

Title	腫瘍浸潤リンパ球輸注療法 (TIL療法) を実施した子宮頸癌患者の免疫応答解析
Sub Title	Immunological analysis of a cervical cancer patient treated with tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy
Author	岩田, 卓(Iwata, Takashi) 大多, 茂樹(Ohta, Shigeki) 加藤, 侑希(Kato, Yuki)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、日本で初めて先進医療としてTIL療法を子宮頸癌に実施した。患者腫瘍からTILを誘導・培養し、機能評価後に選抜して拡大培養、非骨髄破壊的前処置後に輸注し、IL-2を併用した。研究期間中に2例に治療を行い、1例は部分奏効 (PR) 、もう1例は進行 (PD) であった。PR例では腫瘍マーカーの消失とCT画像での病変消失を確認。さらに全エクソン解析では50箇所の遺伝子変異を同定したが、TMBは低値であった。TIL投与後、CD8陽性細胞の増加、TCRレパトア解析では投与TILの体内持続、RNA-seq解析では細胞傷害機能の活性化が示された。 We administered TIL therapy to two patients with advanced cervical cancer. Among the two treated patients, one showed a partial response (PR). The other patient experienced disease progression (PD). In the PR case, whole-exome sequencing of the tumor identified 50 non-synonymous mutations across 49 genes, including one frameshift and one nonsense mutation. The tumor mutation burden was low (TMB = 0.7), and no mismatch repair deficiency was observed. Immune profiling revealed a significant increase in CD8+ T cells in the peripheral blood after TIL infusion, suggesting in vivo expansion and activation of infused TILs. TCR repertoire analysis showed the persistence of infused T-cell clones in the patient's circulation, indicating long-term engraftment. Furthermore, pathway analysis via ssGSEA revealed activation of cytotoxic and cytokine-related immune signaling pathways in the peripheral blood at day 36 post-infusion, demonstrating the sustained functional capacity of TILs in vivo.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2022～2024 課題番号：22H03228・ 23K24487 研究分野：婦人科腫瘍学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23K24487seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 7 年 5 月 23 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22H03228・23K24487

研究課題名（和文）腫瘍浸潤リンパ球輸注療法（TIL療法）を実施した子宮頸癌患者の免疫応答解析

研究課題名（英文）Immunological Analysis of a Cervical Cancer Patient Treated with
Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy

研究代表者

岩田 卓（IWATA, Takashi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：30296652

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、日本で初めて先進医療としてTIL療法を子宮頸癌に実施した。患者腫瘍からTILを誘導・培養し、機能評価後に選抜して拡大培養、非骨髄破壊的前処置後に輸注し、IL-2を併用した。研究期間中に2例に治療を行い、1例は部分奏効（PR）、もう1例は進行（PD）であった。PR例では腫瘍マーカーの消失とCT画像での病変消失を確認。さらに全エクソン解析では50箇所の遺伝子変異を同定したが、TMBは低値であった。TIL投与後、CD8陽性細胞の増加、TCRレパトア解析では投与TILの体内持続、RNA-seq解析では細胞傷害機能の活性化が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、TIL療法の臨床効果に加え、バイオマーカーやTILの性質に関する基礎的知見をもたらし、今後の治療成績向上や症例選択の最適化に貢献するものである。特に、体内に輸注したTIL製剤中のTILが腫瘍を認識して増殖し、細胞障害性マーカーが活性化するとともに長期にわたり体内で生存していることが示されたことは、有効な治療が限られる再発子宮頸癌に対する新たな治療の選択肢として、TIL療法の有用性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：We administered TIL therapy to two patients with advanced cervical cancer. Among the two treated patients, one showed a partial response (PR). The other patient experienced disease progression (PD). In the PR case, whole-exome sequencing of the tumor identified 50 non-synonymous mutations across 49 genes, including one frameshift and one nonsense mutation. The tumor mutation burden was low (TMB = 0.7), and no mismatch repair deficiency was observed. Immune profiling revealed a significant increase in CD8+ T cells in the peripheral blood after TIL infusion, suggesting in vivo expansion and activation of infused TILs. TCR repertoire analysis showed the persistence of infused T-cell clones in the patient's circulation, indicating long-term engraftment. Furthermore, pathway analysis via ssGSEA revealed activation of cytotoxic and cytokine-related immune signaling pathways in the peripheral blood at day 36 post-infusion, demonstrating the sustained functional capacity of TILs in vivo.

