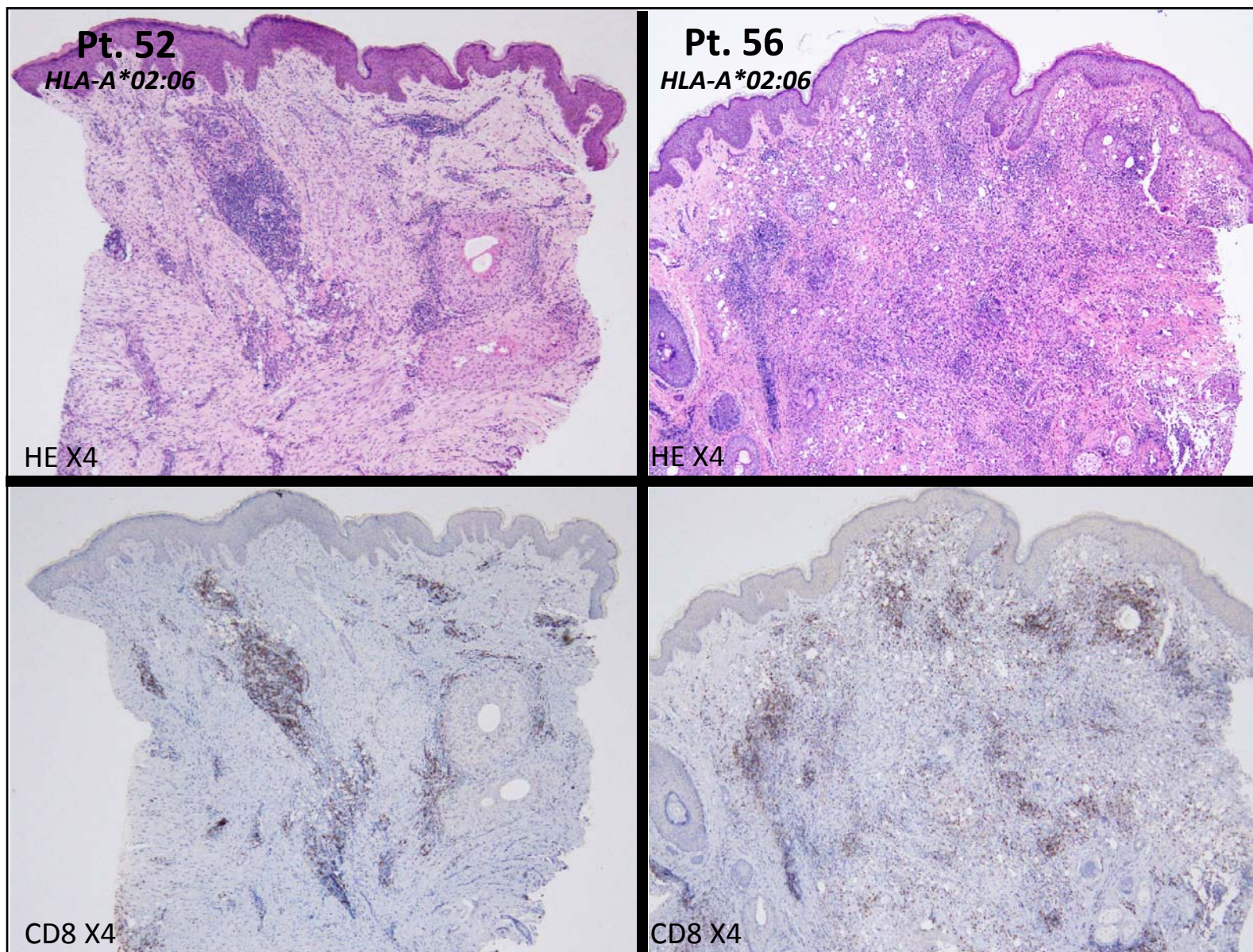
マルチファンクションの解析 (IFN- γ , IL-2, TNF- α , Granzyme B)

できるだけ抗原特異性と合わせて見たい

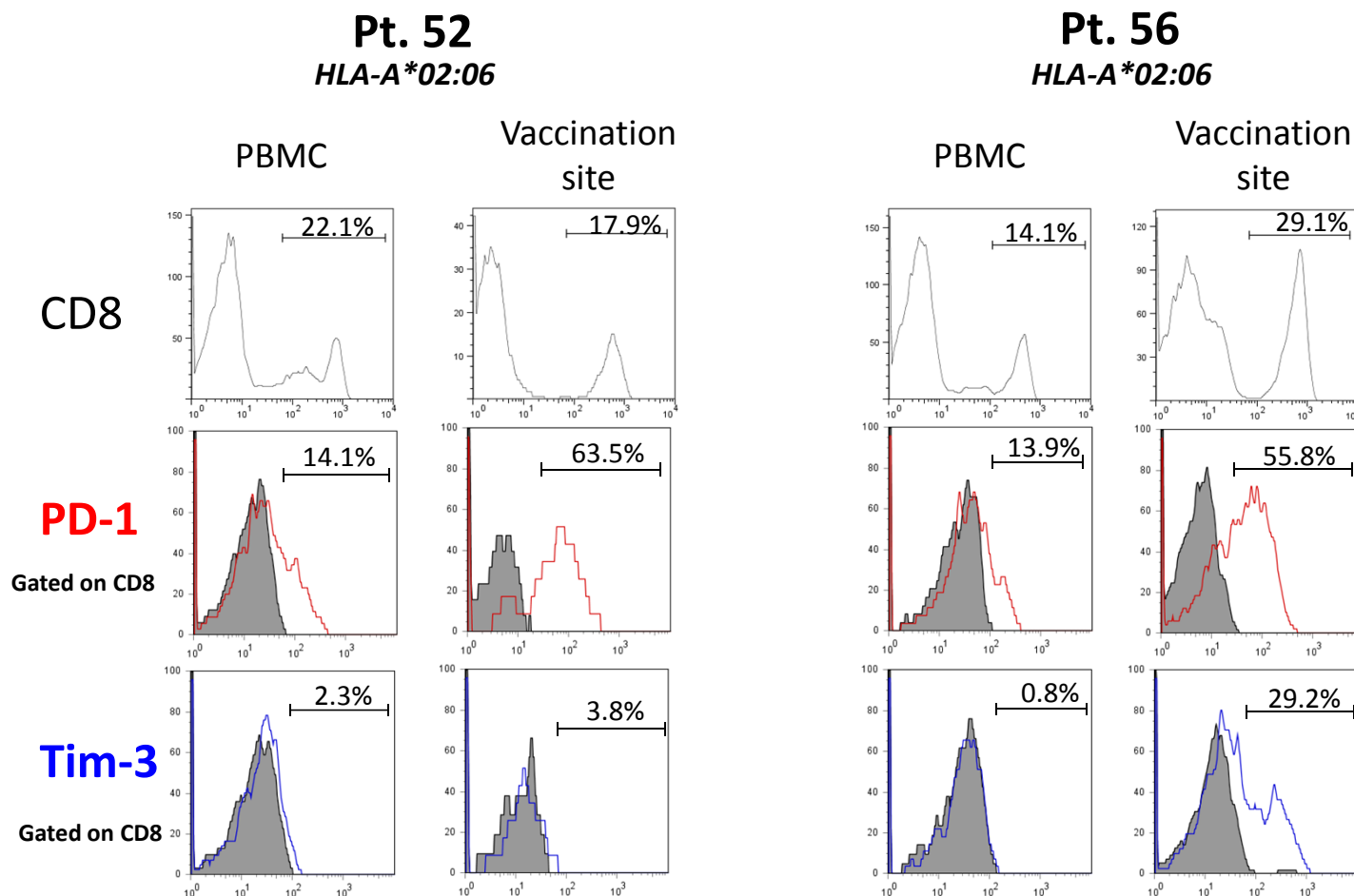
免疫染色

細胞の分類

アポトーシス



CTLの疲弊化マーカーの比較



ワクチン投与部位では、同時期の末梢血中よりも疲弊化マーカーの発現が高い

マルチファンクション性の解析

方法 エフェクター: PBMC, 皮膚生検組織細胞 2.5×10^4 個/well

ターゲット: GPC3, HIVペプチドパルス of HLE細胞 5×10^4 個/well
(HLA-A0206/2402)

ポジコンとして抗CD3抗体(OKT3 1 μ g/ml)刺激

48h 共培養後、上清を回収しCytokine Beads Array kit (BD社)にて解析

			ターゲット	IFN- γ (fg/ml)	IL-2 (fg/ml)	TNF- α (fg/ml)	Granzyme B (pg/ml)
Pt. 56 <i>HLA-A*02:06</i>	PBMC	2013/7/22	HLE-GPC3	724	712	2024	198
			HLE-HIV	0	0	736	0
			OKT3	0	0	73380	0
	皮膚生検	2013/8/1	HLE-GPC3	0	63	38328	258
			HLE-HIV	340	0	26164	163
			OKT3	18908	126	372070	118

ワクチン投与部位においてもGPC3特異的CTLの反応を確認できた
末梢血中と比較しても機能低下は見られなかった

ペプチドワクチン療法の効果増強のために ペプチドワクチン腫瘍内注入療法基礎研究

◎ どんなにいいペプチドワクチンがあっても、どんなに強力なCTL療法があっても、**がん細胞表面のHLA class I に標的のペプチドがあまり提示されていないと、十分な抗腫瘍効果は得られない。**

