

<特集「免疫療法の進歩と課題」>

脳腫瘍に対する免疫療法

橋 本 直 哉*

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経機能再生外科学

Immunotherapy for Central Nervous System Tumors

Naoya Hashimoto

*Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

近年、その有効性が徐々に判明しつつあるがん免疫療法について、脳腫瘍（中枢神経系腫瘍）における現状と展望を解説した。中枢神経系は免疫寛容の臓器と考えられてきたが、最近の研究により、常に免疫細胞が監視し、活性化されたT細胞は脳血液関門（BBB）を通過、脳内の特異抗原と反応できることなどが明らかになっている。これは脳腫瘍に対する免疫療法の有効性を担保するものであり、免疫療法に対する様々な基礎的、臨床的研究が行われている。脳腫瘍、特にグリオーマに発現するがん関連抗原やグリオーマ細胞による免疫の制御について触れ、免疫療法のいくつかのモダリティを紹介した。さらに、筆者らが行ってきたがん関連抗原であるWT1遺伝子産物を標的としたペプチドワクチン療法について、その基礎研究と臨床試験結果を述べた。

キーワード：がん免疫療法、グリオーマ、WT1 ペプチドワクチン、治療反応性予測因子、効果判定。

Abstract

The immunotherapy has been highlighted because we have obtained much evidence, which include theoretical back-born as well as the favorable results from clinical trials. As immunotherapy gives an apparently different cytotoxic mechanism and a little adverse event, the promising results are getting a lot of attention. In this article, cancer immunotherapy for gliomas is reviewed thoroughly, focusing on immune-system of central nervous system. Each modality of immunotherapy against gliomas is introduced from the literature. A novel immunotherapy, WT1 peptide vaccination is described including the basic research and the results of clinical trials. The future directions of immunotherapy against gliomas are lastly discussed.

Key Words: Cancer Immunotherapy, Glioma, WT1 peptide vaccination, Predictive factors, Response Assessment.

平成29年 5月25日受付

*連絡先 橋本直哉 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
nhashimo@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

がんに対する免疫療法は脚光を浴びつつあり、悪性黒色腫や肺がんなどのいくつかのがん腫では標準治療に組み込まれた。その理由として、細胞障害性T細胞 (cytotoxic T cell; CTL) が抗腫瘍効果を示すこと¹⁾、CTLに認識されるがん関連抗原が多数同定され、樹状細胞の効率的な誘導・培養が容易になったことなどから²⁾、がんの特異的な免疫を賦活することが可能になったことが大きい。もうひとつには、免疫系を制御する様々な分子機構、とくにチェックポイント分子とよばれる免疫抑制機構の発見により³⁾、非特異的にがん免疫を賦活できるようになった。このようにがん免疫療法は、既存の治療法とは細胞障害機序が全く異なり、副作用が極めて少なく、理論的にはがん幹細胞をも標的としうる治療として大いに期待されている。

本稿では、21世紀に入ってから脳腫瘍、特に悪性のグリオーマにて急速に臨床応用が進んだがん免疫療法について、中枢神経系という特殊と考えられてきた免疫環境に焦点を当てて概説する。また、がん関連抗原を標的とした免疫療法のうち、我々が取り組んできた *WT1* (Wilms tumor 1) 遺伝子産物を標的とした免疫療法についてその原理と治療成績を述べる。

中枢神経系の免疫

中枢神経系は、(1) 脳血液関門 (blood brain barrier; BBB) による免疫細胞の流入阻害からリンパ球等がほとんど存在せず、(2) 主要組織適合性遺伝子複合体 (major histocompatibility complex; MHC) クラス I, クラス II の発現が乏しく、抗原提示が機能していない、(3) 免疫細胞を不活性化するサイトカインが産生されていることなどから、免疫学的に寛容な組織環境にあるとずいぶん長い間、考えられてきた。神経系の臨床医学においては、他の臓器と異なり「所属リンパ節」の概念はなく、後述する免疫療法の初期には、ペプチドワクチンの効率的な接種部位さえ、議論があったものである。

しかし、近年では中枢神経系は常に免疫細胞

のサーベイランスを受けており、また活性化されたT細胞はBBBを通過し、脳内の特異抗原と反応できることが明らかになっている⁴⁾。さらには、脳への免疫細胞の出入口として、その存在が明らかでなかったリンパ管も発見され⁵⁾、これらのことは脳腫瘍に対する免疫療法の有効性を支持する根拠となっている。

グリオーマ (がん) 関連抗原

CTLに代表される免疫細胞の標的となるがん関連抗原のうち、悪性脳腫瘍であるグリオーマに発現が認められるものが多数明らかになっている。これらは(1) がん組織と正常の生殖組織のみに発現する Cancer-Testis (CT) 抗原、(2) 正常組織にも発現があるが腫瘍での発現が増強し、CTLに認識される組織特異抗原、(3) 腫瘍に特異的な遺伝子変異に由来する変異抗原に大別される。グリオーマに特異的ながん関連抗原として、CT抗原ではMAGE-1、組織特異抗原では当初悪性黒色腫で同定された gp100 や TRP-2、変異抗原では EGFR variant III (EGFRvIII) や IDH1 がよく知られている。その他のグリオーマ特異的な抗原として、WT1, IL13Ra2, SART-3 などがある⁶⁾⁷⁾。