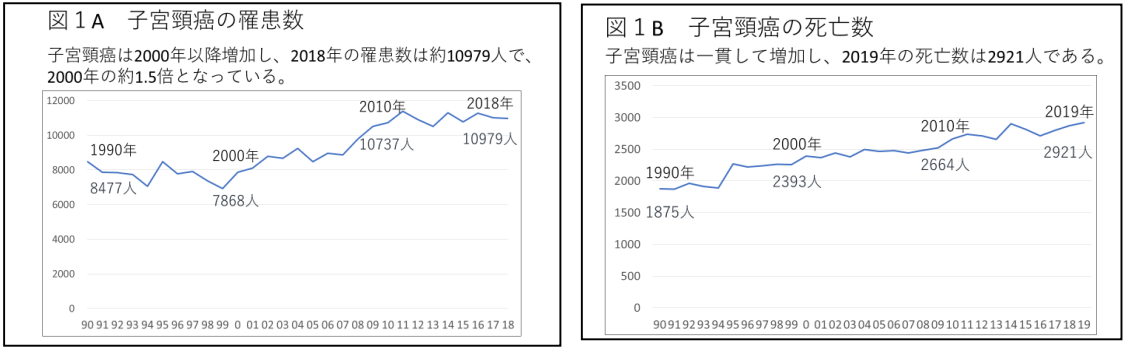
研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：腫瘍浸潤リンパ球 子宮頸癌 リンパ球レパトア

様式 C-19、F-19-1（共通）

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌の罹患数は2000年以降、約1.5倍に急増しており、年間約11000人が罹患し、死亡数も年間約3000人にまで増加している（図1）。子宮頸癌の罹患ピークは40歳代で、固形がんとしては若年発症が顕著であり、特にAYA世代の若年女性では、乳癌と並び、罹患数・死亡数が最も多いがんとなっている。このため、未婚女性や子育て中の母親が罹患するケースが多く、社会的な問題が極めて大きい。



再発子宮頸癌は極めて難治性で、他癌に比べ治療薬の選択肢が極めて少ない。再発後の平均生存期間は約1年、5年生存率は5%以下で極めて予後不良であり、再発子宮頸癌の治療法の開発は喫緊の課題である。

腫瘍浸潤T細胞療法（Tumor-Infiltrating Lymphocytes 療法：TIL療法）はTILを患者腫瘍から大量に誘導して患者に輸注する免疫療法であり、現時点で最も効果が高い免疫療法と考えられている。このTIL療法は、主に悪性黒色腫に対して実施されてきた。転移性悪性黒色腫に施行されたTIL療法の報告では、奏効率（PR+CR）：56%、CR：22%と優れた成績が報告されている（Rosenberg SA et al, Science.2015;348;62-68）。TIL療法の特筆すべき特徴は完全奏効症例ではほとんどの症例で再発せず、完治が期待できるという点にある。この悪性黒色腫の報告ではCRとなった20例のうち19例がその後5年間に再発を認めていない。我々はこれまでに3例の悪性黒色腫に対しTIL療法を実施した実績を持つ。成績はPR：1例、SD：1例、PD：1例であった（図3：Hirai I., et al.Can Scie. 2021; 112:3163）。

Rosenbergらは多発転移を認める再発子宮頸癌の9例に対してTIL療法を実施し、奏効率33%（CR：2例、PR：1例）の成績を得ている（Stevanović et al, J Clin Oncol. 2015;33:1543）（表1）。さらにCRになった症例では長期生存が得られており、CRの2例中2例年以上、再発を認めず完全寛解が持続している。

