

**【目的】** 肝細胞癌 (HCC) は仮に根治切除を施行しても高率に残肝再発をきたす難治性疾患である。近年、各種消化器癌に対する免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) を用いたがん免疫療法が標準治療となりつつある。しかし、HCCの中でICIが奏効するのは免疫原性が高く細胞障害性T細胞 (CTL) が多数浸潤している一部のいわゆる Hot tumorのみであり HCC の約 20%に過ぎない。したがって、HCCにおけるICIの抗腫瘍効果を高めるためには、免疫原性が低いことでCTLが浸潤しにくい Cold tumor をいかにして Hot tumor に誘導するかが大きな課題である。我々は新規がんペプチドワクチン療法を開発し、第I相試験で安全かつ高い確率で抗原特異的 CTL を誘導することを証明した。そこで、肝細胞癌患者を対象に、同ワクチン療法を周術期として行う第I相試験を行った。今回、切除標本の病理学的、免疫学的特徴について報告する。

**【方法】** Heat shock protein 70 (HSP70) および Glypican 3 (GPC3) 由来のペプチドと2種のアジュバント (Poly-ICLC+hLAG-3Ig) を組み合わせて皮下注射した。本ワクチン療法は手術前に6回、毎週投与した。切除標本はH&E染色およびHSP70、GPC3、CD8の免疫組織化学的解析を行った。また、腫瘍浸潤リンパ球を抽出し53種類の抗体を用いてマウスサイトメトリー (CyTOF) により解析した。さらに、本ワクチン療法と抗PD-1抗体併用療法の有用性を評価するため、マウス腫瘍モデルを用いた検討を行った。

**【結果】** 20例に周術期ワクチン療法を行った。病理組織学的解析の結果、10名の患者において腫瘍内への高いCD8<sup>+</sup>T細胞の浸潤が認められ、これらの患者は免疫学的 Hot と考えられた。腫瘍浸潤リンパ球のマウスサイトメトリー解析では、病理学的に Hot と判断した症例は Cold な症例と比較して、CD8<sup>+</sup>細胞上のチェックポイント分子 (PD-1、TIGIT) の高発現を認めた。マウス腫瘍モデルを用いたワクチン療法と抗PD-1抗体の併用療法の抗腫瘍効果の検討では、無治療、ワクチン単剤、抗PD-1抗体単剤と比較して併用療法は有意な抗腫瘍効果および生存期間延長効果を認めた。以上の結果より、本ワクチン療法と抗PD-1抗体の併用は、相乗的に作用し高い抗腫瘍効果をもたらす可能性が示唆された。

HCC に対する周術期ワクチン療法と腫瘍微小環境の変化