米国のNCI (National Cancer Institute) は、免疫療法の標的となりうる75種類のがん関連抗原について、機能、免疫原性、腫瘍化への寄与、発現の特異性、腫瘍における発現、幹細胞における発現、発現陽性頻度、抗原エピトープ数、細胞内の局在などにより、その有用性のランキングを行い、グリオーマ特異的な抗原であるWT1とEGFRvIIIが最も臨床応用が期待されるとして、上位に位置づけた⁸⁾。

グリオーマによる免疫制御

グリオーマ細胞は、TGF- β 、VEGF、IL-6 など様々な免疫抑制因子を分泌し、腫瘍局所と全身の免疫系を抑制している⁹⁾。TGF- β は免疫抑制性の制御性T細胞 (regulatory T cell: Treg) を増殖させ、活性化T細胞の増殖を抑制する。VEGFはT細胞を抑制する myeloid-derived suppressor cell (MDSC) の増殖を促進し、免疫抑

制に働く。また、VEGFとIL-6は、マクロファージ活性を抑制することにより、免疫抑制性マクロファージ(M2)を誘導することがわかっている。

最近では、抗原提示細胞、活性化T細胞、がん細胞ら相互間で直接的に免疫を調節する機構が解明されてきた。T細胞表面には、CD27, OX40, CD137などの免疫を賦活する分子とともに、免疫を抑制するCTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3などの分子が存在する。免疫チェックポイントと呼ばれるこの機構にはリガンドとしてPD-L1などの重要な分子が関わっている³⁾。前者が自動車のアクセルに例えられるのに対し、免疫チェックポイント分子は免疫を抑えるブレーキと考えられており、生物学的には過剰な免疫反応を抑えるための機構と考えられる。

免疫療法の概要

これまでに行われてきたサイトカイン療法、抗体療法、活性化リンパ球療法などは、グリオーマに対して明らかな臨床的有効性が示されず、国内で保険適応を得たものはない。しかし、相当数の臨床試験が行われていることから、近未来に免疫療法は手術、放射線治療、化学療法に次ぐ第4の柱として一般化するかもしれない。現在の臨床試験では、グリオーマ細胞そのものあるいは同定されたがん関連抗原を用いて、患者体内で抗腫瘍免疫を誘導・増強する能動的免疫療法、すなわち腫瘍ワクチン療法が主流である。ここでは、「1. がん関連抗原を用いた免疫療法」としてまとめ、「2. エフェクター細胞療法」と「3. 免疫抑制(チェックポイント)阻害療法」についても触れる。

1. がん関連抗原を用いた免疫療法

1) 樹状細胞を用いた免疫療法

がん関連抗原を免疫系へ提示させるために、樹状細胞(dendritic cell; DC)を利用する。ナイーブT細胞に抗原を提示してそれを活性化し得るDCを、患者の末梢血から培養下に誘導し、腫瘍細胞由来の抗原に暴露(パルス)する。腫瘍ワクチンとして投与されたDCはリンパ節に

移動して、CTLを活性化して腫瘍特異的な免疫を誘導する。パルスする腫瘍細胞由来の抗原としては、腫瘍細胞ライセート(溶解物)、腫瘍組織から抽出したペプチドなどが用いられるが、改変/合成されたがん関連抗原ペプチドを用いることもる。グリオーマでは、DCを後述するWT1ペプチドか腫瘍ライセートでパルスし、ワクチンとして再発グリオーマ患者に投与した結果が発表され⁹⁾、その安全性と免疫原性が確認された。WT1でパルスした8例のうち5例で初期に画像上のSD(Stable Disease)が得られたと報告している。

2) 自家腫瘍ワクチン

腫瘍細胞そのものを用いる場合、抗原性が極めて弱く一定量以上の自己腫瘍組織を必要とする問題点がある。しかしDCや腫瘍細胞の培養が必要でなく、抗原も同定する必要がなく、理論的に腫瘍細胞が有する多数のがん関連抗原を介した免疫誘導が可能である。ホルマリン固定された組織標本から抽出した腫瘍とアジュバントを投与する自家腫瘍ワクチン療法が開発されており、膠芽腫での良好な臨床試験結果が示されている¹⁰⁾¹¹⁾。

3) ペプチドワクチン

理論的にがん関連抗原はペプチド、タンパク、遺伝子などの形で投与することが可能である。T細胞に認識されるがん関連抗原ペプチドには、CTL(CD8陽性T細胞)に認識されるMHC(ヒトではhuman leukocyte antigen; HLA)クラスI結合性のペプチドと、ヘルパーT細胞(CD4陽性T細胞)に認識されるMHCクラスII結合性のペプチドが存在する。HLA拘束性のため多様なHLAタイプに結合するペプチドを同定する必要があるが、合成が簡便で品質管理が容易なため、現在行われている臨床試験のほとんどではペプチドワクチンが用いられている。