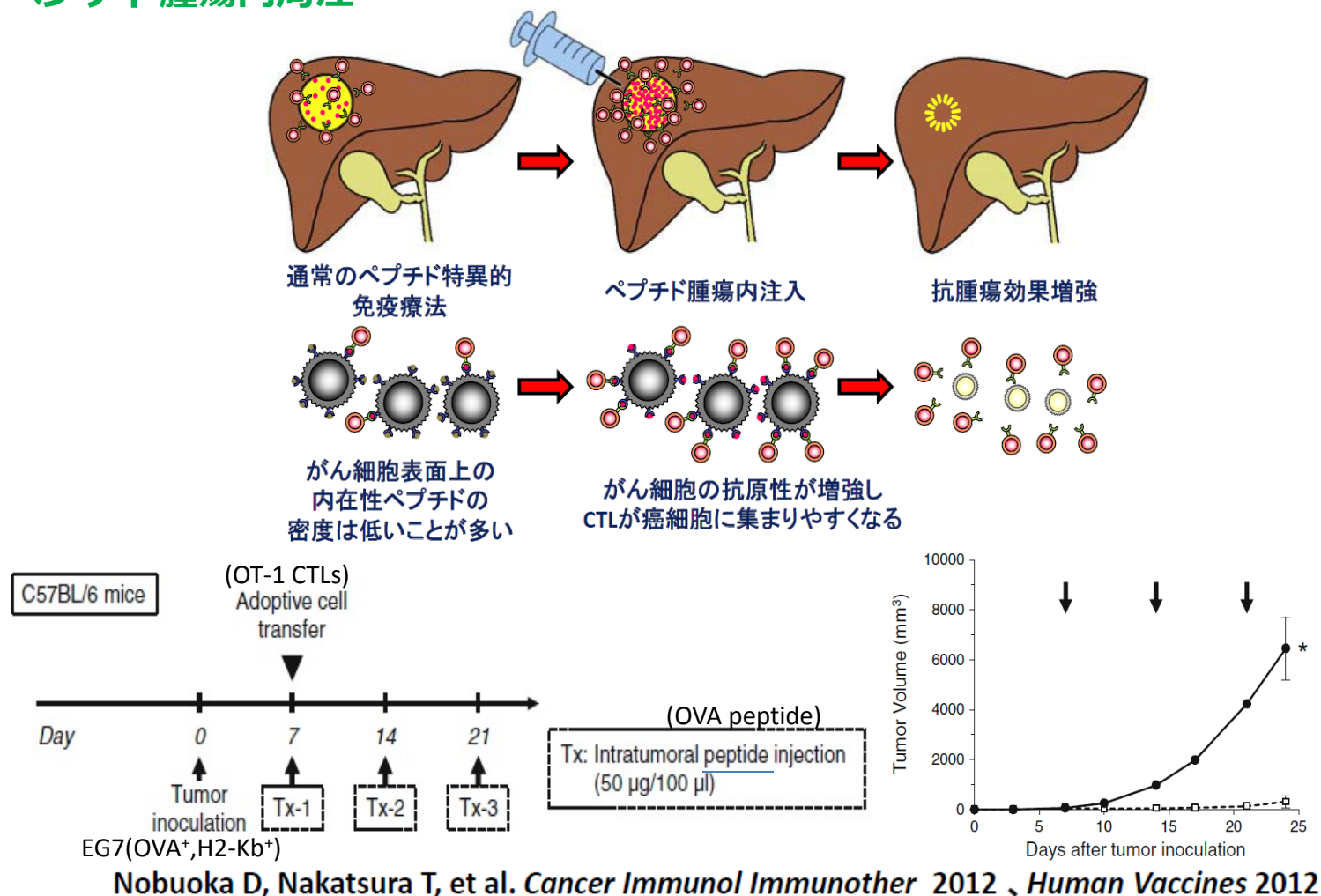
※ がん細胞表面に提示された内在性ペプチドの密度は多くの患者で十分に高くない。

Chang CC, et al. *Curr Opin Immunol*, 2004.

