

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科免疫アレルギー (2014.9) Vol. 32 No. 3:185-190.

ヘルパーT 細胞と免疫アジュバントを用いた頭頸部癌免疫治療の開発

熊井 琢美, 長門 利純, 高原 幹, 小林 博也, 原渕 保明

ヘルパー T 細胞と免疫アジュバントを用いた頭頸部癌免疫治療の開発

熊井 琢美¹, 長門 利純¹, 高原 幹¹, 小林 博也², 原 保明¹

¹ 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

² 旭川医科大学病理学講座免疫病理分野

近年、癌治療における新たな戦略としてキラー T 細胞を標的としたペプチドワクチンや樹状細胞療法、遺伝子改変 T 細胞療法といった獲得免疫による免疫療法がさまざまな癌腫に対して試みられてきたが、その成果はまだ満足できる水準に達していない。癌免疫治療による治療効果の更なる改善を目指して多岐にわたる基礎研究が行われており、腫瘍による免疫抑制機構の解明と克服や、より有効な抗腫瘍免疫を惹起しうるアジュバントの開発がその主眼となっている。我々は頭頸部扁平上皮癌の腫瘍抗原として EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) に着目し、EGFR タンパク由来のペプチド抗原が腫瘍抗原特異的なヘルパー T 細胞を誘導し、抗腫瘍効果を発揮できることを明らかにしてきた。本稿では腫瘍免疫を取り巻く現状を、ヘルパー T 細胞エピトープや EGFR 阻害薬などの分子標的薬を含めた免疫アジュバントを中心にコンビネーションセラピーの可能性を含めて概説する。

キーワード：頭頸部癌、腫瘍免疫、ペプチドワクチン、分子標的薬、ヘルパー T 細胞

はじめに

現行の癌治療は、手術と抗癌剤、放射線療法という三本の柱から構成されている。プラチナ製剤を中心とした動注化学放射線療法などによって頭頸部癌は治療可能な癌腫となってきたが¹⁾、進行癌や遠隔転移を有する患者の予後は依然として満足いくものではない²⁾。癌免疫治療は従来の治療法では治癒が見込めない症例への新たな福音としてその開発が進められてきた。その主たる標的は直接腫瘍を傷害するキラー T 細胞であり、腫瘍抗原のアミノ酸配列から抗原特異的なキラー T 細胞を誘導することが可能な 10 残基長前後のエピトープペプチドを同定し、そのエピトープペプチドをワクチンとして投与する方法 (ペプチドワクチン療法) や、エピトープペプチドで自己由来の樹状細胞を刺激する方法、自己由来の T 細胞を体外でエピトープペプチドと樹状細胞で刺激した体内に戻す方法などの様々なストラテジーが確立された³⁾。その他の治療標的として、IL-2 などのサイトカインで抗原非特異的にキラー T 細胞などの腫瘍殺傷細胞を刺激した Lymphokine Activated

キラー T 細胞や、 α ガラクトシルセラミドで刺激した Natural Killer T 細胞を体外で増やして体内に戻す治療などが知られている^{4,6)}。これらの治療の一部は既に臨床応用されているが、メラノーマや前立腺癌以外の癌腫においては芳しい奏効率が少ないのが現状である^{7,8)}。

本稿では頭頸部癌の治療成績を改善する新たな手法として、我々が見出してきた腫瘍抗原特異的なヘルパー T 細胞を誘導することが可能なヘルパー T 細胞エピトープペプチドや、分子標的薬がアジュバントとして有効な抗腫瘍免疫を惹起しうる性質、さらには CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) や PD-1 (Programmed cell Death 1) 分子に代表される抑制分子を阻害する薬剤 (免疫チェックポイント阻害薬の有効性) について概説する。

