

表1

H10-ゲノム-003等の援助のもとに同定されたヒト癌拒絶抗原遺伝子及び同ペプチド

(2001年3月10日現在)

HLA-拘束性	CTL株	癌cDNAライブラリー	癌拒絶抗原遺伝子	CTLにより認識されるエピトープ数	CTL誘導能を有するエピトープ数
A24	KE4-CTL (食道癌由来)	食道癌	5 種類 SART1, SART2 SART3, Lck, PI9	16	10
A24	GK-CTL (肺癌由来)	膀胱癌 肺癌	3 種類 7 種類	CypB, ART1, ART 17	5 4 以上
A2	OK-CTL (大腸癌由来)	膵癌 食道癌 大腸癌 脳腫瘍	15 種類 2 種類 40 種類以上 5 種類	40 以上 6 120 以上 10 以上	20 以上 4 (未同定) 4
A26	KE4-CTL	膀胱癌	1 種類 CypB	3	2 以上
B46	OK-CTL	食道癌	1 種類 SART1	3	1
		大腸癌	16 種類	(未同定)	(未同定)
合 計		80 種類以上		200 以上	50 以上

表2

久留米大学にて実施された癌抗原ペプチドを用いた第 I 相臨床試験

(1999年7月 ~ 2001年2月)

	ペプチド	対象(HLA)	予定症例数 (終了例)	プロトコール	有害事象 (局所反応)	in vivo CTL誘導能	
						癌特異的 CTL	ペプチド特異 的CTL
1	SART1 (1種類)	高度進行食道及び 肺の扁平上皮癌 (A24)	9例 (4例)	IFAとともに0.3mg or 1mg or 3mg各々3症例 (皮下3回、2週毎) (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)	無	1/4症例	2/2症例
	SART3 (2種類)	高度進行大腸癌 及び乳癌 (A24)	12例 (12例)	IFAとともに0.3mg or 1mg or 3mg各々4症例 (皮下3回、2週毎) (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)	グレード I (腫脹・発赤) (7/12例)	9/12症例	10/11症例
3	CyclophilinB (4種類)	高度進行肺癌 (A24)	16例 (16例)	1)IFAとともに非改変体2ペプチド:1mg or 3mg各々3症例 2)IFAとともに部分改変体2ペプチド:1mg or 3mg各々3症例 (皮下3回、2週毎) (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)	グレード I (11/12例)	7/12症例	8/12症例
4	SART2 (3種類)	再発婦人科 扁平上皮癌 (A24)	10例 (2例)	IFAとともに1mg or 3mg各々5症例 (皮下3回、2週毎) ↓ 皮下6回投与しその翌日IL-2(35万u)点滴静注 (2週毎)	グレード I (1/2例)	1/2症例	1/2症例
5	ART4 (2種類)	扁平上皮癌を除く 再発婦人科癌 (A24)	10例 (2例)	IFAとともに1mg or 3mg各々5症例 (皮下3回、2週毎) ↓ その翌日IL-2(35万u)点滴静注 (2週毎)	無	0/2症例	0/2症例
6	Lck (3種類)	Lck陽性癌を有する 転移性上皮癌 (A24)	10例 (1例)	IFAとともに1mg or 3mg各々5症例 (皮下3回、2週毎) (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)	グレード I (1/1例)	1/1症例	1/1症例
7	SART1 (1種類)	SART1 ₂₅₉ 陽性の 高度進行癌 (A26)	8例 (0例)	IFAとともに1mg or 3mg各々4症例 (皮下3回、2週毎) (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)	NT	NT	NT
合 計			75症例 (37症例)			19/33 58%	22/30 73%

表3

CTL前駆体同定に基づく癌ペプチドワクチン
第1相臨床試験に用いられているペプチド

HLA-A24 peptide

SART1₆₉₀ EYRGFTQDF
 SART2₉₃ DYSARWNEI
 SART2₁₆₁ AYDFLYNYL
 SART2₈₈₉ SYTRLFLIL
 SART3₁₀₉ VYDYNCHVDL
 SART3₃₁₅ AYIDFEMKI
 Cyclophilin B₈₄ KFHRVIKDF
 Cyclophilin B₉₁ DFMIQGGDF
 Ick₂₀₈ HYTNASDGL
 Ick₄₈₆ TFDYLRSVL
 Ick₄₈₈ DYLRSLVEDF
 ART4₁₃ AFLRHAAL
 ART4₇₅ DYPSSLATDI