ペプチドワクチン腫瘍内注入療法により、ペプチドワクチンやCTL療法の効果が増強することを基礎研究で証明した。

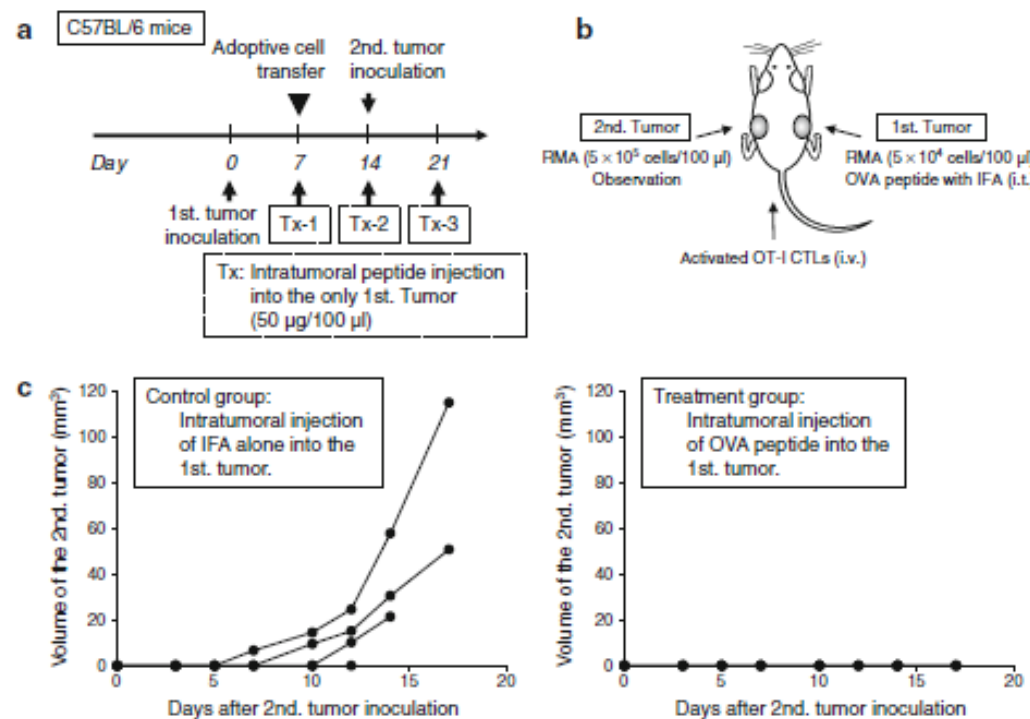
腫瘍にペプチドが提示されればCTLは傷害できる

ペプチド腫瘍内局注



ペプチド腫瘍内局注後に、抗原spreadingを起こすことを示している

Nobuoka D et al, Cancer Immunol Immunother. 2013



ペプチドワクチン腫瘍内局注と放射線の併用療法は？

遺伝子変異由来抗原を標的とした免疫療法の開発

点変異



非自己抗原であるため

フレームシフト

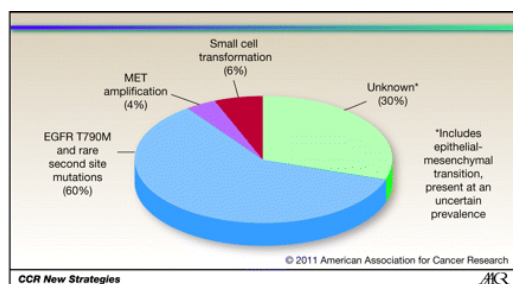


高い免疫原性を有する可能性がある
自己免疫反応の誘導の可能性が低い

転座



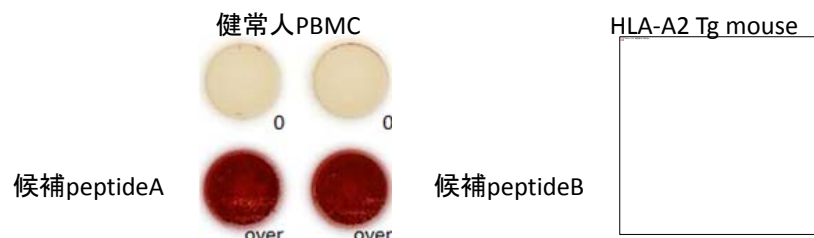
EGFR T790M由来HLA-A2拘束性epitopeの同定



Clin Cancer Res September 1, 2011 17; 5530

EGFR T790M mutation
NSCLCに対するEGFR-TKI治療に
対する獲得耐性の主要因の一つ

IFN-γ ELISPOT assay

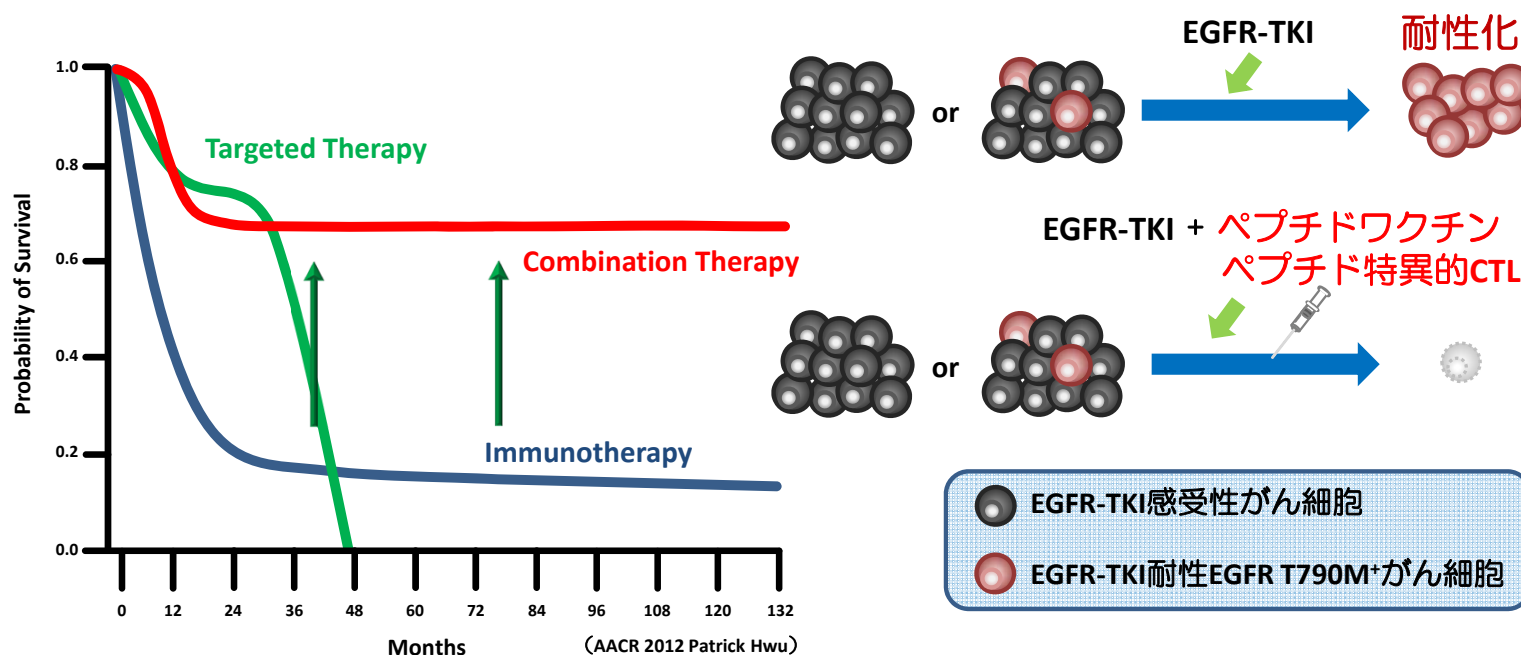


健常人PBMC及びHLA-A2 Tg mouseより
抗原特異的CTLを誘導できる
EGFR T790M由来ペプチドを同定

EGFR-TKI耐性非小細胞肺癌に対するペプチドワクチン療法・ペプチド特異的CTL療法の開発

EGFR-TKI耐性獲得の主要な要因の一つであるEGFR T790Mを標的とした新規抗原ペプチドを同定

→ 久留米大学と共同で国際特許出願した。臨床応用を目指す。



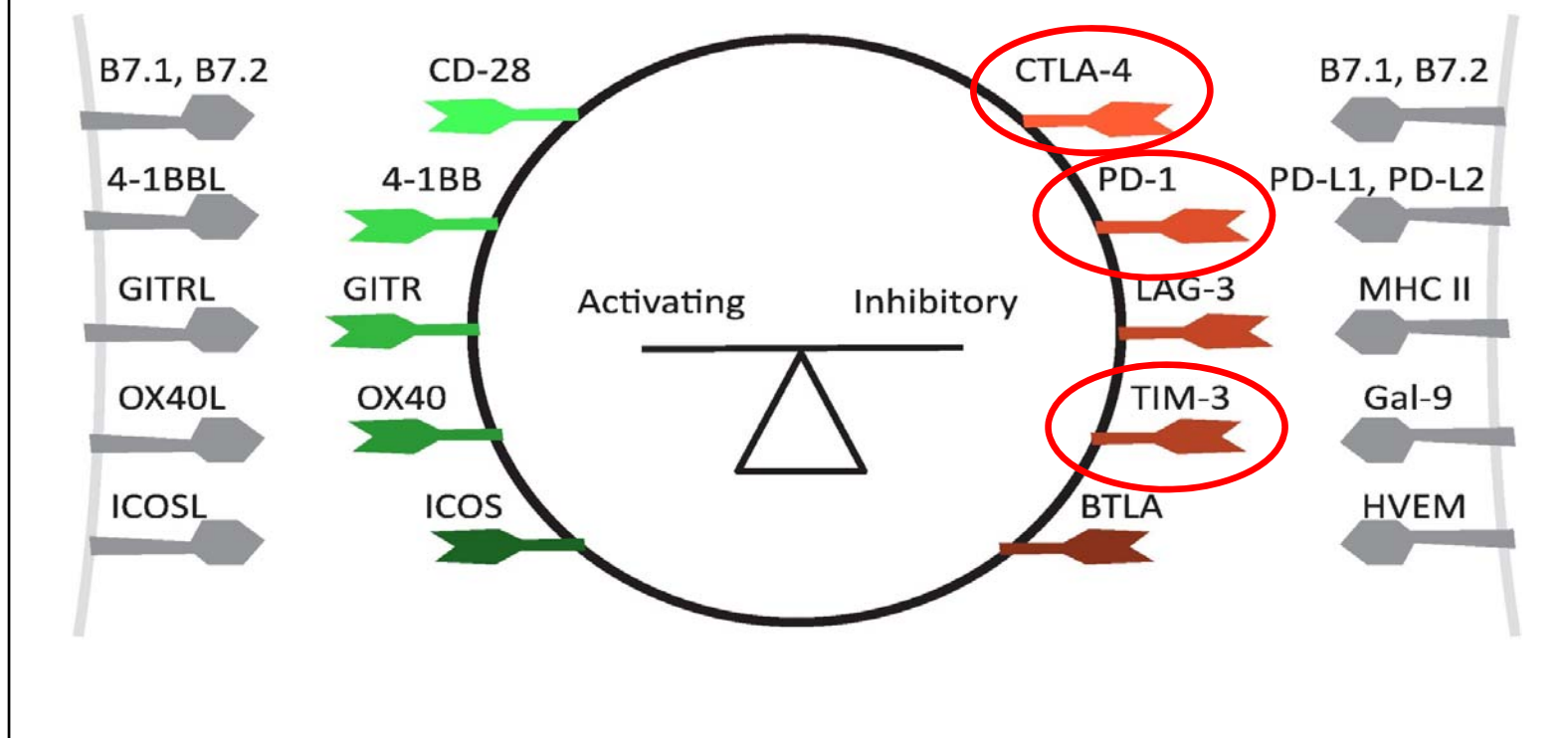
EGFR-TKIとワクチンあるいはCTL治療の併用により、EGFR T790M変異によるEGFR-TKI耐性化を予防し、cureを目指す

49

Immune modulating agentsの開発

Costimulatory and coinhibitory molecules regulate T-cell activation.

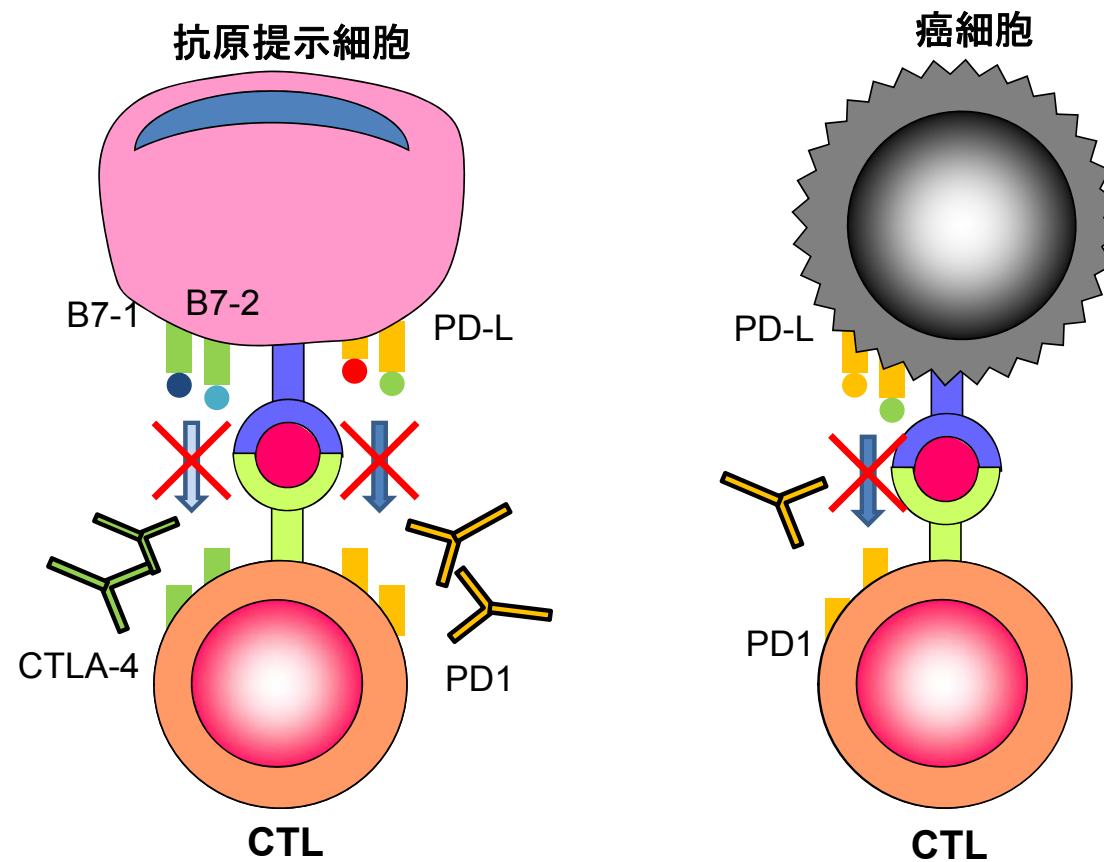
CTLA-4、PD-1の次の標的候補は宝の山



スーパーアゴニスト抗体 TGN1412 の第一相試験 での事件から何を学ぶべきか？

- 英国ロンドンの病院で、健康人を対象とした第一相臨床試験できわめて重大な事件が起きた。8名の被験者のうち、プラシーボを投与された2名には何もなかったが、TGN1412とよばれるスーパーアゴニスト抗体を投与された健康人6名は、投与直後から全身の痛みや嘔吐、呼吸困難、浮腫など、激しい異常を訴え、まもなく多臓器障害が出て、重篤となった。6名全員がショック状態となりICU管理となっている。TGN1412はCD28に対するヒト型のモノクローナル抗体であり、単独でヒトのT細胞を活性化できることからCD28スーパーアゴニスト抗体とよばれる。
- なぜ冒頭で述べたような重大な副作用が起きたのか。当初試験薬(抗体)の純度や製造過程などに問題があったのではないかと疑われたが、この点は否定されており、抗体自体の作用によるものとされている。当然ながら、ウサギ、サルでの前臨床試験ではみるべき副作用は認められず、ヒトでの試験が認可されたわけで、動物での毒性試験からはヒトでの毒性が予見できなかった。ヒトでは、動物での安全量の1/500量から投与されたのに、投与直後から副作用が発現した。今回の試験では、TGN1412の投与により、ヘルパーT細胞の急激な活性化が起こり、過剰なサイトカインが急激に放出された「サイトカインストーム」により、全身性炎症性反応症候群というべき状態になったものとされる。TGN1412は、動物レベルではTregを選択的に活性化するものと思われたが、ヒトではヘルパーT細胞を活性化し、過剰なサイトカイン産生を導いた。抗体医薬のように、動物とヒトという種の違いが問題になるケースでは、臨床試験の安全性やその実施法については、今後どのように行うべきであるかなど、あらためてその評価や認可をめぐるさまざまな議論が必要であろう。

CTLの疲弊化の防止
CTLA-4抗体、PD-1抗体などImmune modulating antibodiesの併用



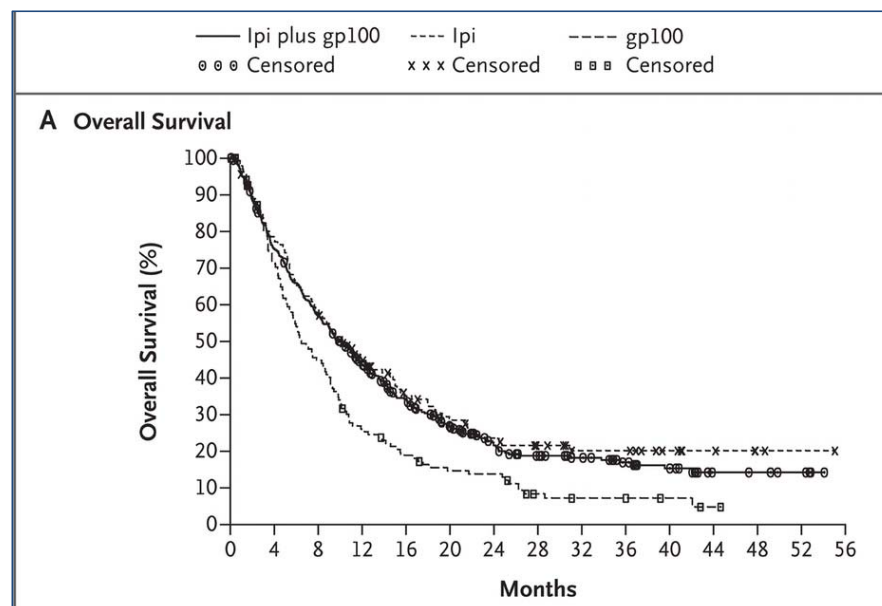
YERVOY® (ipilimumab)



- a fully human, IgG1 monoclonal antibody
- blocking CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte–associated antigen 4)
- Initial U.S. Approval: 2011

抗CTLA-4抗体 (ipilimumab), gp100併用ランダム化試験

	ipilimumab gp100併用 (403)	ipilimumab単独 (137)	gp100 単独 (136)
Best overall response — no. (%)			
Complete response	1 (0.2)	2 (1.5)	0
Partial response	22 (5.5)	13 (9.5)	2 (1.5)
Stable disease	58 (14.4)	24 (17.5)	13 (9.6)
Progressive disease	239 (59.3)	70 (51.1)	89 (65.4)
Not evaluated	83 (20.6)	28 (20.4)	32 (23.5)
Best overall response rate — % (95% CI)	5.7 (3.7–8.4)	10.9 (6.3–17.4)	1.5 (0.2–5.2)



抗CTLA-4抗体 (ipilimumab) のFDA承認

Hodi FS et al, *N ENGL J MED* 2010

Most Common Immune-Related Adverse Events* (Grades 3, 4 and 5)

irAE	% of Patients					
	Ipi + gp100 N=380		Ipi + pbo N=131		gp100 + pbo N=132	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Any	9.7	0.5	12.2	2.3	3.0	0
Dermatologic	2.1	0.3	1.5	0	0	0
GI	5.3	0.5	7.6	0	0.8	0
Endocrine	1.1	0	2.3	1.5	0	0
Hepatic	1.1	0	0	0	2.3	0
Death due to irAE	1.3		1.5		0	

***Across entire study duration**

Nivolumab

(BMS-936558/MDX-1106/ONO-4538)

- a fully human IgG4 antibody
- blocking the PD-1(programmed cell death 1) receptor
- produced durable objective responses in patients with melanoma,renal-cell cancer, and non-small-cell lung cancer.