再発子宮頸癌に対するTIL療法の効果					
症例	組織型	転移/再発部位	放射線既往	既往の化学療法	効果
1	腺癌	骨盤リンパ節・肺・後腹膜・嚥下嚥	あり	CDDP	PD
2	扁平上皮癌	骨・肝・肺・肺門部・骨盤	あり	CDDP,CBDC,PTX,Topo他	PR
3	扁平上皮癌	骨盤リンパ節・肺・肺門部・後腹膜	あり	CDDP,BLM,GEM,PTX,Topo	CR
4	扁平上皮癌	腋窩・胸壁・肝・大腸・肋膜	あり	CDDP,CBDC,PTX,5-FU他	PD
5	扁平上皮癌	脳・肺門部・上咽頭	あり	CDDP	PD
6	腺癌	腹壁・肝・骨盤内・後腹膜	あり	CDDP	CR
7	腺癌	腹壁・肺	あり	CDDP,CBDC,PTX,Beva	PD
8	腺癌	骨盤内・肝	なし	CDDP,PTX	PD
9	腺癌	骨・肺・肺門部・骨盤内・後腹膜	あり	CDDP,CBDC,PTX,Ipilil	PD

Stevanović S et al. J Clin Oncol. 2015より改変

表1
再発子宮頸癌でのTIL療法の効果

TIL療法を施行した9例中、CR：2例、PR：1例で奏効率33%であった。また、CRの2例は治療後5年以上、再発していない

子宮頸癌は若年発症の癌であり、35才以下の女性では最多である。海外の治療成績から、本治療法によって、進行子宮頸癌症例の20-30%の完治が期待できると期待できるが、前述したように、患者の多くが若年者であること、また育児中の女性も多く含まれることから、新規治療による社会的意義は大きく、その経済利益も大きいと考えられる。

2. 研究の目的

TIL 療法は投与前に非骨髄破壊的前処置、後に大量 IL-2 療法が行われ、高度な培養技術が求められる。このため世界でも 10 施設程度でのみ施行可能であるのが現状である。我が国で臨床応用可能な TIL の大量培養技術を有しているのは、我々のグループのみであり、その独自性は高い。我々は 2021 年 1 月に先進医療の認可をうけ、我が国で初めて TIL 療法を子宮頸癌に実施している (jRCT c031200283)。新しい医療技術であるがゆえに、今後、TIL 療法を改良するための課題は多い。具体的には、①高い効果が期待できる症例を選択するバイオマーカーの探索、②抗腫瘍効果を発揮する TIL の認識抗原解析、③高い腫瘍障害活性を有する TIL の作成、④TIL の品質評価法の確立、が重要となる。申請者は、子宮頸癌に対する TIL 療法の実施するなかで、これらの点を中心に TIL 療法の改良を行う。

TIL 療法は現状で難治性の再発子宮頸癌患者に対して約 30%の奏効率とされるが、本研究によってさらに治療成績の向上が期待できるとともに、CR となった症例では完治となる可能性が高い。本治療法は一回投与で実施し、頻回投与が必要な分子標的薬と比べて低コストであると見積もられるとともに、他の癌も理論的に同じ手技で応用可能であり、癌治療全般に大きな役割を果たすと期待できる。

3. 研究の方法

(1)TIL 療法の実施と検体採取

進行子宮頸癌の患者に TIL 療法を実施する。患者より転移腫瘍を切除し、その組織より 24 個の腫瘍断片を作成し、腫瘍浸潤リンパ球を抽出し、3 週間培養を行う。各断片から誘導された TIL を一部回収し、病巣由来の細胞に対する機能試験を行う。また、フローサイトメーターを用いた細胞の解析を行い、反応の確認された断片由来の TIL を 6~10 系列選択する。次に 1 フラスコに対し選択された 1 系列の 5×10^6 個の TIL と放射線照射処理を施した 5×10^8 の他家末梢血単核球を培養する。この培養系を 1 ラインとし、合計 6~10 ラインの培養系を調製し、 $37^{\circ}\text{C} \cdot 5\% \text{CO}_2$ インキュベーターにて 14 日間高速拡大培養し、投与産物を調製する。こうして製造した製剤を、骨髄抑制した患者に投与し、投与後は 6 時間ごとに IL-2 を最大 6 回投与する (図 2)。