1. ヘルパーペプチドワクチンによる抗腫瘍免疫

癌は腫瘍抗原という正常組織とは異なるタンパクを発現しており、抗原特異的な抗腫瘍免疫を惹起するターゲットとして 1980 年代より広く研究が進められてきた⁹⁾。腫瘍抗原を認識して直接腫瘍を傷害する細胞がキラー T 細胞であることから、抗原特異的なキラー T 細胞を賦活化できる MHC (Major Histocompatibility Complex) クラス I 分子に結合した 10 残基長前後のアミノ酸配列 (キラーエピトープ) が多数の腫瘍抗原から同定された¹⁰⁾。これらのキラーエピトープペプチドを直接患者に投与するワクチン療法や患者

2014 年 5 月 21 日受稿, 2014 年 6 月 17 日受理
 別冊請求先: 熊井琢美
 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号
 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
 TEL: 0166-68-2554, FAX: 0166-68-2559
 E-mail: t-kumai@asahikawa-med.ac.jp

表 1 EGFR ヘルパーエpiteープおよびアナログエpiteープのアミノ酸配列

ヘルパーエpiteープアミノ酸配列	拘束分子
EGFR ₈₅₋₉₉	VAGYVLIALNTVERI HLA-DR53
EGFR ₈₇₅₋₈₈₉	KVPIKWMALESILHR HLA-DR4, 15, 53
HER-2/neu ₈₈₃₋₈₉₇	<u>KVPIKWMALESILR</u>
HER-3 ₈₇₂₋₈₈₆	<u>KTPIKWMALESIHFG</u>
c-Met ₁₂₄₄₋₁₂₅₈	<u>KLPVKWMALESILQIQ</u>

黒字：EGFR ヘルパーエpiteープとそのアミノ酸配列および、拘束分子、赤字：EGFR₈₇₅₋₈₈₉ エpiteープと同様のアミノ酸配列、青字：EGFR₈₇₅₋₈₈₉ エpiteープのアナログエpiteープ、下線：EGFR₈₇₅₋₈₈₉ エpiteープと相同性のあるアミノ酸配列（文献 14 より引用改変）

由来の樹状細胞にキラーエpiteープペプチドを提示させてから体内に戻す樹状細胞療法、キラーエpiteープペプチドを提示させた樹状細胞からさらに自己 T 細胞を刺激して体内に戻す T 細胞療法が提唱され、代表的な腫瘍抗原の一つとして WT-1 (Wilms Tumor 1) を標的としたワクチン療法などの臨床研究が試みられてきたが、一部の症例やある特定の癌腫を除き、キラーペプチドワクチン単独による治療効果は不十分であったと言わざるをえない¹¹⁾。その理由として、キラーペプチドワクチン単独では抗腫瘍活性を有する十分なキラー T 細胞を惹起しえなかった事が考えられる¹²⁾。エフェクターキラー T 細胞の誘導維持には、生体内での CD4 ヘルパー T 細胞の活性化が重要であり、腫瘍抗原からヘルパー T 細胞を誘導可能な MHC クラス II に結合した 15 残基前後のペプチド抗原 (ヘルパーエpiteープ) を同定する事は喫緊の課題と考えられてきた^{13,14)}。そこで我々は、頭頸部癌の腫瘍抗原として既に治療標的として有用性が確認されている EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) に着目し、コンピュータアルゴリズム解析を用いて EGFR 由来のヘルパーエpiteープを複数同定した (表 1)¹⁵⁾。これらのヘルパーエpiteープペプチドを用いて健常ドナー由来の末梢血単核球を刺激したところ、EGFR 陽性の頭頸部癌細胞株への傷害能を有するヘルパー T 細胞株が誘導された (図 1)¹⁵⁾。また、これらの EGFR ヘルパーエpiteープペプチドに反応する T 細胞群は健常人のみならず頭頸部癌患者にも存在し、Th1 タイプのサイトカイン産生が認められたことから、このエpiteープは頭頸部扁平上皮癌患者に有効な免疫反応を惹起可能なペプチドワクチンになり得ると考えられた。現在、我々は EGFR 以外にも様々な腫瘍抗原からヘルパーエpiteープを同定しており、今後はこれらのヘルパーエpiteープを用いたトランスレショナルリサーチを予定している^{16,17)}。