PD-1抗体Phase1/2臨床試験 (MDX-1106 and ONO-4538)

日本発 小野薬品とBMS社が開発

Topalian SL et al, *N Engl J Med* 2012

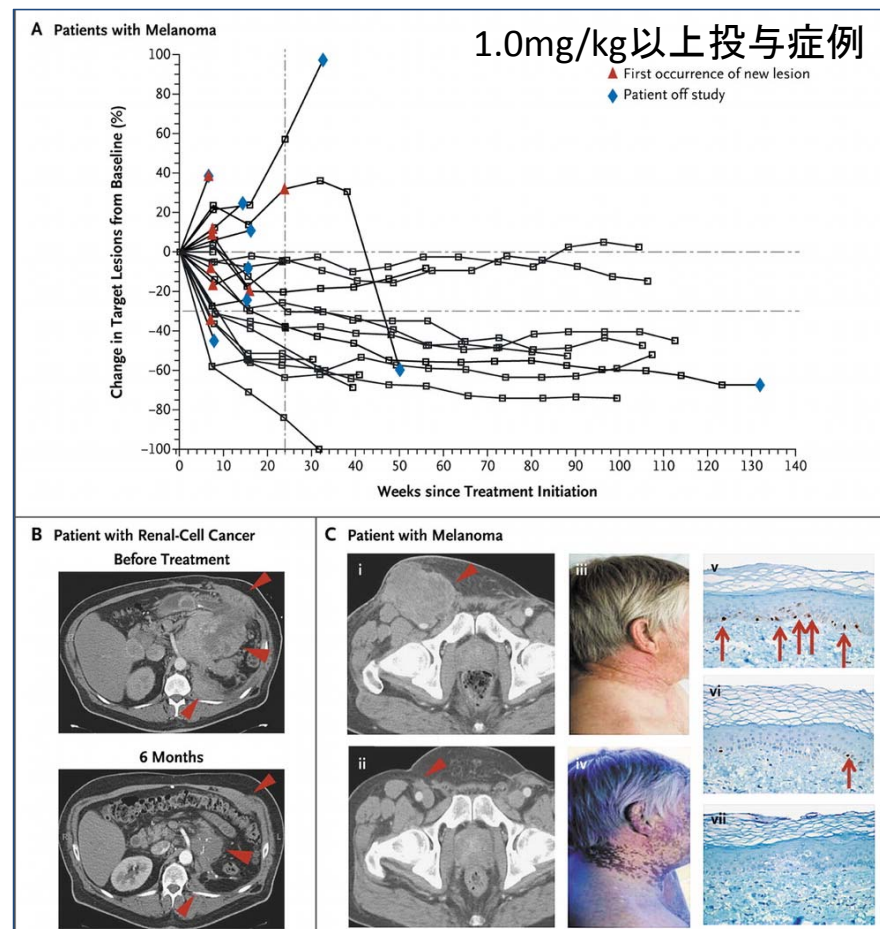
奏効率(all dose)

非小細胞肺癌
(18%, 14 of 76 patients)

悪性黒色腫
(28%, 26 of 94 patients)

腎細胞がん
(27%, 9 of 33 patients)

Grade 3以上の有害事象は14%



BMS-936558–Related Adverse Events

Drug-Related Adverse Event	All Grades		Grades 3-4	
	Tot Pop*	MEL	Tot Pop	MEL†
	No. (%) of Patients, All Doses			
Any adverse event	207 (70)	82 (79)	41 (14)	21 (20)
Fatigue	72 (24)	30 (29)	5 (2)	2 (2)
Rash	36 (12)	21 (20)	—	—
Diarrhea	33 (11)	18 (17)	3 (1)	2 (2)
Pruritus	28 (9)	15 (14)	1 (0.3)	—
Nausea	24 (8)	9 (9)	1 (0.3)	1 (1)
Appetite ↓	24 (8)	7 (7)	—	—
Hemoglobin ↓	19 (6)	7 (7)	1 (0.3)	1 (1)
Pyrexia	16 (5)	5 (5)	—	—

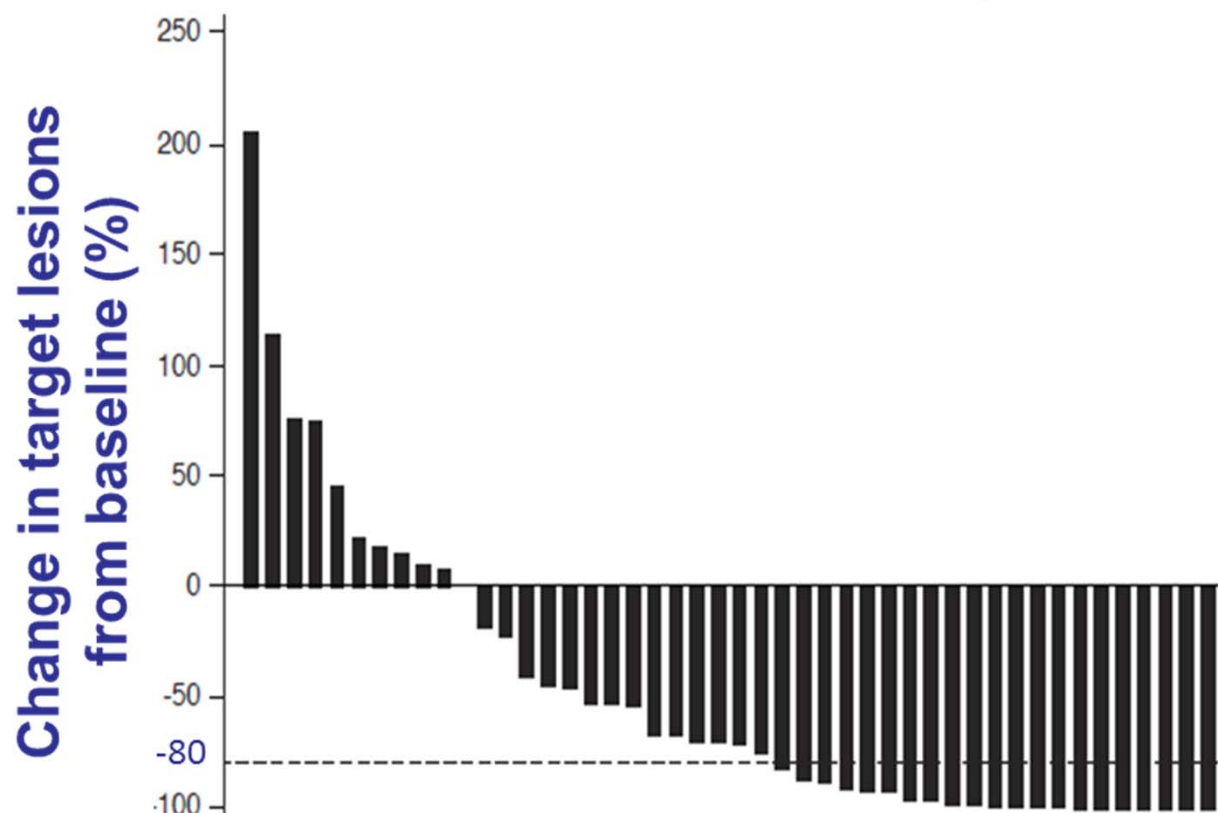
*AEs occurring in ≥5% of the total population.

†Common grade 3-4 AEs also included lymphopenia (3 pts) and abdominal pain and lipase increased (2 each). An additional 27 grade 3-4-related AEs were observed and one or more occurred in a single patient.

CTLA-4抗体、PD-1抗体併用 Phase 1 臨床試験

Wolchok JD et al. *N ENGL J MED* 2013

Concurrent Therapy



Treatment-Related Adverse Events (≥10% of all patients)

Treatment-Related Adverse Event Number of Patients (%)	Concurrent All Cohorts (n=53)		Sequenced All Cohorts (n=33)	
	All Gr	Gr 3-4	All Gr	Gr 3-4
Any adverse event	49 (93)	28 (53)	24 (73)	6 (18)
Rash	29 (55)	2 (4)	3 (9)	0
Pruritus	25 (47)	0	6 (18)	0
Fatigue	20 (38)	0	3 (9)	0
Diarrhea	18 (34)	3 (6)	3 (9)	0
Nausea	11 (21)	0	1 (3)	0
Pyrexia	11 (21)	0	1 (3)	0
↑AST	11 (21)	7 (13)	0	0
↑ALT	11 (21)	6 (11)	1 (3)	0
↑Lipase	10 (19)	7 (13)	4 (12)	2 (6)
↑Amylase	8 (15)	3 (6)	1 (3)	1 (3)
Cough	7 (13)	0	2 (6)	0
Vomiting	6 (11)	1 (2)	0	0
Vitiligo	6 (11)	0	0	0
Headache	6 (11)	0	0	0