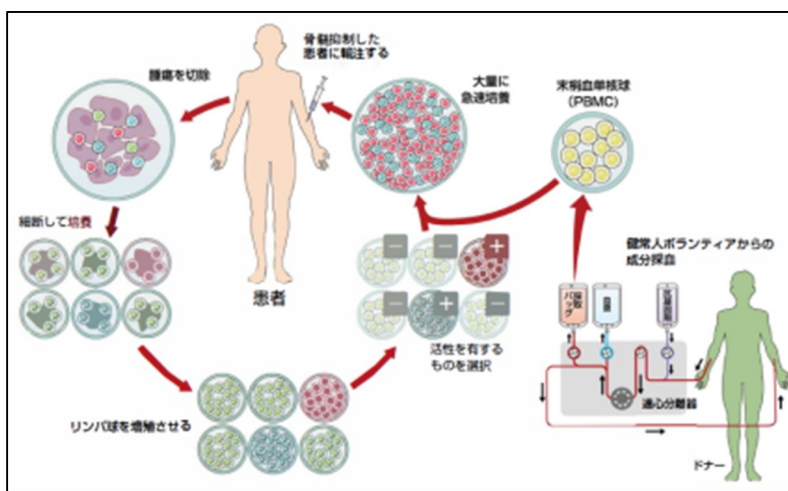


図 2 TIL 療法のプロトコール

TIL 療法では手術により腫瘍検体を採取し、そこに含まれる TIL を大量に増殖させ、非骨髄破壊的前処置をした患者に輸注する。

(2)腫瘍の全ゲノム解析

TIL の原料として採取した腫瘍を用いて、次世代シーケンサーで全エクソンシーケンスを行い、予想される変異抗原の候補を検討する。

(3)リンパ球のサブセットおよびレパトア解析と機能解析

TIL 療法を実施した患者の末梢血中のリンパ球を採取し、治療前、治療中および治療後のサブセット解析をおこなうとともに、製造した TIL 製剤のサブセット解析を行う。また、これらの検体を用いて T リンパ球のバルク RNA シークエンス解析により TCR レパトア解析を行うとともに RNA シークエンス解析データを用いて ssGSEA 解析を行い、細胞内シグナル pathway 解析を行う

4. 研究成果

(1) TIL 療法の実施と検体採取

研究期間中に 2 例の進行子宮頸癌患者に対して TIL 療法を行った。効果判定は投与後 8-10 週に行い、1 例の PR(partial response)および 1 例の PD(progression disease)であった。PR の症例の腫瘍マーカー推移(図 3)と CT 画像(図 4)を示す。