これまで、EGFRvIIIペプチドワクチン¹²⁾、ITK-1ペプチドカクテルワクチン¹³⁾、WT1ペプチドワクチン¹⁴⁾¹⁵⁾などが開発され、いずれも探索的な第I相、第II相の臨床試験で有効とされ、現在は第III相試験が行われており、その結

果が待たれるところである。このうち WT1 遺伝子産物を標的としたペプチドワクチン療法については、筆者らが臨床試験を主導してきたことから、この稿の最後に詳述する。

2. エフェクター細胞療法

最終的なエフェクター細胞としての T 細胞に関して、特に T 細胞の培養技術が進化し、T 細胞輸注療法に代表されるエフェクター細胞療法が発展した。他の難治性がん腫で、患者の T 細胞を利用して、腫瘍浸潤リンパ球を用いた T 細胞輸注療法¹⁶⁾、T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子導入 T 細胞療法¹⁷⁾、キメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入 T 細胞療法¹⁸⁾ が考案されている。グリオーマにおける大規模な臨床試験の報告は現在のところないが、今後の応用が期待される。

3. チェックポイント阻害療法 (免疫抑制阻害療法)

がん細胞が免疫チェックポイント分子を介して免疫抑制環境を誘導し、免疫監視機構から逃避している特性が明らかになっている。これら免疫の抑制機構を阻害するのが免疫チェックポイント阻害療法であり、CTLA-4 や PD-1/PD-L1 に対する抗体がすでに薬剤として開発・販売されている³⁾。理論的に自己免疫様の有害事象など問題点が指摘され、抗 CTLA-4 抗体であるイブリムマブによる有害事象が報告されている¹⁹⁾。他のがん腫にてすでに標準治療に組み込まれているものもあり、グリオーマでも大規模な治療が開始されている。また、広義の免疫抑制阻害療法には、免疫を抑制する Treg や VEGF などを抑えて、免疫抑制を阻害する治療も含まれる。

WT1 ペプチドワクチン療法

私どもはこれまでにグリオーマに対して WT1 ペプチドワクチンの臨床試験を主導して行ってきたことから、がん関連抗原を標的とした免疫療法の代表例として、本療法の原理、臨床結果や附随研究の成果についてまとめる。

多くのがん腫の細胞に特異的に発現する WT1 抗原を標的として、自己の T リンパ球にがん細胞を攻撃させようというのが本療法の基本原理

である。がん関連抗原を標的としたワクチン療法の概略を図 1 に示す。WT1 タンパクからプロセッシングされた“9 から 10 のアミノ酸からなるペプチド断片 (WT1 ペプチド)”は HLA class I 分子と複合体を構成し、細胞表面に提示される。WT1 特異的 cytotoxic lymphocyte (CTL) は、細胞表面の WT1 ペプチド/HLA class I 分子複合体を認識することにより、WT1 タンパク発現がん細胞を攻撃する。

1. WT1 遺伝子産物に関する基礎研究と初期の臨床試験

現在までに HLA-A*0201, HLA-A*2402 などに拘束性で、WT1 発現腫瘍細胞に特異的細胞障害活性を示す CD8 陽性 CTL を、in vitro で末梢血リンパ球から誘導できる WT1 ペプチドが多数同定された²⁰⁻²³⁾。免疫不全マウスに、WT1 特異的 CTL が拘束される HLA class I 型をもつ WT1 発現腫瘍細胞を移植し、WT1 特異的 CTL を与えると、CTL の腫瘍形成部への集積および CTL による腫瘍の拒絶が観察される²⁴⁾。これらの結果から、杉山、岡らのグループは 2 例の HLA-A*2402 陽性、非寛解期の骨髄異形成症候群 (MDS) 患者に、世界初の WT1 ワクチンを投与した²⁵⁾。その後、肺癌など他のがん腫²⁶⁾²⁷⁾ の患者において、その安全性が確認され、現在では肺癌、膵癌、卵巣癌などの固形癌に対する臨床試験が行われており、その成果が期待されている。

2. グリオーマに対する WT1 ペプチドワクチン療法

1) 再発悪性グリオーマに対する第 II 相臨床試験¹⁴⁾

標準治療後に再発した悪性グリオーマ患者で、腫瘍組織の WT1 タンパクの発現が陽性であり、HLA-A*2402 の HLA 型を有する患者に、3.0 mg の WT1 ペプチドを Montanide ISA 51 をアジュバントとして皮内注射した。週に 1 度のワクチン投与を計 12 回行い、12 週後の造影 MRI と治療前の画像を比較して、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) に基づき治療効果を判定した。無増大生存期間 (progression free survival: PFS) と 6 ヶ月後無増大生存