近年、キメラ抗原受容体を遺伝子導入した自己 T 細胞が新たな手法として開発された¹⁸⁾。この遺伝子改変 T 細胞は、腫瘍抗原を認識するキメラ抗原受容体を強制発現させることにより、ペプチドワクチンや樹状細胞ワクチン使用時に

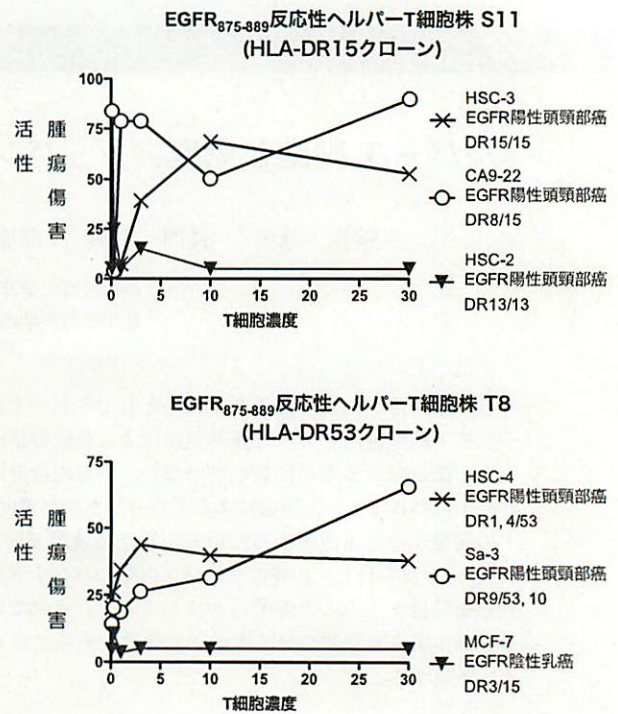


図 1 EGFR 反応性ヘルパー T 細胞による腫瘍傷害活性。EGFR₈₇₅₋₈₈₉ ペプチド反応性の T 細胞は HLA-DR 拘束性および濃度依存性に頭頸部癌細胞株を直接傷害した。(文献 14 より引用改変)

おこりうる抗原特異的 T 細胞誘導の不確実性を取り除いたものである。現行の遺伝子改変 T 細胞療法は主にキラー T 細胞を対象としており、ペプチドワクチンがキラー T 細胞のみを標的として芳しい結果を導き出せなかった経緯を考えると、今後、ヘルパー T 細胞もキメラ抗原受容体を発現させる標的細胞の一つとして期待される。

2. 癌免疫治療の新たな標的細胞

抗原特異的な腫瘍免疫を誘導するキラーペプチドワクチンの成果が満足できるものではなかったことを受け、多くの細胞が癌免疫治療の新たな標的として認識され始めた。前述のヘルパー T 細胞以外の腫瘍傷害性に働く細胞として α ガラクトシルセラミドで刺激した Natural Killer T 細胞が着目されている一方、抗腫瘍免疫に抑制性に働く免疫細胞群や腫瘍支持細胞の存在が明らかとなってきた⁵⁾。制御性 T 細胞や MDSC (Myeloid-derived Suppressor Cells, 骨髄由来抑制細胞)、2 型マクロファージがその代表例であり、頭頸部癌患者では健常人に比べて MDSC が増加していることが報告されている¹⁹⁻²¹⁾。腫瘍支持細胞である線維芽細胞や腫瘍血管も、制御性 T 細胞を誘導する TGF- β (Transforming Growth Factor- β) や VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) の産生などを介して抗腫瘍免疫を抑制している可能性が示唆されている^{22,23)}。これからの癌免疫治療は免疫細胞の腫瘍傷害活性を増強するのみならず、タキ