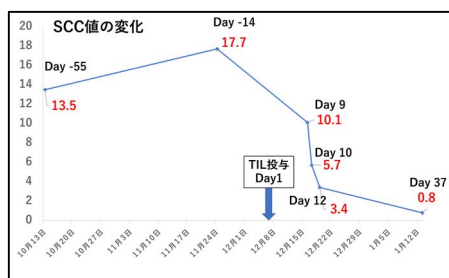


図 3 TIL 投与前後の SCC 値推移
投与後 37 日で SCC は陰性化した

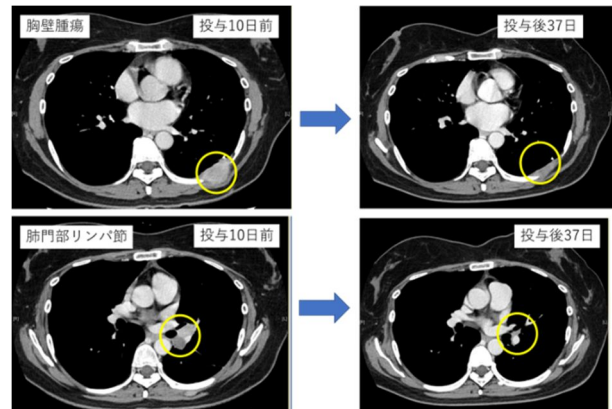


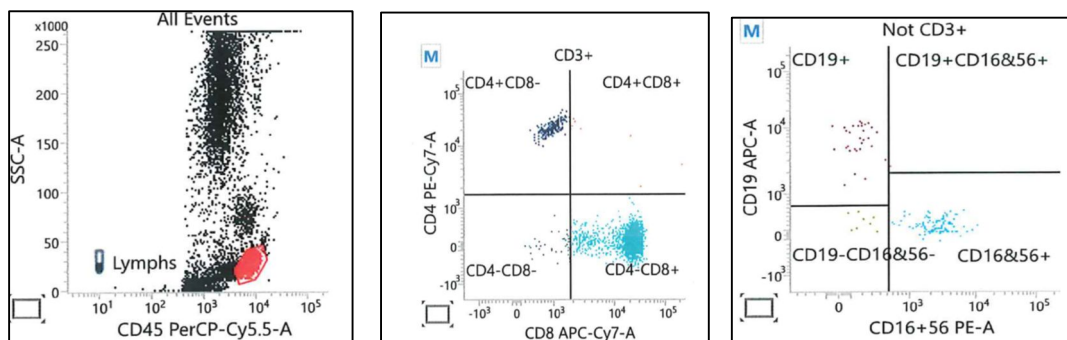
図 4 投与後 37 日の CT 画像
投与後 37 日で標的病変は消失した

(2) 腫瘍の全ゲノム解析

PR であった患者組織の全エクソンシーケンスを行ったところ、49 遺伝子で 50 カ所のアミノ酸変異を伴う遺伝子変異を同定した。このうち、フレームシフトを伴う変異は 1 個、終始コドンとなる変異は 1 個、そのほかは 1 アミノ酸置換であった。また、TMB は 0.7(low)、ミスマッチ修復遺伝子(MMR)に変異はなかった。

(3) リンパ球のサブセット解析および TCR レパトア解析と機能解析

TIL 療法を行った 2 症例のリンパ球サブセットを図 5 に示す。細胞障害性 T 細胞を含む分画である CD8 分画が TIL 投与後に著増していた。



	第1症例(%)				第2症例(%)		
	投与前	投与後5週	投与後10週	投与後20週	投与前	投与後5週	投与後10週
CD3	81.6	81.6	78.7	79.5	90.7	76.1	92.8
CD4	63.7	2.5	6	8.4	55.4	15	9.1
CD8	35.1	74.2	70.3	69.6	42.5	59.4	82.95
CD19	0	1.2	8.7	12.8	3	0.1	1.44
CD56	0.7	16.6	11.8	7.4	3.3	22.1	5.32

PRであった患者検体を用いたバルク RNA シークエンス解析の結果、TIL 投与前後での、患者末梢血の T 細胞レパトアを解析したところ、患者体内で長期にわたり投与 TIL が存続していることが明らかとなった（図 6）。さらに TIL 製剤および、患者末梢血単核球の RNA シークエンス解析データを用いて ssGSEA 解析を行ったところ、TIL 投与 36 日後、体内で細胞傷害能など TIL 機能が活性化していることが判明した（図 7）。