Presented by: Jedd D. Wolchok, MD, PhD

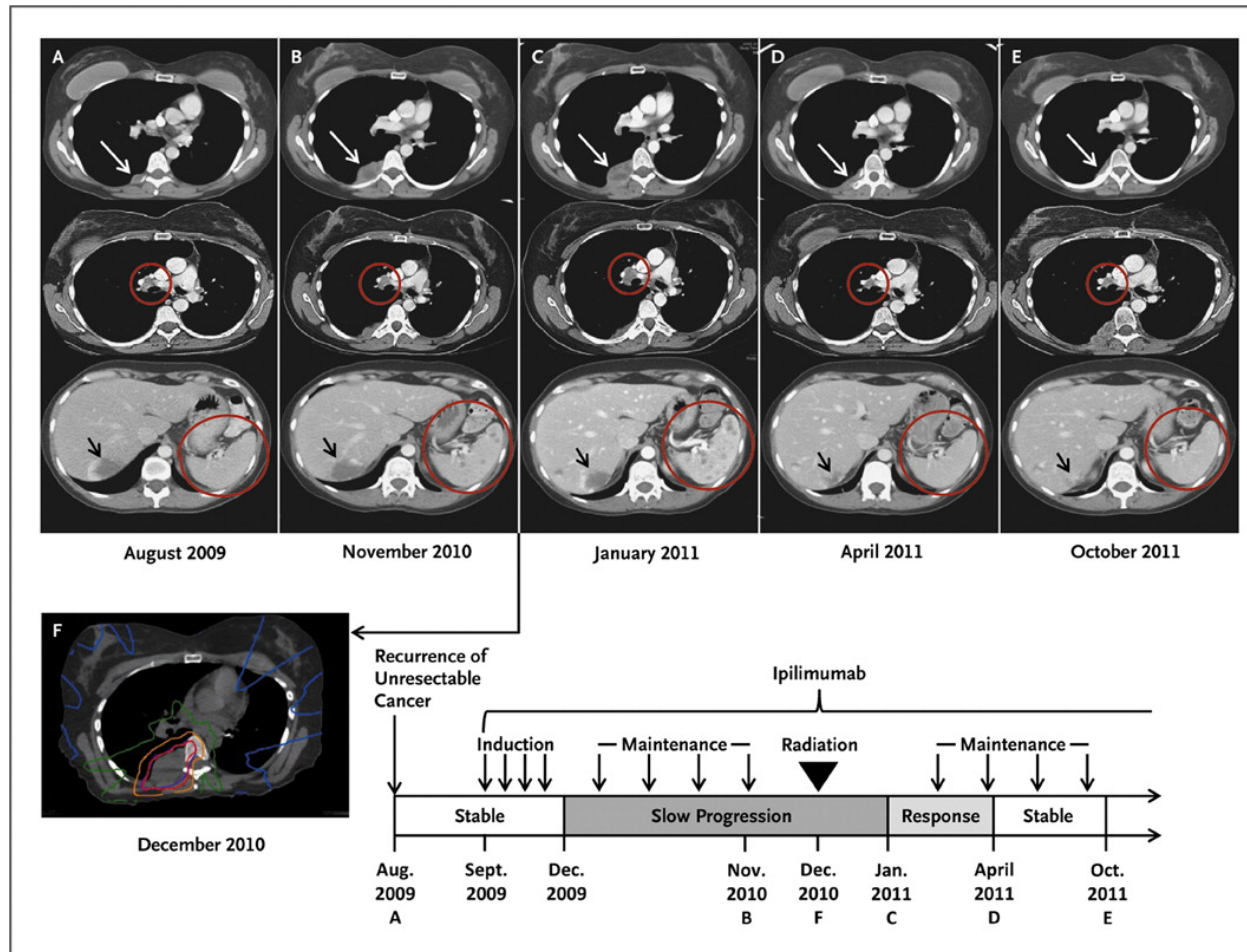
PRESENTED AT: ASCO Annual '13 Meeting

Presented By Jedd D. Wolchok, MD, PhD at 2013 ASCO Annual Meeting

Yervoy のターゲットは遍在しているため、PD1媒介療法に比べて免疫関連の有害事象発生率が高くなる

- Yervoy がターゲットとするCTLA4 は、T 細胞活性化プロセスの初期に関与する。そのリガンドは、体中にあり、Yervoy により広範囲の免疫活性効果を与える免疫システム樹状細胞などの抗原提示細胞に発現する。
- これに対し、PD-1 は概ね周辺の細胞組織に移動したT 細胞にのみ発現し、リガンドはそこで発現する。
- CTLA4 ノックアウトマウスは、深刻な免疫関連有害事象により、4 週間以内に死亡する。これに対し、PD1ノックアウトマウスは比較的正常的な平均余命を持つ。