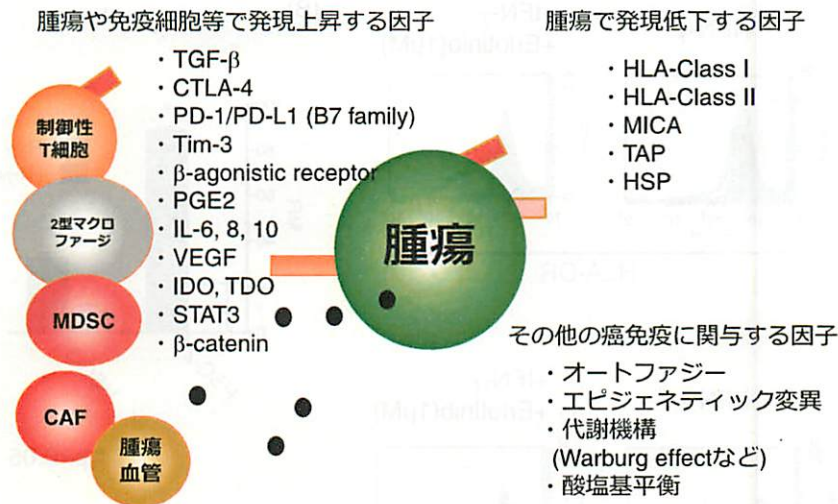


図2 腫瘍による様々な免疫抑制メカニズム

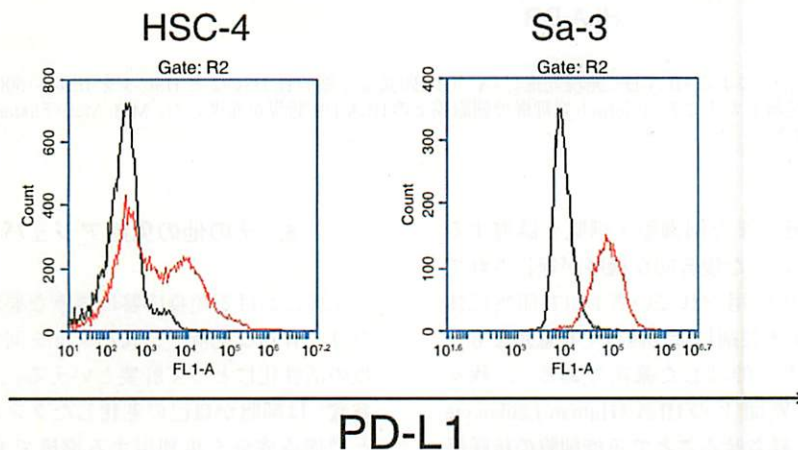


図3 頭頸部癌におけるPD-L1の発現。頭頸部扁平上皮癌細胞株(HSC-4とSa-3)の細胞表面にPD-L1が発現していた。

サン系薬剤によるMDSCの抑制や後述する免疫チェックポイント阻害薬を用いた腫瘍による免疫逃避の解除がキープポイントとなる²⁴⁾。

3. 腫瘍による免疫抑制因子

腫瘍や腫瘍支持細胞は多数の接触性因子や液性因子を介して免疫を抑制することが知られている(図2)。腫瘍による免疫抑制シグナルとして、制御性T細胞などに発現するCTLA-4やPD-1、PD-1のリガンドとして腫瘍表面に発現するPD-L1(Programmed cell Death-Ligand 1)などの免疫チェックポイントと呼ばれる分子が注目されてきた²⁵⁾。CTLA-4の阻害抗体であるipilimumabが2011年に米国食品医薬品局(FDA)に認可されて以降、PD-1やPD-L1に対する抗体製剤の開発が活発化し、いずれも悪性黒色腫や非小

細胞肺癌に対して一定の成果を収めている^{26,27)}。我々は頭頸部癌にもPD-L1などの免疫抑制シグナルや免疫抑制サイトカインが発現していることを見出しており(図3)、免疫チェックポイント阻害薬が頭頸部癌にも有用である可能性を示唆している。本邦でも2013年にPD-1抗体であるnivolumabの製造販売承認が申請されており、頭頸部癌において免疫チェックポイント阻害薬の使用経験の蓄積が望まれる。