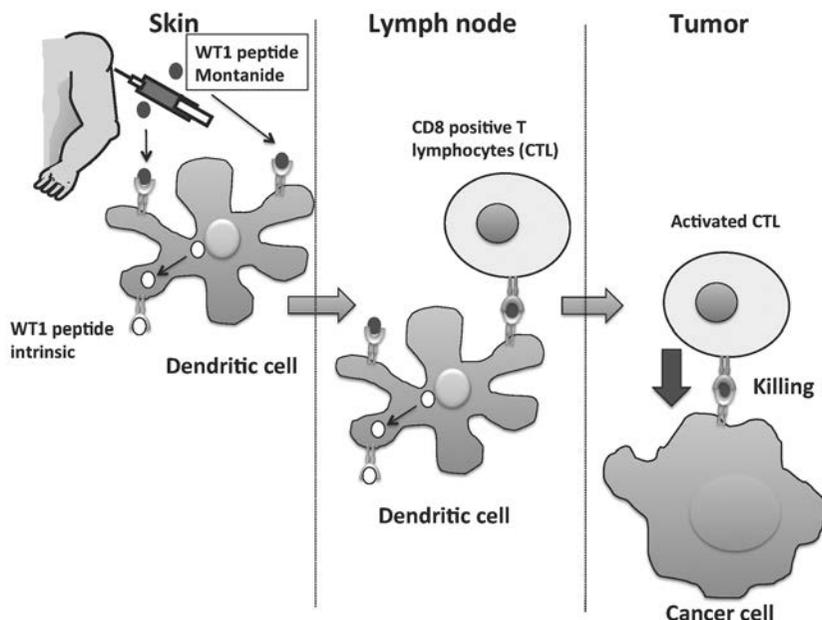


図1 WT1 ペプチドはアジュバント (Montanide ISA51) とともに皮内注射される。アジュバントは樹状細胞 (dendritic cell) を活性化し、投与された WT1 ペプチドは樹状細胞表面の HLA class I 分子に結合する。活性化された樹状細胞は所属リンパ節へ移動、WT1 ペプチド/HLA class I 分子複合体を認識する CD8 陽性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocytes: CTL) を活性化する。活性化された CTL は細胞表面に同じ WT1 ペプチド (内因性 WT1 タンパク由来)/HLA class I 分子複合体をもつ腫瘍細胞を認識し、その腫瘍細胞を攻撃する。

率 (PFS-6) を主評価項目とした。有害事象として全例において皮内注射部位に紅斑をみた。National Cancer Institute Common Toxicity Criteria での grade3,4 の毒性は見られなかった。12 週投与終了後の RECIST 評価は、complete response (CR) の症例はなく、partial response (PR) が 2 例、stable disease (SD) が 10 例、progressive disease (PD) が 9 例であり、response rate: 9.5%, disease control rate: 57.1% であった。有効例については performance status (PS) が悪化するまで継続してワクチン投与を行い、無増大生存期間中央値 (median PFS): 20.0 週、6 ヶ月後無増大生存率 (PFS-6): 33.3% を得た。 Kaplan-Meier 解析では、WT1 投与開始時からの生存期間中央値は 36.7 週であり、膠芽腫患者のヒストリカルコントロールにおける生存期間中央値である 20 週に比べ、有意に延長した (図 2, 3)。

2) 初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用の第 I 相臨床試験¹⁵⁾

前述の第 II 相試験結果から、初発膠芽腫に WT1 ペプチドワクチンを使用することを試みた。化学療法剤は免疫抑制作用があるため、免疫療法との組み合わせ (複合) は忌避されていた時期があったが、基礎研究から化学療法剤は必ずしも免疫抑制に働かないことが判明し、リンパ球減少などの副作用の際にも WT1 特異的なリンパ球は存在することを報告した²⁸⁾。これらのことから、膠芽腫の標準治療である初期放射線・化学療法 (テモゾロミド) のうち、維持テモゾロミドに WT1 ペプチドワクチンを上乗せする試験を企画し、化学療法とペプチドワクチン療法が安全に複合できることが明らかになったのみならず、エントリーした 7 症例の初発膠芽腫のうち、5 症例が 48 か月以上の全生存期間を示した。さらに、血中にはワクチン投与

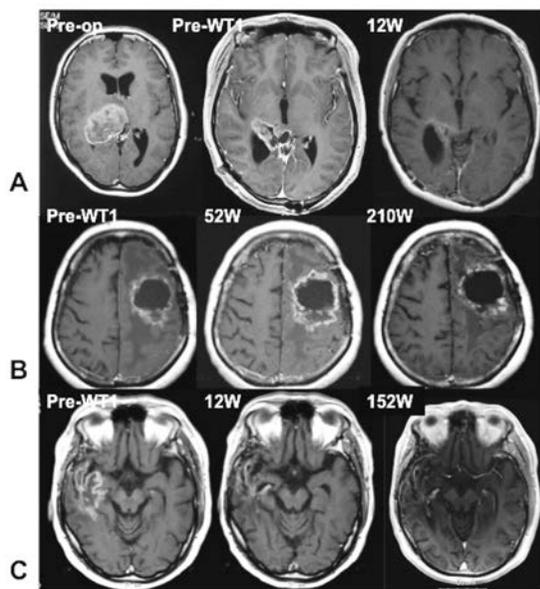


図2 再発悪性膠芽腫に対する第II相臨床試験での代表的なWT1ペプチドワクチン投与患者におけるMRIの経過を示す。A：症例は20歳女性，発症時のMRI (Pre-op)，WT1投与直前 (Pre-WT1) および12週投与後 (12W) を示す。Partial response (PR) を得た。B：46歳女性，WT1投与前，52週，210週経過後を示す。C：41歳男性，WT1投与前，12週終了後，152週経過後の画像を示す。B，Cいずれもワクチン投与から長い時間が経過してから，造影領域が縮小している。