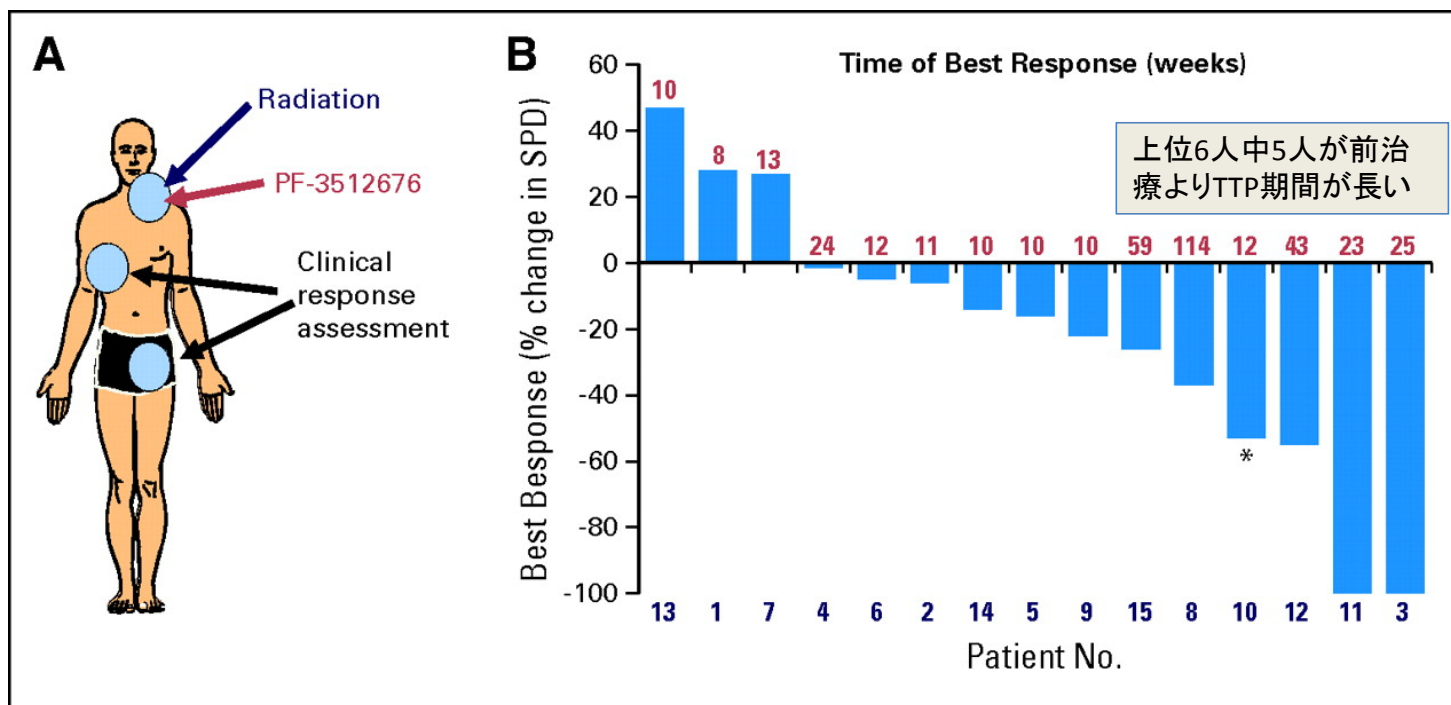
局所放射線療法追加(CTLA-4抗体併用)によるAbscopal効果



Postow MA et al, N Engl J Med. 2012

TLR9 agonistによるAbscopal効果の増強を示した臨床試験

Low grade B-cell lymphoma 15例に対し、low dose local radiotherapyとCpG腫瘍内局注



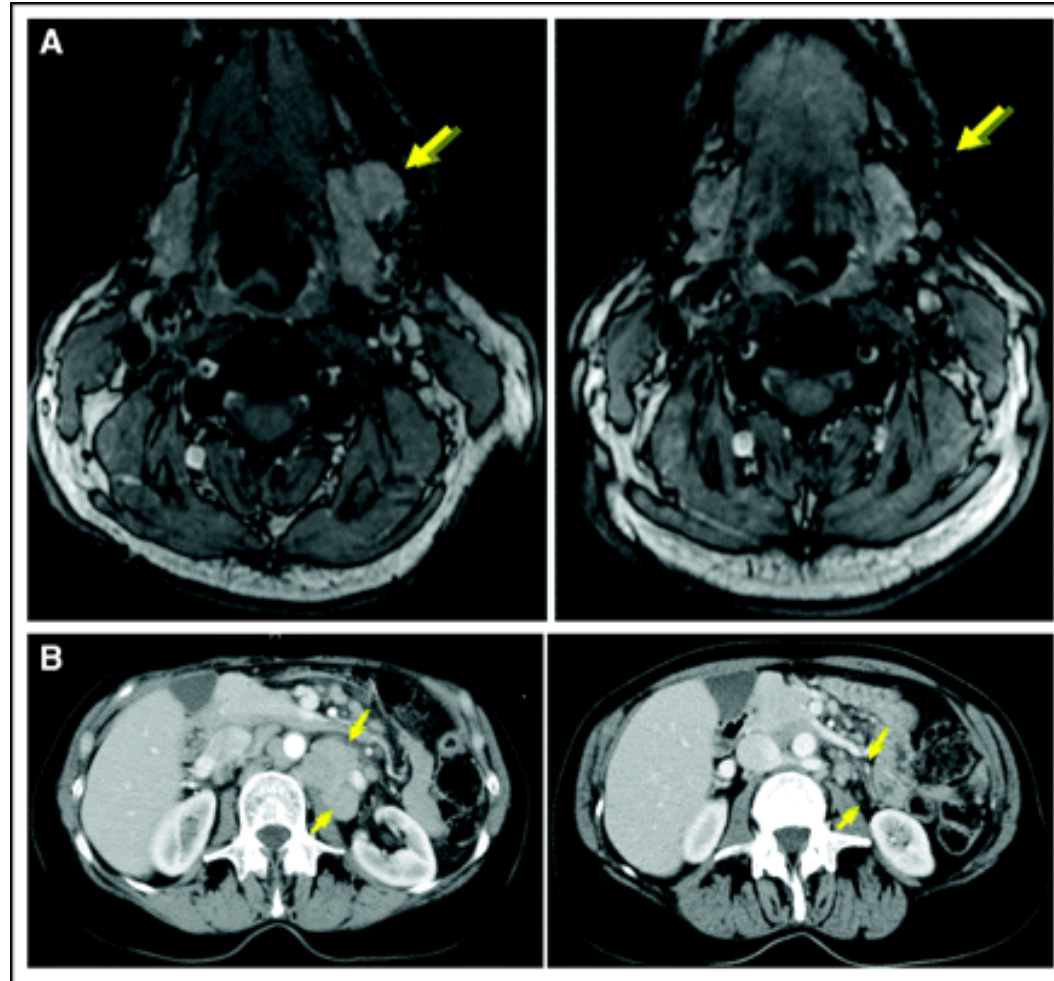
Radiation+局注病変の奏効率87% CR7, PR6, SD2

評価病変(局注していない病変)の奏効率27% CR1, PR3, SD8, PD3

Brody JD et al, J Clin Oncol. 2010

低線量局所放射線療法とCpG腫瘍内局注

Pt 11 PR
右鎖骨上病変に局注
→
左顎下病変の縮小
111週持続



Pt 12 PR
左鼠径病変に局注
→
後腹膜病変の縮小
64週

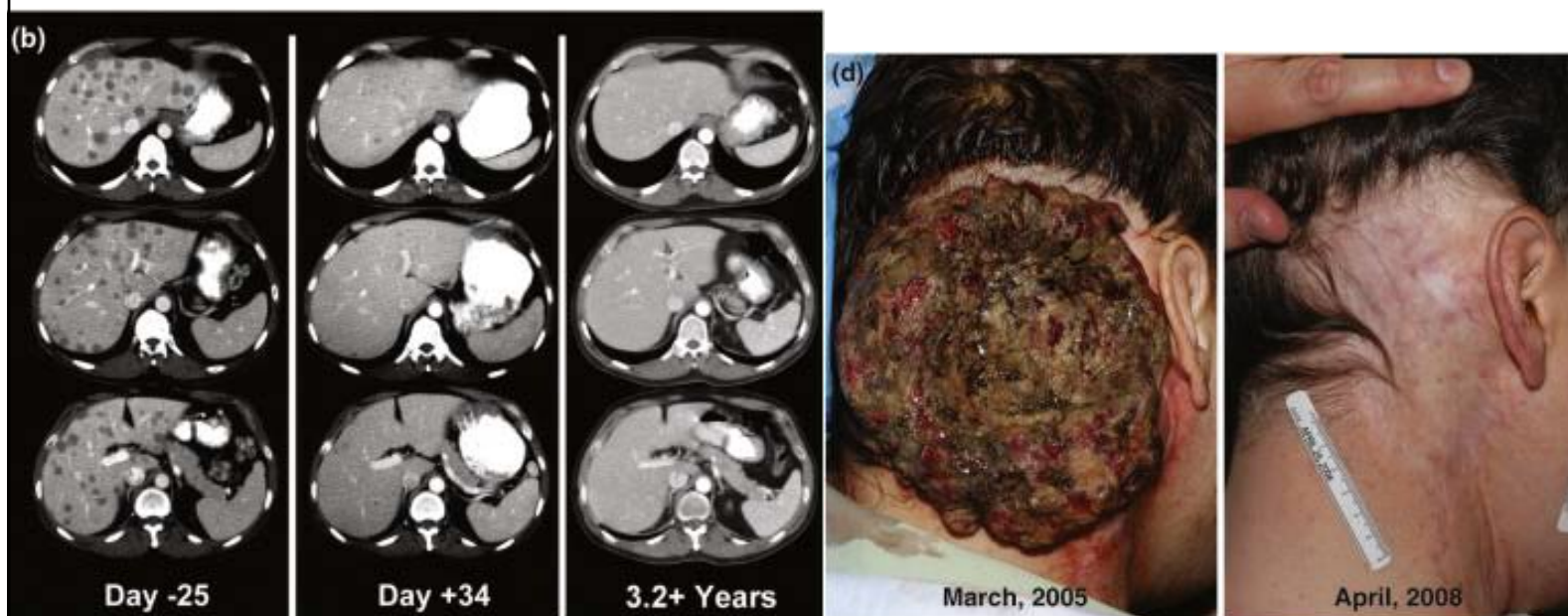
Brody JD et al, J Clin Oncol. 2010

Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma

Steven A Rosenberg and Mark E Dudley

(Current Opinion in Immunology 2009, 21:233–240)

腫瘍浸潤リンパ球(TIL)細胞移入療法+リンパ球除去処理(化学療法+全身照射)



Rosenberg SAらは、化学療法やX線照射による体内のリンパ球除去と、体外で大量培養した腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor Infiltrating Lymphocytes: TIL) 移入を組み合わせることで70%以上の患者に有効であったことを報告している。 **究極の個別化免疫細胞療法**

NCC-EPOC TRグループ 免疫療法開発分野 がん免疫療法開発の三本の矢

1. がんワクチンの開発

企業への導出の実績 治療だけでなく予防法も開発

2. Immune modulating agentsの開発

チェックポイント分子を標的とした治療はがん治療を変える
企業品の開発とともに日本発のアカデミアシーズの開発も

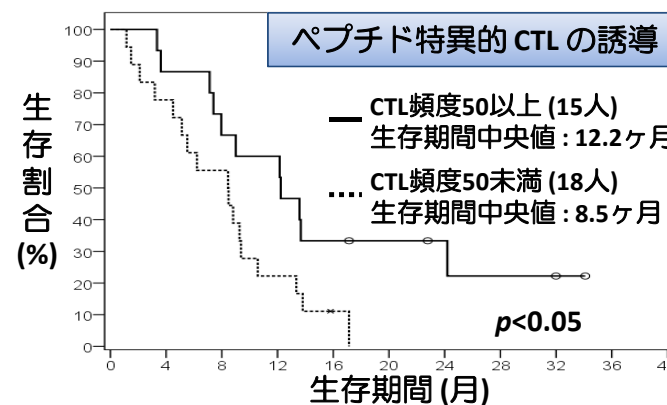
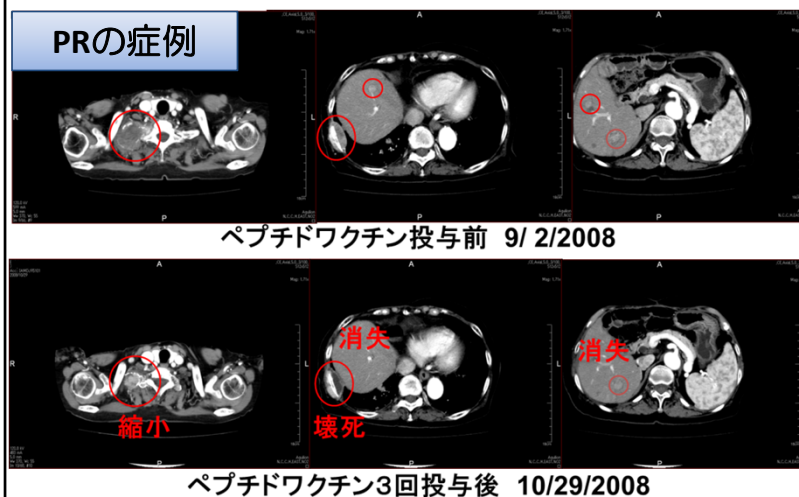
3. がん免疫細胞療法の開発

日本発のアカデミアシーズの開発
CAR-T細胞療法やiPS細胞由来免疫細胞療法の開発も

がんワクチン

免疫療法開発分野

進行肝細胞がん患者33例を対象とした、オリジナル抗原 **glypican-3 (GPC3)**
ペプチドワクチン第Ⅰ相試験: **安全性・抗腫瘍効果・免疫学的有効性を証明**

Nakatsura, T. et al. *Clin. Cancer Res*, 2012.

製薬企業への導出→企業治験が進行中

- 肝細胞がん根治的治療後の再発予防を目指したGPC3ペプチドワクチン臨床試験（第Ⅱ相、登録終了）
- 難治性小児がんを対象としたペプチドカクテルワクチンの医師主導治験（第Ⅰ相、登録終了）
- 新規オリジナルペプチドワクチン療法 FIH医師主導治験の実施を目指して厚労科研費申請中
- 分子標的薬耐性克服を目指した新規がん抗原ペプチド同定済、肝がん予防ワクチン開発研究進行中

すでに限界が見えつつある分子標的薬から、
T細胞を利用した免疫治療の開発に期待が高まる

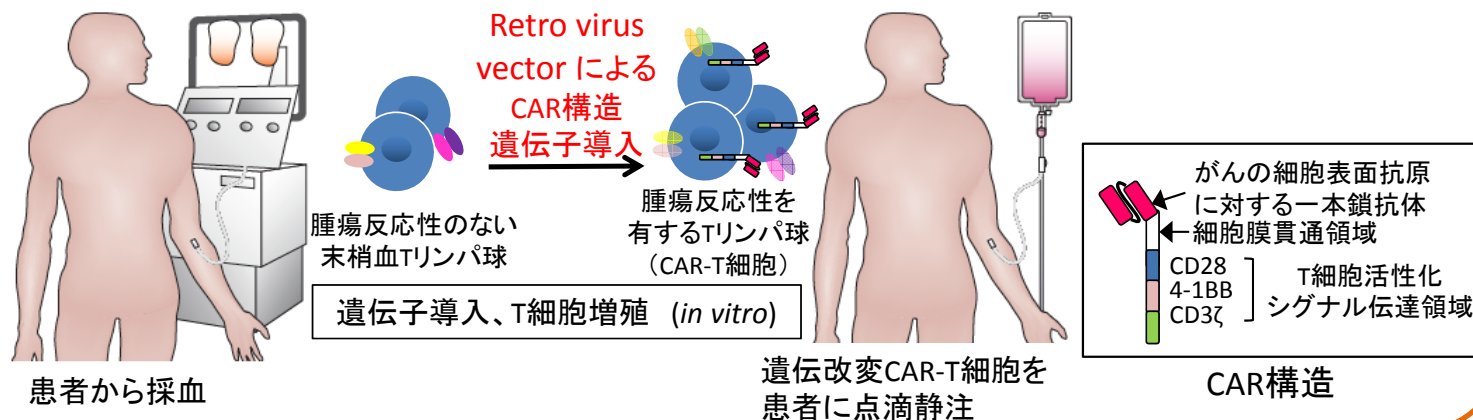
Immune Modulating Agent (抗体療法)



- CTLA-4抗体、PD-1抗体などが日常臨床段階へ
- 多くの製薬企業が経営資源を免疫治療へシフト済み
- NIH Grant の約8割が免疫治療へ
- 抗CD4抗体、次世CAR-T細胞治療のアカデミア発シーズの開発がNCCでも進行中