4. 免疫アジュバントとしての分子標的薬

近年、分子標的薬はその直接的な腫瘍抑制作用のみならず、腫瘍の微小環境を調整して間接的に抗腫瘍効果をもたらすことが明らかとなってきた。その一例として、VEGF阻害薬は腫瘍への血流を是正して抗癌剤の取り込みや免

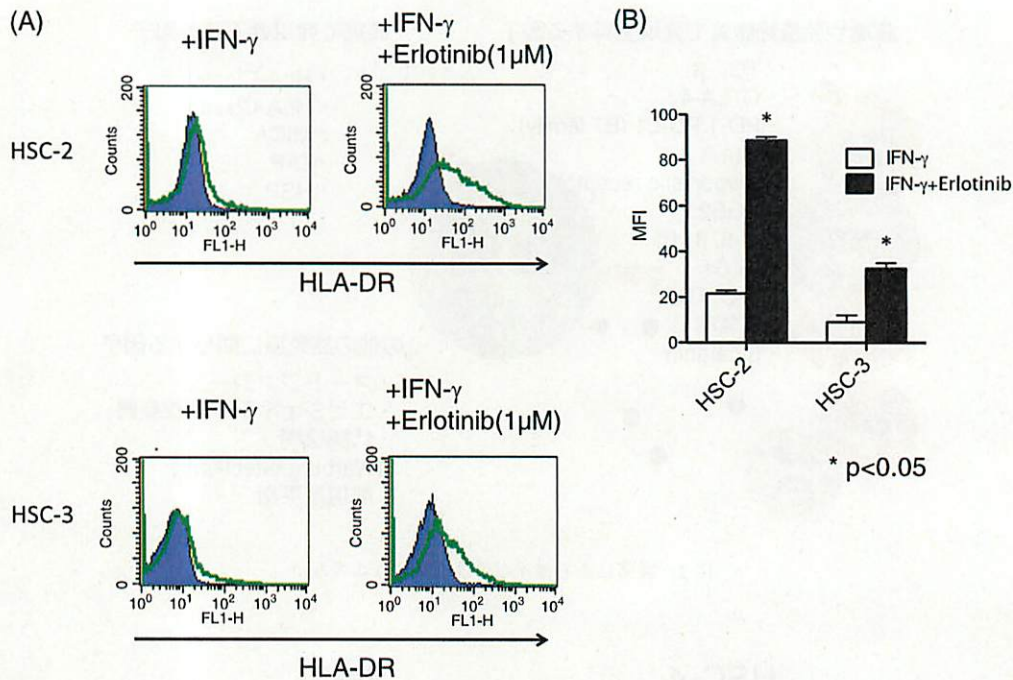


図4 腫瘍表面のEGFR阻害薬によるHLA-DR発現亢進。(A)(B) 頭頸部癌細胞株HSC-2とHSC-3をIFN- γ (500 unit/ml)のみ、もしくはIFN- γ とErlotinib (1 μ M)で処理したところ、Erlotinib処理群で細胞膜上のHLA-DR発現が亢進した。MFI: Mean Fluorescence Intensity * t検定, $p < 0.05$ (文献14より引用改変)

疫細胞の移入を増加させ、また制御型T細胞を誘導するVEGFを直接阻害するといった複合的な機序が報告されている^{28,29}。頭頸部癌で臨床応用されているEGFR阻害抗体(セツキシマブ)はプラチナ製剤以降、初めて有意差をもって頭頸部癌患者の生存率を伸ばした薬剤である³⁰。我々はEGFR阻害薬が腫瘍表面上のHLA(Human Leukocyte Antigen)分子の発現を上昇させることで免疫細胞の抗腫瘍効果を増強すると報告しており(図4)、この種の分子標的薬は癌免疫治療のアジュバントとして有効であると考えられる¹⁵。