HLA-A2 peptide

SART3₃₀₂ LLQAEAPRL
 SART3₃₀₉ RLAEYQAYI
 Cyclophilin B₁₂₉ KLKHYGPGWV
 Cyclophilin B₁₇₂ VLEGMEVW
 Ick₂₄₆ KLVERLGAA
 Ick₄₂₂ DWWSFGILL
 EIF4E-BP₅₁ RIYDRKFL
 ppMAPkkk₂₉₄ GLLFLHTRT
 ppMAPkkk₄₃₂ DLLSHAFFA
 WHSC2₁₀₃ ASLDSDPWV
 WHSC2₁₄₁ ILGELREKV
 UBE2V₄₃ RLQEWCSVI
 UBE2V₈₅ LIADFLSGL
 UBE2V₂₀₈ ILPRKHHRI
 HNRPL₁₄₁ ALVEFEDVL
 HNRPL₅₀₁ NVLHFFNAPL

表4

CTL precursor-oriented peptide vaccine 第 I 相臨床試験

(2000年10月～)

- 1 標題：高度進行癌（肺癌、胃癌、大腸癌、婦人科癌及びその他の癌）症例に対するCTL precursor-orientedペプチドワクチン療法の第 I 相試験（研究番号2031）
- 2 実施計画：HLA-A24もしくはHLA-A2陽性高度進行癌患者に別紙プロトコル並びに説明文を提示説明し、本研究への参加を同意した患者の末梢血単核球をin vitroで各種ペプチドワクチンで反応させ、反応性を認めたペプチドワクチンの中から良好なものを最大4種類選択し、各ペプチド3mgと不完全フロイントアジュバンドを別々に混和したペプチドワクチンを2週間隔で3回投与して本癌ワクチンの毒性/安全性評価とともにリンパ球の免疫反応性について新免疫検査定性法で検討し、今後の第II相試験への可能性について評価する。
- 3 実施状況：合計22症例（HLA-A24:18症例, HLA-A2:4症例） 2001年3月15日現在

症 例	投与ペプチド(3mg皮下投与)	有害事象
肺癌(1)	SART3 ₁₀₉ / SART3 ₃₁₅ / Lck ₂₀₈ / Lck ₄₈₆	局所炎症反応(グレード I)
肺癌(2)	Lck ₂₀₈ / Lck ₄₈₆	局所炎症反応(グレード II)
大腸癌(1)	SART2 ₉₃ / SART3 ₁₀₉ / SART3 ₃₁₅ / CypB ₈₄	局所炎症反応(グレード I)
大腸癌(2)	Lck ₄₈₈ / ART1 ₁₇₀ / ART4 ₁₃	局所炎症反応(グレード I)
大腸癌(3)	SART3 ₁₀₉ / SART3 ₃₁₅ / Lck ₂₀₈	局所炎症反応(グレード I)
子宮頸癌(1)	SART2 ₁₆₁ / SART2 ₈₉₉ / Lck ₂₀₈ / ART4 ₇₅	局所炎症反応(グレード I)
子宮体癌(1)	SART1 ₆₉₀ / SART2 ₉₃ / Lck ₂₀₈ / Lck ₄₈₆	局所炎症反応(グレード I)
子宮頸癌(2)	SART1 ₆₉₀ / SART2 ₈₉₉ / SART3 ₁₀₉ / CypB ₉₁	局所炎症反応(グレード II)
悪性黒色腫(1)	SART2 ₁₆₁ / SART2 ₈₉₉ / Lck ₄₈₆ / CypB ₉₁	局所炎症反応(グレード I)
悪性黒色腫(2)	SART1 ₆₉₀ / SART3 ₁₀₉ / ART4 ₇₅	局所炎症反応(グレード I)
悪性黒色腫(3)	SART2 ₁₆₁ / SART3 ₁₀₉ / Lck ₄₈₆ / ART4 ₇₅	局所炎症反応(グレード II)
甲状腺癌(1)	Lck ₄₈₈	局所炎症反応(グレード II)
食道癌(1)	SART1 ₆₉₀ / SART3 ₁₀₉ / SART3 ₃₁₅ / ART4 ₇₅	局所炎症反応(グレード II)
前立腺癌(1)	SART3 ₁₀₉ / SART3 ₃₁₅ / Lck ₂₀₈ / Lck ₄₈₈	無
その他のHLA-A24症例: 肺癌(3), 直腸癌(1), 卵巣癌(1), 乳癌(1)		
HLA-A2症例: 肺癌(1), 子宮頸癌(1), 喉頭癌(1), 前立腺癌(1)		

研究成果の刊行に関する一覧表

著 書

1. Itoh, K., Shichijo, S., Inoue, Y., Hayashi, A., Toh, U., and Yamana, H., SART1 gene encoding squamous cell carcinoma antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes. In: Cell Therapy. (eds) Ikeda, Y., et al., pp16-28, Springer, Tokyo, 2000.

雑 誌

1. Nakao, M., Shichijo, S., Imaizumi, T., Inoue, Y., Matsunaga, K., Yamada, A., Kikuchi, M., Tsuda, N., Ohta, K., Takamori, S., Yamana, H., Fujita, H., and Itoh, K., Identification of a gene coding for a new squamous cell carcinoma antigen recognized by the CTL. *J. Immunol.* 164: 2565-2574, 2000.