CAR(chimeric antigen receptor)遺伝子導入T細胞によるがん免疫療法

がん患者



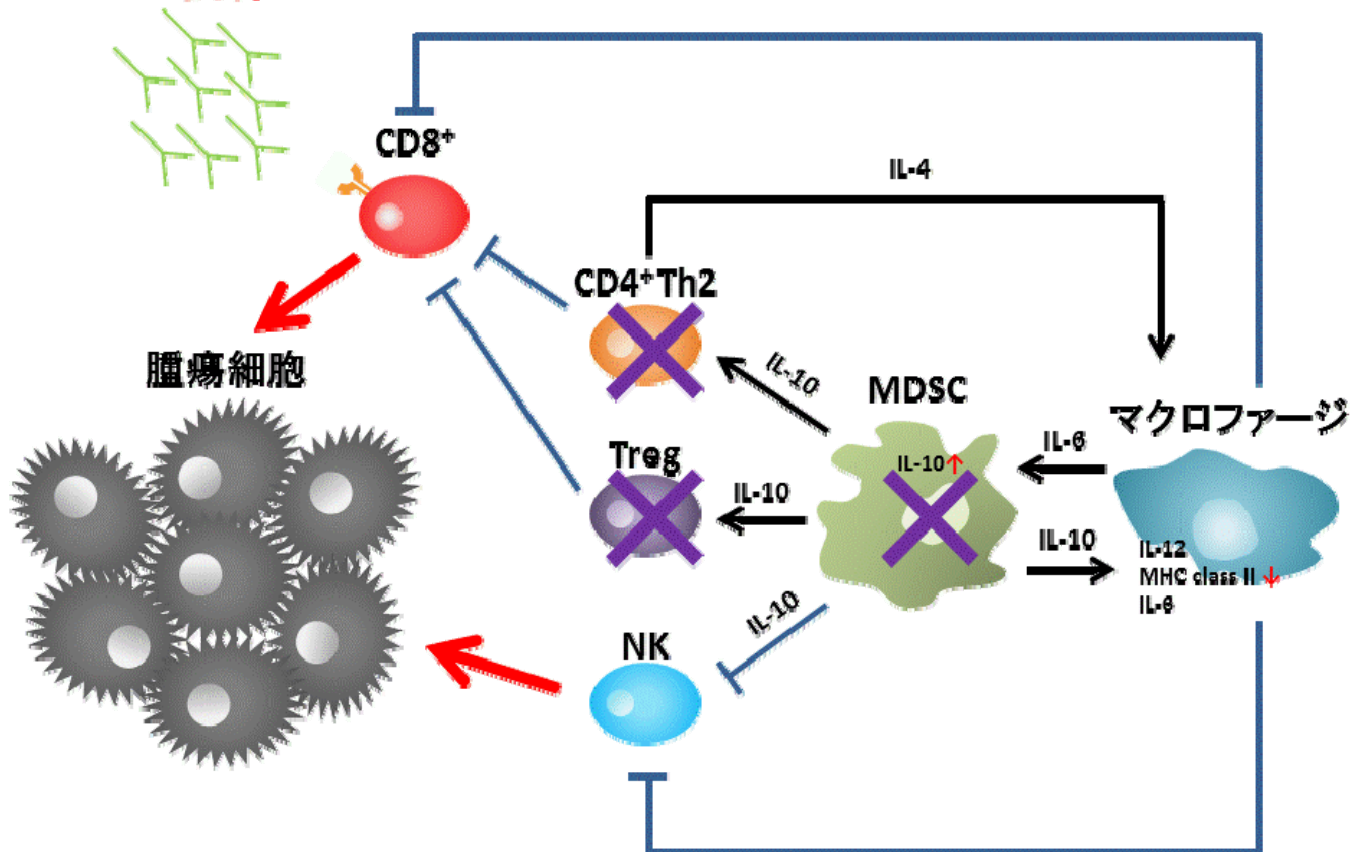
開発が大いに期待される「これからの」がん治療！

抗CD4抗体のがん治療への応用

Treg等の除去による抗腫瘍効果の誘導

現在厚労科研費での非臨床2年目 2年後固形がんを対象にFIH Phase I

CD4抗体

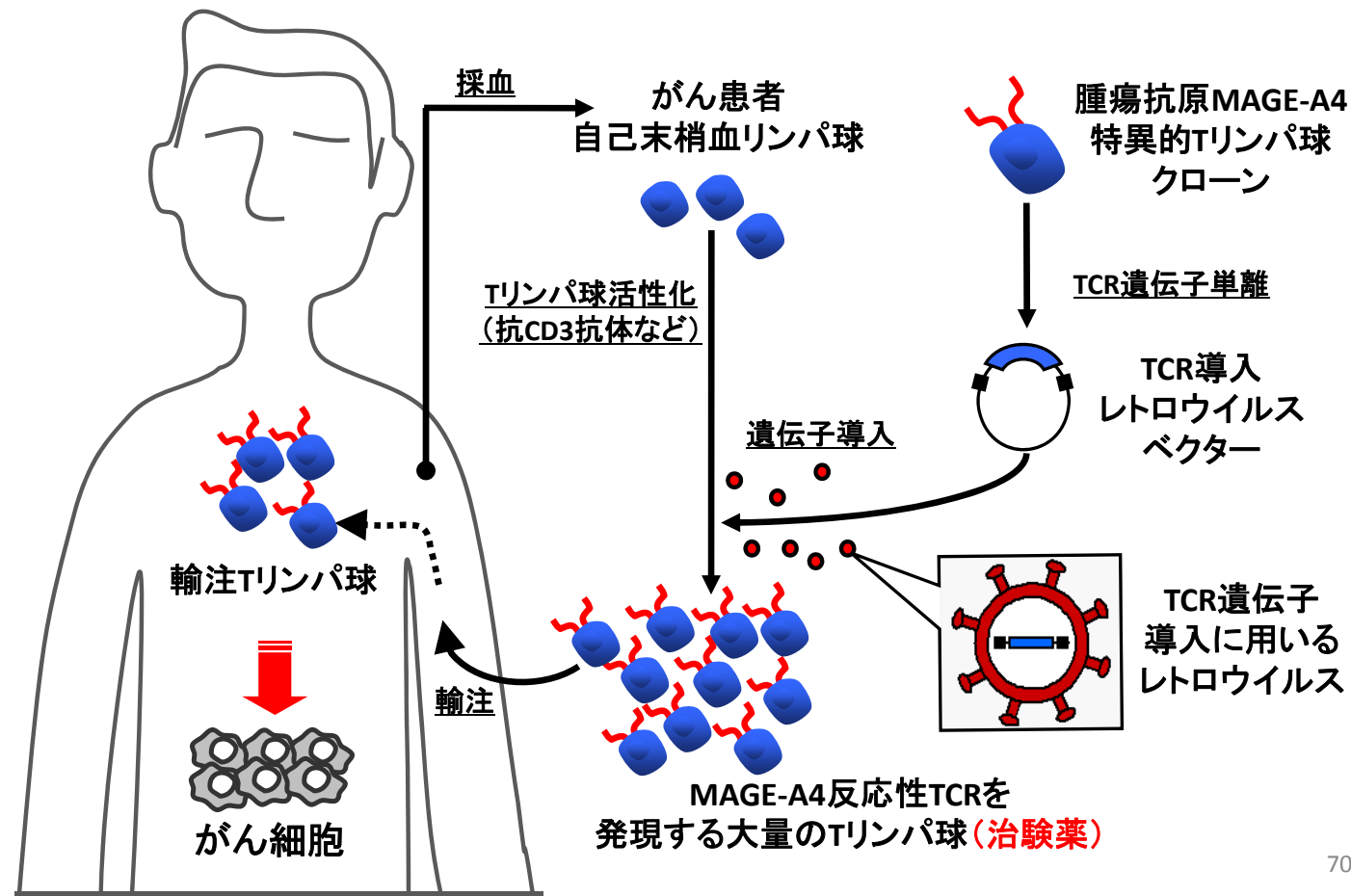


Semin Cancer Biol. 2012 Aug;22(4):275-81.

化学療法剤投与による前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による固形癌を対象とした
多施設共同臨床第Ⅰ相医師主導治験(TBI-1201)

抗原受容体(TCR)改変T細胞輸注免疫療法

三重大大学・タカラバイオとの共同研究 分担施設として参加



70

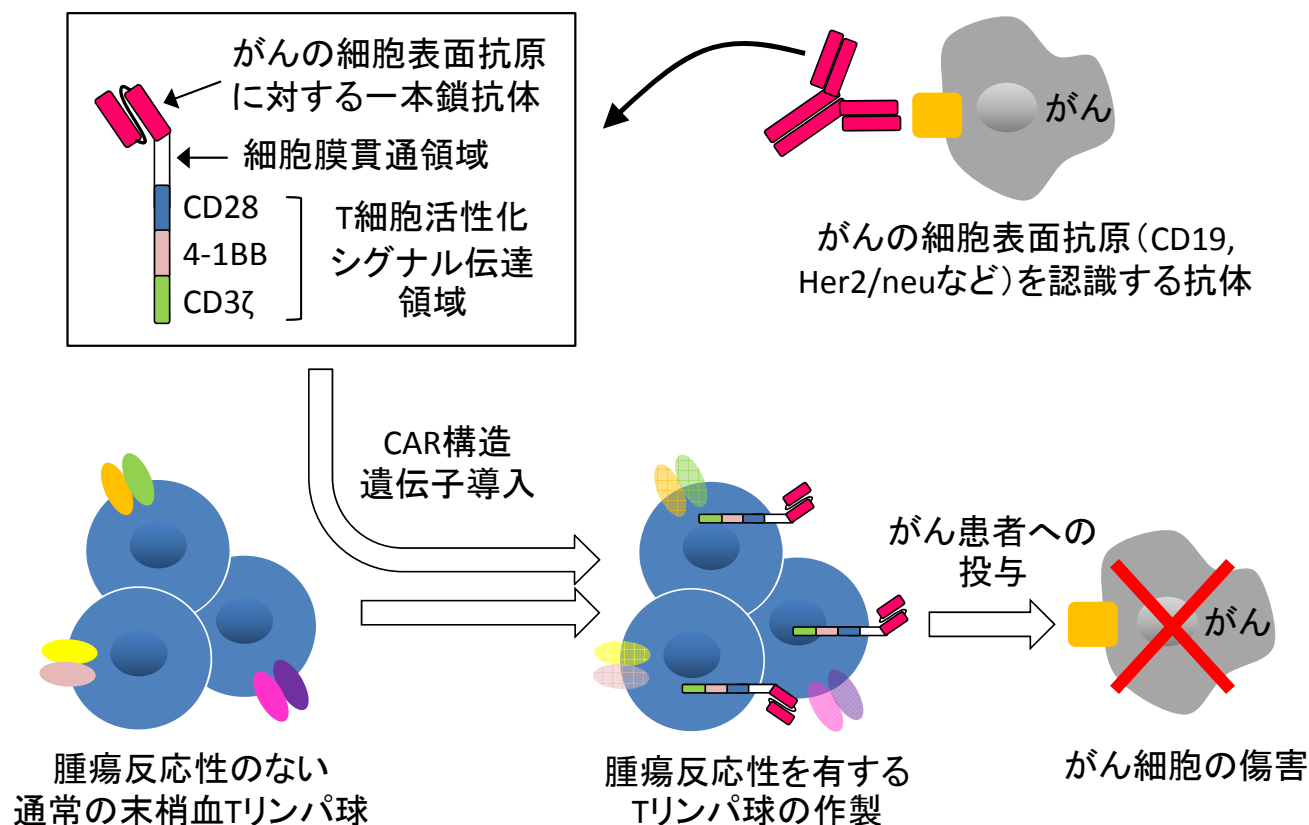
海外における抗原受容体(TCR)改変T細胞輸注免疫療法

標的抗原/ TCR	輸注細胞数 (x10 ⁹)	(対象数) がん腫/輸注症例数	前処置法	毒性	臨床反応	文献
MART-1	1.0 - 86	(n=17) melanoma/ 17 pts	シクロホスファミド (60mg/kg x2d) + フルダラビン (25mg/m ² x5d)	no related toxicities	PR 2/17, MR 1/17	Morgan et al, Science 2006
MART-1 (high-affinity) gp100 (mouse-derived)	1.5 - 107 1.8 - 110	(n=36) melanoma/ 20 pts melanoma/ 16 pts	同上	G2 skin, eye G3 ear	PR 6/20 CR 1/16, PR 2/16	Johnson et al, Blood 2009
p53 (mouse-derived)	0.5- 27.7	(n=9) Breast ca/ 4 pts melanoma/ 2 pts esophageal ca/ 1 pt others/ 2 pts	同上	not mentioned	PR 1/9	Davis et al, Clin Cancer Res 2010
CEA (mouse-derived)	0.2 - 0.4	(n=3) colorectal cancer/3 pts	同上	G3 diarrhea (inflammatory colitis)	PR 1/3 decrease of CEA 3/3	Parkhurst et al, Molecular Therapy 2011
NY-ESO-1 (high-affinity)	1.6 - 130	(n=17) melanoma/ 11 pts synovial cell ca/ 6 pts	同上	no related toxicities	CR 2/11, PR 3/11 PR 4/6	Robbins et al, J Clin Oncol 2011
MAGE-A3 (mouse-derived)	29 - 79	(n=9) melanoma/ 7 pts synovial cell ca/ 1 pt esophageal ca/ 1 pt	同上	3 mental disturbance (2 died of necrotizing leuko- encephalopathy)	5 regression	Morgan et al, J Immunother 2013
MAGE-A3 (high-affinity)	5.3 & 2.4	(n=2) melanoma/ 1 pt myeloma/ 1 pt	シクロホスファミド (60mg/kg x2d) or メルファラン, autoSCT	2 cardiogenic shock, died(off-target effect)	NE	Linette et al, Blood 2013