EGFRを標的とした分子標的薬の問題点の一つとして、EGFR阻害時にその他の増殖シグナルを活性化してしまうことで、結果として腫瘍が薬剤耐性を獲得してしまうことが挙げられる^{31,32}。その代表的な増殖シグナルであるHER(Human EGFR-Related)-2やHER-3、c-Metのアミノ酸配列に、我々が同定したEGFRヘルパーエピトープと高い相同性を有している部位が存在するため(表1)、EGFRヘルパーエピトープ特異的T細胞がHER-2やHER-3、c-Metに対して実際に反応するかどうか検討した。その結果、EGFRヘルパーエピトープで誘導されたT細胞群はHER-2やHER-3、c-Met陽性腫瘍にも反応することを確認した¹⁵。以上の結果より、EGFR阻害薬とEGFRヘルパーエピトープによる免疫治療の併用は、EGFR阻害薬による抗腫瘍免疫の増強作用に加えて、HER-2などの活性化によりEGFR阻害薬に耐性を得た腫瘍にも有効である可能性が示された。

5. その他の免疫アジュバントについて

生体における免疫応答は様々な要素によって調整されており、有効な免疫アジュバントを同定することが抗腫瘍免疫の活性化にとって肝要といえる。オートファジー(自己食)は細胞が自己の老化したタンパクなどを分解することで構成成分を再利用する機構であり、腫瘍ではオートファジーの亢進によって正常細胞より速い細胞増殖に適応していることが明らかとなってきた³³。その一方、過剰なオートファジーは細胞にオートファジー関連死を誘導することから、オートファジーの亢進と抑制のどちらが抗腫瘍的に働くかについてはいまだ一定の結論が出ていない³⁴。腫瘍免疫の側面からは、オートファジーは細胞内タンパクの抗原提示を亢進させるため、オートファジー阻害薬よりもオートファジー亢進作用を持つバルプロ酸ナトリウムなどが免疫アジュバントとして有用と考えられる³⁵。

癌細胞は遺伝子発現をエピジェネティックに調整しており、腫瘍抑制因子をメチル化させることでその発現を低下させている可能性があるため、新たな抗腫瘍メカニズムとして脱メチル化やアセチル化の増強が着目されている³⁶。我々はT細胞受容体がアセチル化したアミノ酸配列とアセチル化していないアミノ酸配列を個別に認識できることを見出しており、免疫治療時にトリコスタチンAといった脱メチル化薬やヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を用いることで、通常の腫瘍微小環境では賦活化されてこなかった

T細胞群を誘導できる可能性がある³⁷⁾。その他にも、広範囲に免疫を賦活化するための免疫アジュバントとして様々なTLR (Toll Like Receptor) リガンドが検討されており、我々はTLR3のリガンドである poly I:Cと併用することでPD-L1抗体のキラーT細胞を介した抗腫瘍効果が増強することを確認した³⁸⁾。また、新しい概念であるmicro RNAにおいても免疫を増強するクラスターが示唆されている³⁹⁾。現行の癌治療の主軸である抗癌剤や放射線にも薬剤の種類や濃度、放射線照射量によっては免疫賦活能があることが報告されていることから、従来の治療と免疫療法および新規免疫アジュバント併用療法の導入が今後の頭頸部癌治療に期待される^{21,40)}。

まとめ

現状の癌免疫治療を臨床実地に導入する場合、その治療対象は免疫原性が高いと考えられる早期癌だけではなく、生体内で腫瘍が免疫逃避を繰り返すことで増大してきた末期癌患者も含まれ、癌免疫治療が有意差を持って頭頸部癌患者の生存率を伸ばすには様々な工夫が必要である。ヘルパーペプチドワクチンなどの癌免疫治療がエビデンスを持って治療方針として受け入れられれば、早期の頭頸部癌に対しても現行の化学放射線療法や手術による副作用が少ない治療法として癌免疫治療を選択できる時代が来るかもしれない。そのためには、有効な抗腫瘍免疫の惹起や腫瘍による免疫逃避の解除、アジュバントの開発を目指した更なる基礎研究およびトランスレーショナルリサーチが耳鼻咽喉科・頭頸部外科医によって遂行されることが望まれる。