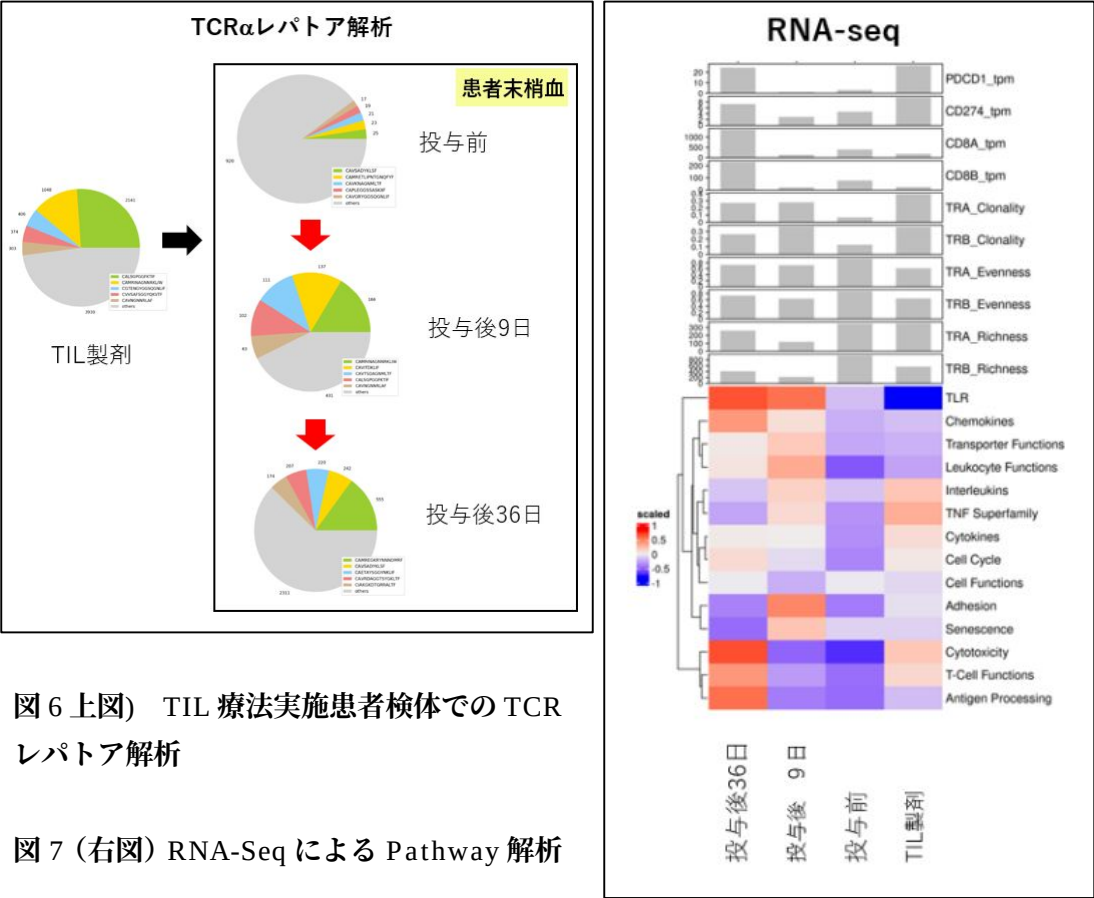


図 6 上図) TIL 療法実施患者検体での TCR
レパトア解析

図 7 (右図) RNA-Seq による Pathway 解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 岩田 卓, 松井 友哉, 松田 理沙, 加藤 侑希, 菅原 正貴, 野上 侑哉, 西尾 浩, 山上 亘	4. 巻 51
2. 論文標題 子宮頸癌における免疫療法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 134-137
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩田 卓, 西尾 浩, 野上 侑哉, 松井 友哉, 松田 理沙, 菅原 正貴, 陳 冠良, 藤田 知信, 舩越 建, 平井 郁子, 加藤 侑希, 大多 茂樹, 河上 裕, 山上 亘
2. 発表標題 ここまで来た、婦人科がんにおける免疫療法 進行子宮頸癌に対する腫瘍浸潤リンパ球輸注療法
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩田卓, 野上侑哉, 西尾浩, 松井友哉, 田中郁百, 菅原正貴, 陳冠良, 青木大輔.
2. 発表標題 難治性子宮頸癌に対する腫瘍浸潤リンパ球輸注療法
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大多 茂樹 (OHTA Shigeki) (20365406)	国際医療福祉大学・医学部・准教授 (32206)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	加藤 侑希 (KATO Yuki) (60733649)	日本大学・医学部・助教 (32665)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------