シクロホスファミド、フルダラビンを前処置剤に用い、有効例が出ている。
毒性は抗原特異的なon-target効果について記載。

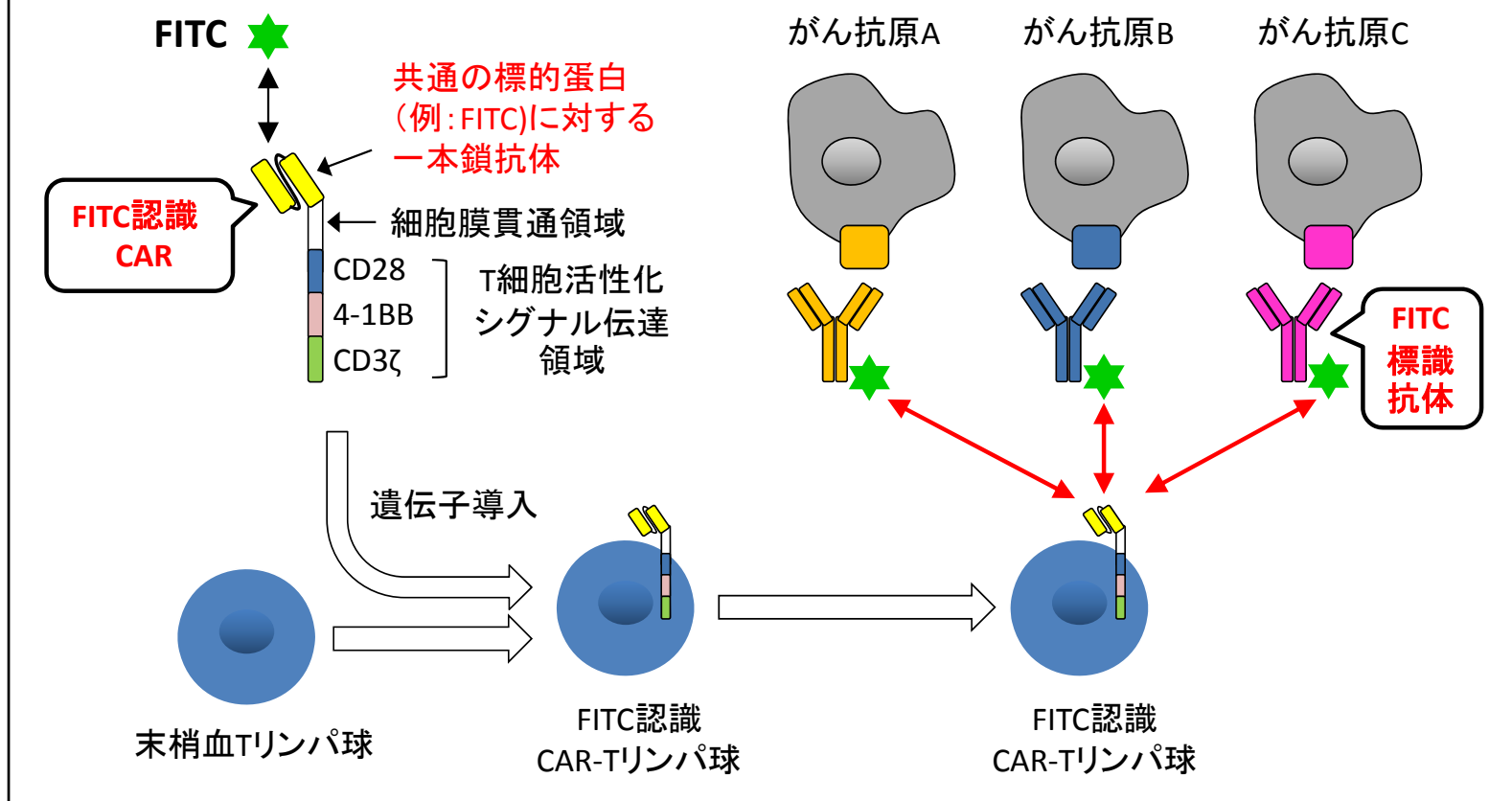
71

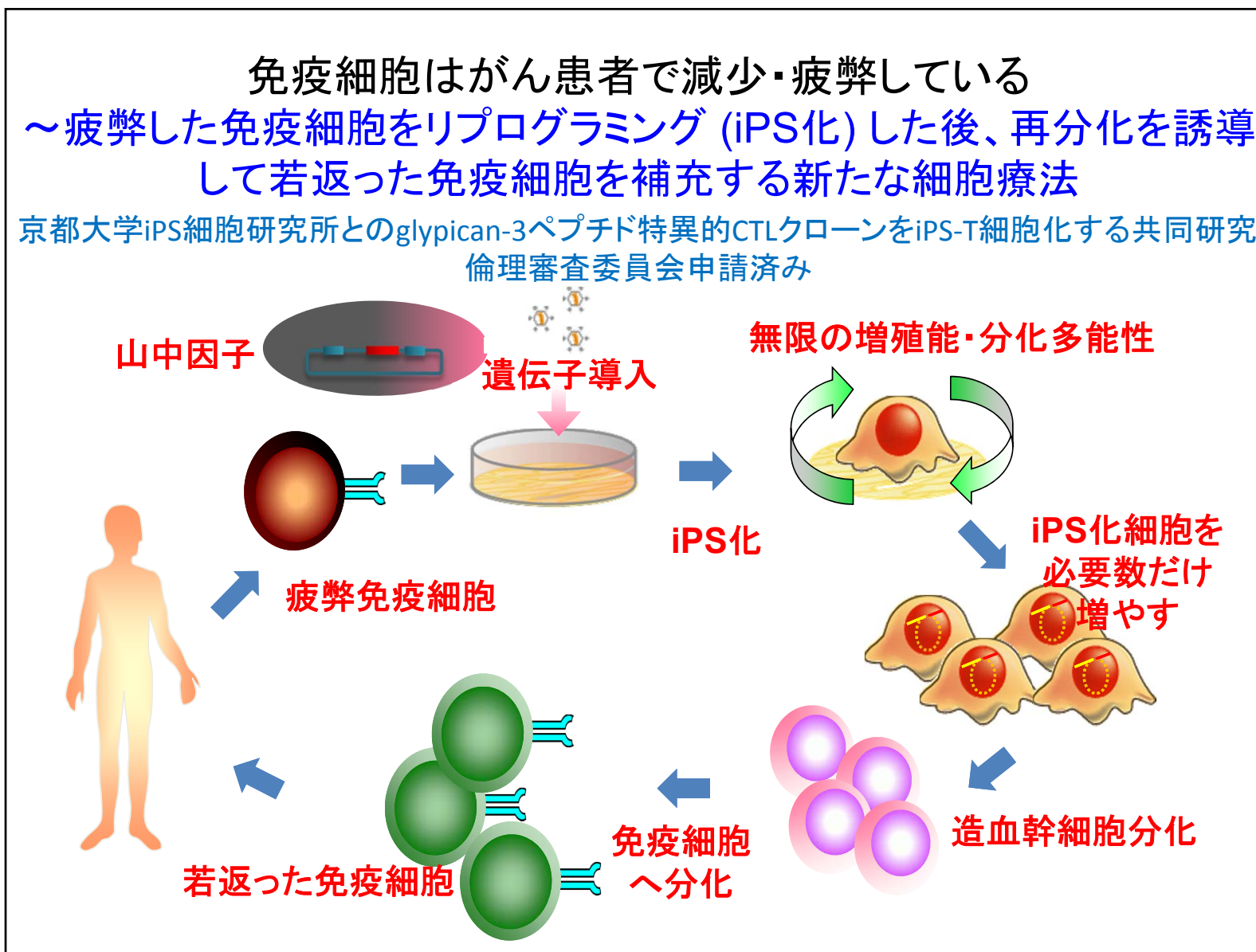
「キメラ抗原受容体 (Chimeric Ag Receptor: CAR) の遺伝子導入によるがん免疫療法」とは？



次世代型CAR-T細胞療法の開発 「FITC標識抗体とFITC認識CARシステム」 山口大学との共同研究

現在厚労科研費申請中 3年後肝細胞がんを対象にFIH Phase I





TR(トランスレーショナルリサーチ)グループ: 免疫療法開発分野

- 免疫療法開発分野では、これまでに、がんペプチドワクチン療法の開発において、基礎研究からトランスレーショナルリサーチまでを実践し、企業への橋渡しも実現してきました。
- 今後は、がんワクチンの開発のみならず、今世界中で注目されている免疫抑制解除等を目的とした抗体療法の開発、さらには、iPS細胞の活用も含めた免疫細胞療法の開発にも取り組んでいきます。



私たちはがん免疫療法の開発を目指してがんばります

国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野

分野長： 中面 哲也、7月1日付で築地キャンパス分野長として、吉村清が着任

ユニット長： 平家 勇司(築地)、植村 靖史 医師： 北野 滋久(築地)

研究員： 吉川 聡明、齊藤 桂吾、下村 真菜美、水野 正一

リサーチ・レジデント： 多田 耕平(築地)

研修大学院生： 土屋伸広(横市外科)

東京理科大学院生： 多田 好孝、岩間 達章、
藤浪 紀洋、須貝 詩織、

研究補助員： 得光 友美、正田 香世子、小崎 有希子

外来研究員： 鈴木 博之、谷 美穂、
新井 一也、五字 弘

秘書： 小林 香織、尾崎 恵
岡崎 美紀(築地)、近藤 ひかる(築地)

国立がん研究センター免疫療法開発分野

電話： 04-7131-5490(直通)

E-mail: tnakatsu@east.ncc.go.jp



免疫療法開発分野 柏キャンパス