本論文の要旨は第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(2014年2月、徳島)において、奨励賞応募演題として発表した。

本論文に関して、開示すべき利害相反状態は存在しない。

文 献

- Nomura K, Takahara M, et al. Intra-arterial cisplatin with concomitant radiation for advanced hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2013; 123(4): 916–22.
- Pignon JP, le Maitre A, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009; 92(1): 4–14.
- Topalian SL, Weiner GJ, et al. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol*. 2011; 29(36): 4828–36.
- Mule JJ, Shu S, et al. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science*. 1984; 225(4669): 1487–9.
- Berkers CR, Ovaa H. Immunotherapeutic potential for ceramide-based activators of iNKT cells. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26(5): 252–7.
- Rosenberg SA, Packard BS, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1988; 319(25): 1676–80.
- Oka Y, Tsuboi A, et al. Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(38): 13885–90.
- Kantoff PW, Higano CS, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411–22.
- Celluzzi CM, Mayordomo JI, et al. Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific CTL-mediated protective tumor immunity. *J Exp Med*. 1996; 183(1): 283–7.
- Tsai V, Southwood S, et al. Identification of subdominant CTL epitopes of the GP100 melanoma-associated tumor antigen by primary in vitro immunization with peptide-pulsed dendritic cells. *J Immunol*. 1997; 158(4): 1796–802.
- Zaks TZ, Rosenberg SA. Immunization with a peptide epitope (p369–377) from HER-2/neu leads to peptide-specific cytotoxic T lymphocytes that fail to recognize HER-2/neu+ tumors. *Cancer Res*. 1998; 58(21): 4902–8.
- Filipazzi P, Pilla L, et al. Limited induction of tumor cross-reactive T cells without a measurable clinical benefit in early melanoma patients vaccinated with human leukocyte antigen class I-modified peptides. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(23): 6485–96.
- Slingluff CL, Jr, Lee S, et al. A randomized phase II trial of multi-epitope vaccination with melanoma peptides for cytotoxic T cells and helper T cells for patients with metastatic melanoma (E1602). *Clin Cancer Res*. 2013; 19(15): 4228–38.
- Kobayashi H, Celis E. Peptide epitope identification for tumor-reactive CD4 T cells. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20(2): 221–7.
- Kumai T, Matsuda Y, et al. EGFR inhibitors augment antitumor helper T-cell responses of HER family-specific immunotherapy. *Br J Cancer*. 2013; 109(8): 2155–66.
- Hayashi S, Kumai T, et al. Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate and enhancer of zeste homolog 2 as immunotherapeutic targets for lung cancer. *J Transl Med*. 2011; 9: 191.
- Kobayashi H, Kumai T, et al. A naturally processed HLA-DR-bound peptide from the IL-9 receptor alpha of HTLV-1-transformed T cells serves as a T helper epitope. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61(12): 2215–25.
- Wilkie S, Picco G, et al. Retargeting of human T cells to tumor-associated MUC1: the evolution of a chimeric antigen receptor. *J Immunol*. 2008; 180(7): 4901–9.
- Chikamatsu K, Sakakura K, et al. Immunosuppressive activity of CD14+ HLA-DR- cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci*. 2012; 103(6): 976–83.
- Byrne WL, Mills KH, et al. Targeting regulatory T cells in cancer. *Cancer Res*. 2011; 71(22): 6915–20.
- Klug F, Prakash H, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS(+)/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell*. 2013; 24(5): 589–602.
- Liao D, Luo Y, et al. Cancer associated fibroblasts promote tumor growth and metastasis by modulating the tumor immune micro-environment in a 4T1 murine breast cancer model. *PLoS One*. 2009; 4(11): e7965.