2. Harada, K., Yamada, A., Mine, T., Kawagoe, N., Takasu, H., and Itoh, K., Mouse homologue of the human SART3 gene encoding tumor-rejection antigen. *Jpn. J. Cancer Res.* 91: 239-247, 2000.

3. Seki, N., Yamada, A., Suefuji, Y., Mine, T., Tanaka, S., Gomi, SY., Kawagoe, N., Koufuji, K., and Itoh, K., Establishment and epitope analysis of allo-specific cytotoxic T lymphocytes at a tumor site recognizing a spouse's HLA-A0206 molecule. *Am. J. Reprod Immunol.* 43: 167-173, 2000.

4. Inoue, Y., Nakao, M., Matsunaga, K., Kikuchi, M., Gomi, S., Toh, U., Takamori, S., Yamana, H., and Itoh, K., Induction of human leukocyte antigen-A26-restricted and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes by a single peptide of the SART1 antigen in patients with cancer with different A26 subtypes. *J. Immunother* 23: 296-303, 2000.

5. Kawagoe, H., Yamada, A., Matsumoto, H., Ito, M., Ushijima, K., Nishida, T., Yakushiji, M., and Itoh, K., Serum MAGE-4 protein in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 76: 336-339, 2000.

6. Niiya, F., Nishizaka, S., Matsunaga, K., Koufuji, K., Mori, M., Katai, H., Yamana, H., and Itoh, K., Expression of SART3 tumor-rejection antigen in gastric cancers. *Jpn. J. Cancer Res.* 91: 337-342, 2000.

7. Murayama, K., Kobayashi, T., Imaizumi, T., Matsunaga, K., Kuramoto, T., Shigemori, M., Shichijo, S., and Itoh, K., Expression of the SART3 tumor-rejection antigen in brain tumors and induction of cytotoxic T lymphocytes by its peptides. *J. Immunother.* 23: 511-518, 2000.

8. Shintaku, I., Kawagoe, N., Yutani, S., Hoshi, S., Orikasa, S., Yoshizumi, O., and Itoh, K., Expression of the SART1 tumor rejection antigen in renal cell carcinoma. *Urol Res.* 28: 178-184, 2000.

9. Mine, T., Harada, K., Matsumoto, T., Yamana, H., Shirouzu, K., Itoh, K., and Yamada, A., CDw108 expression during T-cell development. *Tissue Antigens* 55: 429-436, 2000.

10. Kamizono, S., Yamada, K., Seki, N., Higuchi, T., Kimura, A., Nonaka, K., and Itoh, K., Susceptible locus for obese type 2 diabetes mellitus in the 5'-flanking region of the tumor necrosis factor-alpha gene. *Tissue Antigens* 55: 449-452, 2000.

