

別紙1

厚生労働科学研究研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

WT1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 杉山 治夫

平成17(2005)年 4月

目 次

I. 総括研究報告		
WT1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発に関する研究	-----	1
杉山 治夫		
II. 分担研究報告		
1. 肺癌に対する免疫療法に関する研究	-----	6
川瀬 一郎		
2. 乳癌に対する免疫療法に関する研究	-----	7
野口 眞三郎		
3. 肺癌に対する免疫療法に関する研究	-----	8
松田 暉		
4. 消化器癌に対する免疫療法に関する研究	-----	9
門田 守人		
5. 婦人科癌に対する免疫療法に関する研究	-----	10
村田 雄二		
6. 泌尿器癌に対する免疫療法	-----	11
奥山 明彦		
7. 骨・軟部腫瘍に対する免疫療法に関する研究	-----	12
吉川 秀樹		
8. 脳腫瘍に対する免疫療法に関する研究	-----	13
吉峰 俊樹		
(資料) 表1WT-1免疫療法施行膠芽腫例一覧		
9. 眼科領域腫瘍に対する免疫療法	-----	15
田野 保雄		
10. 咽頭喉頭癌に対する免疫療法に関する研究	-----	16
久保 武		
11. 神経芽細胞腫に対する免疫療法に関する研究	-----	17
福澤 正洋		
12. 画像診断による免疫療法の効果判定に関する研究	-----	18
中村 仁信		
13. PETを用いた免疫療法の効果判定に関する研究	-----	19
畑澤 順		
14. 三次元画像診断を用いた免疫療法の効果判定に関する研究	-----	20
上甲 剛		
15. WT1発現の病理診断に関する研究	-----	22
青笹 克之		
16. WT1エピトープの同定に関する研究	-----	25
安川 正貴		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	28

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
総括研究報告書

WT1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発に関する研究

主任研究者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 改変型WT1ペプチドを用いた癌の免疫療法の安全性と有効性を明らかにするために、第I/II相臨床試験を行った。その結果、本治療法の安全性（第I相臨床試験）は確認された。臨床的有効性については、進行癌に対する臨床効果としては、十分なものであると考えられた。特にグリオブラストーマに対する臨床効果が著明であった。免疫学的効果については、effector phase WT1特異的CTLの増加と臨床効果の発現に相関が見られた。

分担研究者 川瀬 一郎
大阪大学
教授
野口 眞三郎
大阪大学
教授
松田 暉
大阪大学
教授
門田 守人
大阪大学
教授
村田 雄二
大阪大学
教授
奥山 明彦
大阪大学
教授
吉川 秀樹
大阪大学
教授
吉峰 俊樹
大阪大学
教授
田野 保雄
大阪大学
教授
久保 武
大阪大学
教授
福澤 正洋
大阪大学
教授
中村 仁信
大阪大学
教授
畑澤 順
大阪大学
教授

大阪大学
教授
上甲 剛
大阪大学
教授
青笹 克之
大阪大学
教授
安川 正貴
愛媛大学
助教授

A. 研究目的

改変型WT1ペプチド (CYTWNQMNL) 3.0 mg / body、毎週1回、計12回の投与の安全性（第I相）と有効性（第II相）を明らかにすること

B. 研究方法

- (1) WT1を発現している白血病及び固形癌
- (2) HLA-A*2402
- (3) 年齢16-80才
- (4) PS 0-2
- (5) 他に治療法がないか、本人が希望した患者に対して改変型WT1ペプチドを Montanide ISA51アジュバントとともに 3.0 mg / body、週1回、計12回、皮内注射した。

C. 研究結果

合計59人の癌患者にWT1ワクチンを投与した。内訳は、呼吸器癌8人（肺癌6人、胸腺癌1人、悪性中皮腫1人）、消化器癌11人（大腸癌7人、膵癌2人、食道癌1人、胃癌1人）乳癌7人、脳腫瘍（グリオブラストーマ）8人、骨・軟部腫瘍6人（MFH1人、PNET 2人、線維肉腫1人、軟骨肉腫2人）、婦人科癌6人（子宮頸癌1人、子宮体癌1人、子宮平滑筋肉腫1人、卵巣癌2人、卵管癌1人）、腎癌1人、血液悪性疾患12人（AML6人、MDS1人、CMMoL1人、多発性骨髄腫4人）。第I/II相臨床試験の、第I相部分に登録さ