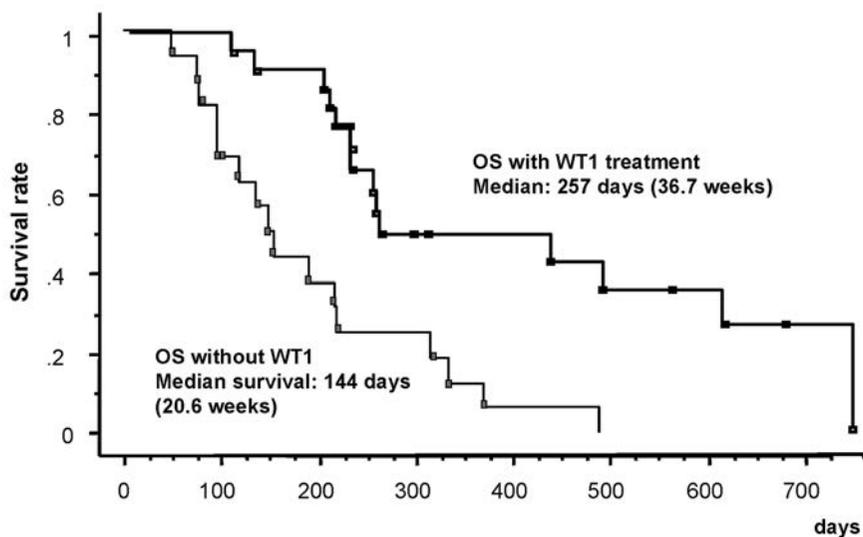


図3 再発神経膠芽腫におけるWT1ワクチン投与後の生存曲線 (カプラン・マイヤー曲線) を示す。ワクチン投与からの無増大生存期間の中央値20週と生存期間の中央値36週を得た。下方の曲線は同時期のWT1ワクチンを投与していない患者群 (historical control) を示す。

後早期に WT1 特異的な T リンパ球が出現することも明らかにした。臨床試験のプロトコールと代表症例を図 4 に示した。

3) 附随研究と今後の方向性

これらの臨床試験における附随研究と後方視的研究から免疫学的、あるいは他のモダリティーによる治療反応性予測因子が明らかになった。ワクチン投与後には免疫学的な proof of concept として、WT1 特異的な免疫誘導が示されている。なかでも WT1 IgG 抗体の誘導は生存期間と相関することが判明しており、治療反応性の予測因子として重要である²⁹⁾。他に、腫瘍細胞の WT1 タンパク発現量³⁰⁾、Delayed type hypersensitivity (DTH 反応) の陽転化、methionine PET におけるワクチン投与後早期の取り込み低下³¹⁾ が治療反応性と相関することがわかっている。今後は患者の選択、適応を決定する上で、これらの予測因子の探求が重要であることは言うまでもない。

また免疫療法の効果判定についても多くの新たな知見を得た。免疫療法は、放射線・化学療法とは異なり、即効性に乏しいため、一旦病勢が悪化したように見えても、長期的に臨床効果

を判定する必要がある。グリオーマの領域では造影領域の pseudo-progression (偽性増悪) の問題から、RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) 基準が用いられてきた³²⁾。しかしながら脳腫瘍の免疫療法の臨床試験ではさらに効果の出現が遅れる例が見られたことから、私どもの臨床試験結果も踏まえて、米国脳腫瘍学会のワーキンググループから immuno RANO (iRANO)³³⁾ が提唱された。

今後の展望として、標準治療に現行の WT1 ペプチドワクチン療法を加えてもグリオーマの完治は望めないことから、その効果を増強する必要がある。理論的には、①強力な免疫アジュバントの開発、②複数以上の WT1 ペプチドの使用、もしくは他のがん抗原ペプチドの併用、③ WT1 CTL ペプチドと WT1 特異的ヘルパー T リンパ球を誘導できる WT1 ヘルパーペプチドの併用、などである。また、化学療法剤は、必ずしも免疫療法に不利に働くとは限らないものがあり、ペプチドワクチンと分子標的薬や抗がん剤との併用について、今後のさらなる研究成果が待たれる。