- 23) Bhowmick NA, Neilson EG, et al. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. 2004; 432(7015): 332–7.
- 24) Alizadeh D, Trad M, et al. Doxorubicin eliminates myeloid-derived suppressor cells and enhances the efficacy of adoptive T-cell transfer in breast cancer. *Cancer Res*. 2014; 74(1): 104–18.
- 25) Duraiswamy J, Kaluza KM, et al. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors. *Cancer Res*. 2013; 73(12): 3591–603.
- 26) Lipson EJ, Sharfman WH, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(2): 462–8.
- 27) Hodi FS, O'Day SJ, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8): 711–23.
- 28) Terme M, Pernot S, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2013; 73(2): 539–49.
- 29) Huang Y, Goel S, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. *Cancer Res*. 2013; 73(10): 2943–8.
- 30) Vermorken JB, Mesia R, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(11): 1116–27.
- 31) Breindel JL, Haskins JW, et al. EGF receptor activates MET through MAPK to enhance non-small cell lung carcinoma invasion and brain metastasis. *Cancer Res*. 2013; 73(16): 5053–65.
- 32) Grovdal LM, Kim J, et al. EGF receptor inhibitors increase ErbB3 mRNA and protein levels in breast cancer cells. *Cell Signal*. 2012; 24(1): 296–301.
- 33) Chen S, Jiang YZ, et al. The residual tumor autophagy marker LC3B serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(24): 6853–62.
- 34) Wang J, Hasui K, et al. Possible role for external environmental stimuli in nasopharyngeal NK/T-cell lymphomas in the northeast of China with EBV infection-related autophagic cell death: a patho-epidemiological analysis. *J Clin Exp Hematop*. 2009; 49(2): 97–108.
- 35) Dengjel J, Schoor O, et al. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(22): 7922–7.
- 36) Forde PM, Brahmer JR, et al. New strategies in lung cancer: epigenetic therapy for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(9): 2244–8.
- 37) Kumai T, Ishibashi K, et al. Induction of tumor-reactive T helper responses by a posttranslational modified epitope from tumor protein p53. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63(5): 469–78.
- 38) Nagato T, Lee YR, et al. Combinatorial immunotherapy of polyinosinic-polycytidylic acid and blockade of programmed death-ligand 1 induce effective CD8 T-cell responses against established tumors. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(5): 1223–34.
- 39) Wei J, Wang F, et al. miR-124 inhibits STAT3 signaling to enhance T cell-mediated immune clearance of glioma. *Cancer Res*. 2013; 73(13): 3913–26.
- 40) Chang CL, Hsu YT, et al. Dose-dense chemotherapy improves mechanisms of antitumor immune response. *Cancer Res*. 2013; 73(1): 119–27.

Helper T-cell based immunotherapy combined with adjuvants in head and neck squamous cell carcinoma

Takumi Kumai¹, Toshihiro Nagato¹, Miki Takahara¹, Hiroya Kobayashi², Yasuaki Harabuchi¹

¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical University

²Department of Pathology, Asahikawa Medical University

ABSTRACT

Overexpression of tumor antigens is commonly observed in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) that is a fatal and common disease in Japan. Although some tumor antigen molecules on HNSCC have been elucidated, effective immunotherapy using these antigens for HNSCC has not been developed. We previously showed that tumor antigen-specific helper T cells had the ability to kill HNSCC cell lines. Moreover, immune modulators such as EGFR inhibitors could upregulate these antitumor T cell responses. In this review, we present the current understanding of helper T-cell mediated anti-tumor immunity and molecule-targeted therapies that can augment anti-tumor T-cell responses. A detailed understanding of anti-tumor immunity and the mechanisms of immune enhancers may provide a platform for establishing combinatorial immunotherapy with adjuvants in treatment for HNSCC.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, tumor immunity, peptide vaccine, targeted therapy, CD4 helper T lymphocytes