

論文の内容の要旨

氏名：安藤花野

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒトパピローマウイルス（HPV）E7 標的免疫療法におけるコンパニオン診断についての研究

【背景】

子宮頸部上皮内腫瘍（CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia）はヒトパピローマウイルス（HPV: Human papillomavirus）の持続感染により引き起こされる子宮頸部の前癌病変である。CIN3は浸潤癌進行のリスクから治療適応となるが治療方法は外科的手術のみであり、術後の早産率の上昇といった周産期リスクが問題となる。

外科的治療以外の治療方法として HPV 腫瘍性蛋白質 E6、E7 を対象とした免疫療法が検討されてきた。これまで開発研究を進めてきた HPV16 E7 発現乳酸菌製剤（IGMCK16E7）は、HPV16E7 タンパクを抗原とした特異的細胞性免疫応答を誘導するが、経口投与による粘膜免疫システムを利用している点が他と異なる特徴である。その有効性ととも HPV 免疫機序の解明の一助となることが期待される。

【目的】

本研究では、HPV16E7 発現乳酸菌製剤（IGMCK16E7）が最善の臨床効果を発揮できる患者選別を可能にするコンパニオン診断を探索することを目的とした。

【方法】

第 I/II 相 医師主導治験（ランダム化二重盲検多施設共同プラセボ対照並行群間比較試験）の付随研究として、日本大学医学部附属板橋病院で登録された 79 例を対象とした。子宮頸部擦過細胞を検体とした HPV16 E7 や免疫学的因子（Foxp3、PD-L1、PD-1、CD8、CD4、CD80、CD86、CTLA-4、CD103）の発現量を Real-time PCR 法を用いて測定した。さらに、うち 44 例の組織検体を免疫染色し PD-L1 の Combined Positive Score（CPS）を評価した。服用開始日から 24 週までの病理組織学的所見が、完全奏効（正常所見への退縮）または部分奏効（CIN1 への退縮）となったものを治療有効群とした。

【結果と結論】

まず、本薬剤高用量内服群で他の薬剤内服群よりも比較的有效性が高い傾向があった（ $p=0.053$ ）。このことから本薬剤の高用量内服により腸管での有効な免疫誘導が惹起される傾向が高いと考えられた。さらに、この高用量内服群の局所 HPV16 E7 や免疫学的因子の発現量を Mann-Whitney 検定により解析したところ、CD86（ $p=0.022$ ）が有意に低かった。CD86 について、受信者操作特性曲線を用いて得られたカットオフ値で二分したところ、CD86^{low} 群で奏効率が 73%（高用量全体の 43%）であった。一方、CD86^{high} 群ではいずれの例でも臨床的病変退縮を得られなかった。

本薬剤で有効性が得られる患者背景として CD86^{low} が有効である可能性が示唆された。今後、CIN2/3 病変における局所免疫と CD86 の関連についての検討を行う予定である。