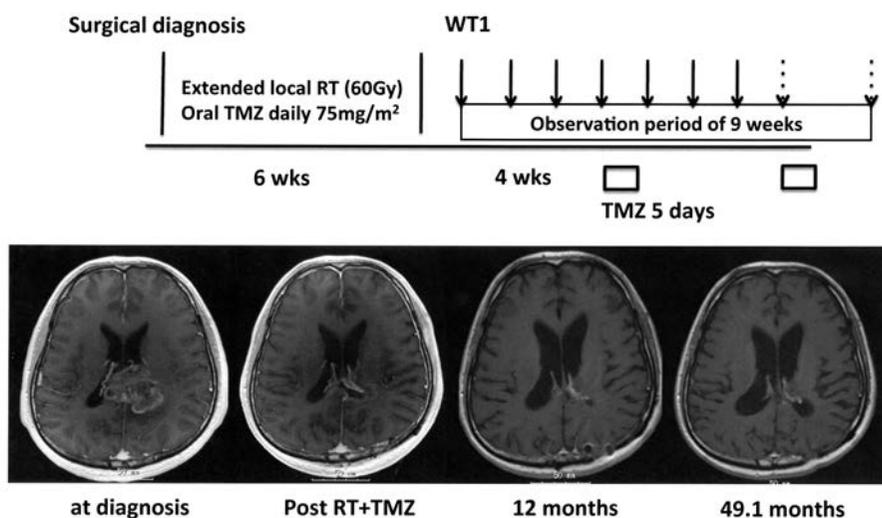


図 4 初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用の第 I 相臨床試験。上段：臨床試験のプロトコール、下段：46 歳男性、初発膠芽腫にて臨床試験にエントリーし、維持テモゾロミドは 24 クールで終了、計 89 回の WT1 ペプチドワクチンを投与し、全生存期間 49.1 ヶ月時までの MRI を示す。

終わりに

悪性のグリオーマにて臨床応用が進んできたがん免疫療法について、中枢神経系という免疫環境と共に概説した。また、筆者らが取り組んできた *WT1* 遺伝子産物を標的とした免疫療法

についての臨床試験結果を述べた。グリオーマに限らず、がん免疫療法のますますの発展を期待するものである。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
- 2) Steinman RM and Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449: 419-426.
- 3) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570.
- 4) Chow KH and Gottschalk S. Cellular immunotherapy for high-grade glioma. *Immunotherapy* 2011; 3: 423-434.
- 5) Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Corrigendum: Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015 16; 523: 337-341.
- 6) Toda M. Glioma antigen. *Adv Exp Med Biol* 2012; 746: 77-84.
- 7) Oji Y, Suzuki T, Nakano Y, Maruno M, Nakatsuka S, Jomgeow T, Abeno S, Tatsumi N, Yokota A, Aoyagi S, Nakazawa T, Ito K, Kanato K, Shirakata T, Nishida S, Hosen N, Kawakami M, Tsuboi A, Oka Y, Aozasa K, Yoshimine T, Sugiyama H. Overexpression of the Wilms' tumor gene *WT1* in primary astrocytic tumors. *Cancer Sci* 2004; 95: 822-827.
- 8) Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, Mellman I, Prindiville SA, Viner JL, Weiner LM, Matrisian LM: The prioritization of cancer antigens: A National Cancer Institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5323-5337.
- 9) Sakai K, Shimodaira S, Sugiyama H, Udagawa N, Sano K, Higuchi Y, Koya T, Ochiai T, Koide M, Uehara S, Nakamura M, Sugiyama H, Yonemitsu Y, Okamoto M, Hongo K. Dendritic cell-based immunotherapy targeting Wilms' tumor 1 in patients with recurrent malignant glioma. *J Neurosurg* 2015; 123: 989-997.
- 10) Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, Tanaka M, Shinohara C, Takakura K, Tsuboi K, Yamamoto T, Matsumura A, Matsutani M, Karasawa K, Shimada K, Yamaguchi N, Nakazato Y, Sato K, Uemae Y, Ohno T, Okada Y, Hori T. Phase I/IIa trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine concomitant with fractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg* 2011; 115: 248-255.
- 11) Ishikawa E, Muragaki Y, Yamamoto T, Maruyama T, Tsuboi K, Ikuta S, Hashimoto K, Uemae Y, Ishihara T, Matsuda M, Matsutani M, Karasawa K, Nakazato Y, Abe T, Ohno T, Matsumura A. Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg* 2014; 121: 543-553.
- 12) Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, Mrugala MM, Jensen R, Baehring JM, Sloan A, Archer GE, Bigner DD, Cruickshank S, Green JA, Keler T, Davis TA, Heimberger AB, Sampson JH. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro Oncol* 2015; 17: 854-861.
- 13) Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwaru K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen--A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2011; 29: 337-344.
- 14) Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, Suzuki T, Hashiba T, Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Elisseeva OA, Shirakata T, Kawakami M, Oji Y, Nishida S, Ohno S,

- Kawase I, Hatazawa J, Nakatsuka S, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Yoshimine T: Phase II clinical trial of WT (Wilms tumor gene) peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma. *J Neurosurg* 2008; 108: 963-971.
- 15) Hashimoto N, Tsuboi A, Kagawa N, Chiba Y, Izumoto S, Kinoshita M, Kijima N, Oka Y, Morimoto S, Nakajima H, Morita S, Sakamoto J, Nishida S, Hosen N, Oji Y, Arita N, Yoshimine T, Sugiyama H. Wilms tumor 1 peptide vaccination combined with temozolomide against newly diagnosed glioblastoma: safety and impact on immunological response. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 707-716.
- 16) Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 269-281.
- 17) Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, Topalian SL, Kammula US, Restifo NP, Zheng Z, Nahvi A, de Vries CR, Rogers-Freezer LJ, Mavroukakis SA, Rosenberg SA. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006; 314: 126-129.
- 18) Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 215-223.
- 19) Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Franques J, Cantais E, Richard MA, Grob JJ. A severe case of ipilimumab-induced guillain-barré syndrome revealed by anocclusive enteric neuropathy: a differential diagnosis for ipilimumab-induced colitis. *J Immunother* 2013; 36: 77-78.
- 20) Gao L, Bellantuono I, Elsasser A, Marley SB, Gordon MY, Goldman JM, Stauss, HJ. Selective elimination of leukemic CD34(+) progenitor cells by cytotoxic T lymphocytes specific for WT1 2000; *Blood* 95: 2198-2203.
- 21) Li Z, Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, Harada Y, Nakajima H, Masuda T, Fukuda Y, Kawakatsu M, Morimoto S, Katagiri T, Tatsumi N, Hosen N, Shirakata T, Nishida S, Kawakami Y, Udaka K, Kawase I, Oji Y, Sugiyama H. Identification of a WT1 protein-derived peptide, WT1₁₈₇ as an HLA-A*0206-restricted, WT1-specific CTL epitope. *Microbiol Immunol* 2008; 52: 551-558.
- 22) Ohminami H, Yasukawa M, Fujita S. HLA class I-restricted lysis of leukemia cells by a CD8(+) cytotoxic T-lymphocyte clone specific for WT1 peptide *Blood* 2000; 95: 286-293.
- 23) Oka Y, Elisseeva OA, Tsuboi A, Ogawa H, Tamaki H, Li H, Oji Y, Kim EH, Soma T, Asada M, Ueda K, Maruya E, Saji H, Kishimoto T, Udaka K, Sugiyama H. Human cytotoxic T-lymphocyte responses specific for peptides of the wild-type Wilm's tumor gene (WT1) product. *Immunogenetics* 2000; 51: 99-107.
- 24) Oka Y, Udaka K, Tsuboi A, Elisseeva OA, Ogawa H, Aozasa K, Kishimoto T and Sugiyama H. Cancer immunotherapy targeting Wilm's tumor gene WT1 product. *J Immunol* 2000; 164: 1873-1880.
- 25) Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, Osaki T, Kyo T, Nakajima H, Elisseeva OA, Oji Y, Kawakami M, Ikegame K, Hosen N, Yoshihara S, Wu F, Fujiki H, Murakami M, Masuda T, Nishida S, Shirakata T, Nakatsuka S, Sasaki A, Udaka K, Dohy H, Aozasa K, Noguchi S, Kawase I, Sugiyama H. Induction of WT1 (Wilm's tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13885-13890.
- 26) Iiyama T, Udaka K, Takeda S, Takeuchi T, Adachi YC, Ohtsuki Y, Tsuboi A, Nakatsuka S, Elisseeva OA, Oji Y, Kawakami M, Nakajima H, Nishida S, Shirakata T, Oka Y, Shuin T, Sugiyama H. WT1 (Wilm's Tumor 1) peptide immunotherapy for renal cell carcinoma. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 519-530.
- 27) Tsuboi A, Oka Y, Nakajima H, Fukuda Y, Elisseeva OA, Yoshihara S, Hosen N, Ogata N, Kito K, Fujiki F, Nishida S, Shirakata T, Ohno S, Yasukawa M, Oji Y, Kawakami M, Morita S, Sakamoto J, Udaka K, Kawase I, Sugiyama H. Wilms tumor gene WT1 peptide-based immunotherapy induced a minimal response in a patient with advanced therapy-resistant multiple myeloma. *Int J Hematol* 2007; 86: 414-417.
- 28) Chiba Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Oka Y, Maruo A, Kinoshita M, Kagawa N, Oji Y, Hosen N, Nishida S, Sugiyama H, Yoshimine T. Effects of concomitant temozolomide and radiation therapies on WT1-specific T cells in malignant glioma. *JPN J Clin Oncol* 2010; 40: 395-408.
- 29) Oji Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Murakami Y, Iwai M, Kagawa N, Chiba Y, Izumoto S, Elisseeva O, Ichinohasama R, Sakamoto J, Morita S, Nakajima H, Takashima S, Nakae Y, Nakata J, Kawakami M, Nishida S, Hosen N, Fujiki F, Morimoto S, Adachi M, Iwamoto M, Oka Y, Yoshimine T, Sugiyama H. Association of WT1 IgG antibody against WT1 peptide with

- prolonged survival in glioblastoma multiforme patients vaccinated with WT1 peptide. *Int J Cancer* 2016; 139: 1391-401.
- 30) Chiba Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Rabo C, Oka Y, Kinoshita M, Kagawa N, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T. Prognostic value of WT1 protein expression level and MIB-1 staining index as predictor of response to WT1 immunotherapy in glioblastoma patients. *Brain Tumor Pathol* 2010; 27: 29-34.
- 31) Chiba Y, Kinoshita M, Okita Y, Tsuboi A, Isohashi K, Kagawa N, Fujimoto Y, Oji Y, Oka Y, Shimosegawa E, Morita S, Hatazawa J, Sugiyama H, Hashimoto N, Yoshimine T. Use of (11)C-methionine PET parametric response map for monitoring WT1 immunotherapy response in recurrent malignant glioma. *J Neurosurg* 2012; 116: 835-842.
- 32) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963-1972.
- 33) Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, Ellingson BM, Hashimoto N, Pollack IF, Brandes AA, Franceschi E, Herold-Mende C, Nayak L, Panigrahy A, Pope WB, Prins R, Sampson JH, Wen PY, Reardon DA. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 2015; 16: e534-542.

著者プロフィール



橋本 直哉 Naoya Hashimoto

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経機能再生外科学（脳神経外科）・教授

略歴：1990年3月 京都府立医科大学卒業
 1990年5月 京都府立医科大学附属病院研修医
 1991年1月 済生会滋賀県病院などで臨床研修
 1996年3月 医学博士（京都府立医科大学）
 1996年7月 テキサス大学ヒューストン校（Clinical Fellow）
 1999年4月 京都府立医科大学助手
 2002年9月 （財）大阪脳神経外科病院医員
 2003年11月 大阪大学大学院医学系研究科助手
 2010年4月 大阪大学大学院医学系研究科講師
 2010年11月 大阪大学大学院医学系研究科准教授
 2015年7月 京都府立医科大学大学院医学研究科教授

専門分野：脳腫瘍外科（画像誘導手術）、脳卒中外科、脳腫瘍の免疫療法、てんかん外科

学会役員等：日本脳神経外科学会代議員、日本脳腫瘍学会理事、日本脳腫瘍病理学会評議員、日本神経外傷学会理事、日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン作成委員

ECFMG Certificate (No.0-444-496-4)

主な業績（2015年から現在）

1. Okada H, Hashimoto N, Reardon DA, et al. Immunotherapy response assessment in neurooncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 2015; 16: e534-542.
2. Hashimoto N, et al. Wilms tumor 1 peptide vaccination combined with temozolomide against newly diagnosed glioblastoma: safety and impact on immunological response. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 707-716.
3. Kinoshita M, Hashimoto N, et al. Development of a non-tissue adherent neurosurgical patty and an ex vivo testing system to evaluate adherent characteristics. *J Neurosurg* 2015; 122: 1180-1184.
4. Tamari K, Hashimoto N, et al. Treatment outcomes using Cyber Knife for brain metastases from lung cancer. *J Radiat Res* 2015; 56: 151-158.
5. Arita H, Hashimoto N, Ichimura K, et al. IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2015; 32: 79-89.
6. Kawabe T, Yamamoto M, Hashimoto N, et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a Japanese multi-institutional cooperative study (JLGK1401). *J Neurosurg* 2016; 125: 11-17.
7. Kinoshita M, Hashimoto N, et al. Comparison of diffusion tensor imaging and $(11)\text{C}$ -methionine positron emission tomography for reliable prediction of tumor cell density in gliomas. *J Neurosurg* 2016; 125: 1136-1142.
8. Kinoshita M, Hashimoto N, Kanemura Y, et al. Introduction of High Throughput Magnetic Resonance T2-Weighted Image Texture Analysis for WHO Grade 2 and 3 Gliomas. *PLoS One* 2016; 11: e0164268.
9. Kijima N, Hashimoto N, Yoshimine T, et al. Functional Roles of Wilms' Tumor 1 (WT1) in Malignant Brain Tumors. In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. *Wilms Tumor* [Internet]. Brisbane (AU) : Codon Publications; 2016. Chapter 15. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373347/>
10. Arita H, Hashimoto N, Ichimura K, et al. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 79.
11. Shiomi N, Hashimoto N, Yamaki T, et al. Criteria for CT and Initial Management of Head Injured Infants: A Review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56: 442-448.
12. Oji Y, Hashimoto N, Sugiyama H, et al. Association of WT1 IgG antibody against WT1 peptide with prolonged survival in glioblastoma multiforme patients vaccinated with WT1 peptide. *Int J Cancer* 2016; 139: 1391-1401.
13. Hashimoto N. Cancer Immunotherapy for Gliomas: Overview and Future Directions. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56: 355-360.
14. Thompson EM, Hashimoto N, Rutka JT, Taylor MD, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 484-495.
15. Hino A, Oka H, Hashimoto N, et al. Direct Microsurgical Embolectomy for Acute Occlusion of the Internal Carotid Artery and Middle Cerebral Artery. *World Neurosurg* 2016; 88: 243-251.
16. Takano K, Kinoshita M, Hashimoto N, et al. Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor. *Neuro Oncol* 2016; 8: 716-724.
17. Goto Y, Furuno Y, Hashimoto N, et al. Treatment of a skull-base giant cell tumor with endoscopic endonasal resection and denosumab: case report. *J Neurosurg* 2017; 126: 431-434.