11. Ishida, H., Komiya, S., Inoue, Y., Yutani, S., Inoue, A., and Itoh, K., Expression of the SART1 tumor-rejection antigen in human osteosarcomas. *Int. J. Oncol.* 17: 29-32, 2000.
12. Kawano, K., Gomi, S., Tanaka, K., Tsuda, N., Kamura, T., Itoh, K., Yamada, A., Identification of a new endoplasmic reticulum-resident protein recognized by HLA-A24-restricted tumor-infiltrating lymphocytes of lung cancer. *Cancer Res.* 60: 3550-3558, 2000.
13. Ito, M., Shichijo, S., Miyagi, Y., Kobayashi, T., Tsuda, N., Yamada, A., Saito, N., and Itoh, K., Identification of SART3-derived peptides capable of inducing HLA-A2-restricted and tumor-specific CTLs in cancer patients with different HLA-A2 subtypes. *Int. J. Cancer* 88: 633-639, 2000.
14. Nishizaka, S., Gomi, S., Harada, K., Oizumi, K., Itoh, K., and Shichijo, S., A new tumor-rejection antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes infiltrating into a lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 60: 4830-4837, 2000.
15. Toh, U., Yamana, H., Sueyoshi, S., Tanaka, T., Niiya, F., Katagiri, K., Fujita, H., Shirozou, K., and Itoh, K., Locoregional cellular immunotherapy for patients with advanced esophageal cancer. *Clin. Cancer Res.* 6:4663-4673, 2000.
16. Kamizono, S., Hiromatsu, Y., Seki, N., Bednarczuk, T., Matsumoto, H., Kimura, A., and Itoh, K., A polymorphism of the 5' flanking region of tumour necrosis factor alpha gene is associated with thyroid-associated ophthalmopathy in Japanese. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 52: 759-764, 2000.
17. Tanaka, S., Tsuda, N., Kawano, K., Sakamoto, M., Nishida, T., Hashimoto, T., Shichijo, S., Kamura, T., and Itoh, K., Expression of Tumor-rejection Antigens in Gynecologic Cancers. *Jpn. J. Cancer Res.* 91: 1177-1184, 2000.
18. Sugita, S., Taguchi, C., Takase, H., Sagawa, K., Sueda, J., Fukushi, K., Hikita, N., Watanabe, T., Itoh, K., and Mochizuki, M., Soluble fas ligand and soluble fas in ocular fluid of patients with uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 84: 1130-1134, 2000.
19. Harashima, N., Tanaka, K., Sasadomi, T., Locoregional, Y., Miyagi, Y., Yamada, A., Tamura, M., Yamana, Y., Itoh, K., and Shichijo, S., Recognition of the Lck tyrosine kinase as a tumor antigen by T cells of metastatic cancer patients. *Eur. J. Immunology* 31:323-332, 2001.
20. Yutani, S., Shichijo, S., Inoue, Y., Kawagoe, N., Okuda, K., Kurohiji, T., Tanaka, M., Sata, M., and Itoh, K., Expression of the SART1 tumor-rejection antigen in hepatocellular carcinomas. *Oncol Rep.*, 8:369-372, 2001.
21. Kihara C, Seki T, Furukawa Y, Yamana H, Kimura Y, van Schaardenburgh P, Hirata K, Nakamura Y: Mutations in Zink-binding domains of p53 as a prognostic marker of esophageal-cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 91: 190-198, 2000.
22. Mori K, Hasegawa M, Nishida M, Toma H, Fukuda M, Kubota T, Nagasue N, Yamana H, Hirakawa K, Ikeda T, Takasaki K, Oka M, Kameyama M, Toi M, Fujii H, Kitamura M, Murai M, Sasaki H, Ozono S, Makuuchi H, Ogawa M, Nakao A, Kinoshita H, Tono T, Imamoto H, Nakashima

Y, Manabe T : Expression levels of thymidine phosphorylase and dehydrogenase in various human tumor tissues. Int J Oncol 17: 33-38, 2000.

23. Sueyoshi S, Yamana H, Fujita H, Tanaka T, Toh U, Kubota M, Tanaka Y, Mine T, Sasahara H, Shirouzu K : Radical esophagectomy and Secondary anastomosis for high-risk patients with intrathoracic esophageal carcinoma. Jpn Assoc Thorac Surg 48(11): 683-687, 2000.

24. 伊東恭悟, 河上 裕, 珠玖 洋 : 県談「癌と免疫」. 現代医療, 現代医療社, 2000 ; 32 : 1046-1066.

25. 山名秀明, 伊東恭悟 : 癌ワクチン. 癌と化学療法, 癌と化学療法社, 2000 ; 27 : 1477-1488.

26. 伊東恭悟, 山名秀明, 七條茂樹, 山田 亮 : 7. 癌抗原ペプチドワクチン遺伝子同定から臨床研究へ. 日外会誌, 2000 ; 101 : 612-617.

27. 山名秀明, 伊東恭悟 : がんペプチドワクチン臨床試験のガイドラインについての提案. 分子細胞治療, 先端医学社, 2000 ; 1 : 89-95.

28. 伊東恭悟, 七條茂樹, 山名秀明 : 上皮性癌ワクチン分子の同定と臨床応用. 中山睿一 編集. 組織培養工学, ニューサイエンス社, 東京, 2000 ; 27 : 13-17.

29. 伊東恭悟, 山田 亮 : HLA 多型と癌治療—宿主免疫機構を重視した癌治療法の確立に向けて—. Molecular Medicine, 中山書店, 2000 ; 37 : 590-596.

30. 山名秀明, 伊東恭悟 : 8 扁平上皮癌抗原 SART を標的とした免疫療法. 血液・免疫・腫瘍, メディカルビュー社, 2000 ; 5 : 167-172.

31. 山名秀明, 唐 宇飛, 伊東恭悟 : 進行食道癌に対する免疫療法. 消化器外科, へるす出版, 東京, 2000 ; 23 : 1029-1036.

32. 神田達夫, 高橋益廣, 海部 勉, 西巻 正, 伊東恭悟, 鼻山勝義 : 癌抗原ペプチドと樹状細胞を用いた癌ワクチン療法 (SART1). Surgery Frontier, メディカルビュー社, 2000 ; 7 : 38-42.

33. 伊東恭悟, 五味慎也, 七條茂樹, 山名秀明 : ヒト上皮性腫瘍の抗原ペプチドと遺伝子. 現代医療, 現代医療社, 東京, 2000 ; 32 : 1081-1088.

34. 山名秀明 : Immunoguided Surgery. 日外会誌, 2000 ; 101(9) : 602-606.

20000365

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P24～P26「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください