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
総括研究報告書

WT1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発に関する研究

主任研究者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

れた適格患者10例（乳癌2例、脳腫瘍5例、MPH 1例、PNET1例、大腸癌1例）の解析を行い、本投与スケジュール（1回投与量：3.0mg）による改変型WT1ペプチド免疫療法（WT1ペプチド毎週投与療法）の安全性を評価した。第I相に関する安全性評価期間として定められた治療開始以後4週間以内において、NCI-CTC基準によるGrade 3あるいは4の毒性発現は観察されていない。Grade 2の毒性としては、Hb減少1例、ALT上昇2例、Alb減少1例、尿潜血1例、血糖上昇2例、Grade 1の毒性については、ALP上昇1例、尿蛋白1例がみられたが、これらの有害事象すべてが安全性効果評価委員により本治療との関連性はないとの判定がなされた。以上の結果より、WT1ペプチド毎週投与療法の安全性が確認された。また、1例の有効例（PR）と5例の不変例（SD）が観察され、すべての他治療に抵抗性を示す癌患者に対してWT1ペプチド療法が有効であるうる可能性も示唆された。これらの結果に基づき、本レジメンによる第I相臨床試験を終了し、個別の癌種を対象としてWT1ペプチド療法の有効性を評価するため、第II相臨床試験に移行することが妥当と考えられた。臨床的有効性については肺癌では12回の投与を終了した肺癌（腺癌）2例中2例がSD、WT1ワクチン投与中の肺癌（扁平上皮癌）2例中1例がSDで、1例がPD、胸腺癌1例はSD、乳癌では第I相臨床試験から第I/II相臨床試験に移行した1例では2年以上にわたり、long SDである。WT1ワクチンの12回の投与が終了した2例中1例はPRで、1例はPDであった。その他の4例は12回終了前にPDであった。消化器癌では臨床効果を評価できる大腸癌6例中1例では、4.5cm大の肝転移巣の縮小が見られたが、残りは一時的にSDになったものもあるが最終的にPDであった。食道癌の1例では巨大腫瘍が著明に縮小した。膀胱癌の進行例2例では、WT1ワクチン投与で一過性にPSの改善が見られたが最終的にはPDであった。脳腫瘍（グリオブラストーマ）ではWT1ワクチンの12回の投与が終了した6例中、1例がPR、5例がSDであった。再発症例にWT1ワクチンを投与した場合、ヒストリカルコントロールに比し、十分な生命予後の延長が見られた。急性骨髄性白血病では分子再発2例、形態学的再発4例にWT1ワクチンを投与したところ、分子再発1例と、形態学的再発の1例で白血病細胞の増殖が抑制された。分子再発の1例では、約6ヶ月間にわ

たって、分子再発から形態学的再発への移行が抑制された。免疫学的効果についてはPRに

なった乳癌の1例では、effector phaseのWT1特異的細胞傷害性T細胞は、WT1ワクチン投与前9.3%であったが、WT1ワクチン投与4週間後20%、8週間後28%、12週間後24%と増加し、effector phaseのWT1特異的細胞傷害性T細胞の増加と、臨床効果の発現との間に（倫理面への配慮）

患者さんの本療法への十分な理解が得られたのち、本臨床試験を実施している。

D. 考察

- ① 現在、多くの患者はPS 0-2であってもPS 3に近い進行癌の人が多く、免疫増強がおこり、臨床効果が出るまでの時間的余裕のない患者が多い。グリオブラストーマ患者においても、再発後、腫瘍がかなり増大してからWT1ワクチン療法を開始しており、もっと早期にWT1ワクチン療法を開始すれば、より高い臨床効果が期待できるであろう。今後は、PS 0-1にしばり、臨床的有効率の上昇をはかりたい。
- ② 有効と無効を左右するファクターを探索することが今後重要である。まず、WT1特異的細胞傷害性T細胞の詳細な解析を行ない、糸口を見つけ出したい。preliminary dataではあるが、有効症例では、WT1ワクチン投与前にeffector phaseのWT1特異的細胞傷害性T細胞の頻度が高く、しかもWT1ワクチン投与後に大きく上昇することが、明らかになりつつある。腫瘍細胞のHLAクラスI分子などの消失などを解析するため、biopsyなどできないかを倫理的に検討したい。
- ③ 現在アジュバントとして、最もポピュラーなモンタナイドアジュバントを使っているが、IFN、GM-CSF、CpG、BCG-CWSなどのアジュバントを使えば、より高いWT1特異的免疫が誘導され、より高い臨床効果が得られるものと考えられる。

E. 結論

- ① 改変型WT1ペプチド3.0mg/body、毎週1回の投与は、安全性に問題がない。今後

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
総括研究報告書

WT1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発に関する研究

主任研究者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

は、第II相臨床試験として実施している。

- ② WT1ワクチンを投与された進行癌患者にPR症例やSD症例が出現し、WT1ワクチンの臨床的有効性がconfirmされつつある。グリオブラストーマに対しては、特に臨床効果が高いと考えられる。
- ③ 臨床効果発現とeffecotr phaseのWT1特異的細胞傷害性T細胞の増加に相関があると考えられる（第I相臨床試験では、有意な相関が見られた）。

F. 健康危険情報
特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka, Y., Sugiyama, H., 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. USA*, 101: 13885-13890, 2004.
2. Tsuboi, A., Sugiyama, H., et al., WT1 peptide-based immunotherapy for patients with lung cancer. *Microbiol Immunol.*, 48, 175-184, 2004.
3. Oji, Y., Sugiyama, H., et al., Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in esophageal cancer. *Anticancer Res.*, 24: 3103-3108, 2004.
4. Oji, Y., Sugiyama, H., et al., Overexpression of the Wilms' Tumor Gene WT1 in Primary Astrocytic Tumors. *Cancer Sci.*, 95: 822-827, 2004.
5. Oji, Y., Sugiyama, H., et al., Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci.*, 95: 583-587, 2004.
6. Oji, Y., Sugiyama, H., et al., Absence of mutations in the Wilms' tumor gene WT1 in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 34: 74-77, 2004.
7. Oji, Y., Sugiyama, H., et al., Absence of mutations in the Wilms' tumor gene wt1 in de novo non-small cell lung cancers. *Neoplasma*, 51:17-20, 2004.
8. Nakajima, H., Sugiyama, H., et al., WT1 peptide vaccination combined with BCG-CWS is more efficient for tumor eradication than WT1 peptide vaccination alone. *Cancer Immunol Immunother.*, 53: 617-624, 2004. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

1. 大崎匡, 岡芳弘, 立花功, 吉田光宏, 熊谷融, 川瀬一郎, 杉山治夫, 坪井昭博: WT1ワクチンの肺癌治療への臨床応用: 第44回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2004年3月31日
2. 坪井昭博, 岡芳弘, 田口哲也, 大崎匡, 許泰一, 中島博子, Elisseeva Olga, 尾路祐介, 川上学, 青笹克之, 野口眞三郎, 川瀬一郎, 杉山治夫: 悪性腫瘍に対するWT1ワクチン療法の第一相臨床試験: 第8回 基盤的癌免疫研究会, 札幌, 2004年7月16日
3. Elisseeva Olga, 岡芳弘, 吳非, 坪井昭博, 川上学, 杉山治夫: Humoral and cellular immune responses against Wilms tumor gene WT1 product in patients with hematopoietic malignances.: 第8回 基盤的癌免疫研究会, 札幌, 2004年7月16日
4. 中島博子, 川崎琴美, 岡芳弘, 坪井昭博, 川上学, 尾路祐介, 東市郎, 川瀬一郎, 青笹克之, 杉山治夫: WT1ペプチドワクチンとBCG-CWSを用いた癌免疫療法のマウス治療モデルの作成: 第8回 基盤的癌免疫研究会, 札幌, 2004年7月16日
5. Hiroko Nakajima, Kotomi Kawasaki, Yshihiro Oka, Akihiro Tsuboi, Manabu Kawakami, Yusuke Oji, Ichiro Azuma, Ichiro Kawase, Katsuyuki Aozasa, Haruo Sugiyama: WT1 peptide vaccination combined with BCG-CWS is more efficient for leukemia than WT1 peptide vaccination alone: The Xth Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division, 名古屋, 2004年9月2日
6. 阿倍野咲恵, 尾路祐介, 中塚伸一,

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
総括研究報告書

WT1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発に関する研究

主任研究者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

- 青笹克之, 門田守人, 杉山治夫: WT1遺伝子の発現検索による食道粘膜の腫瘍性変化の診断: 第51回日本臨床検査医学会総会, 東京, 2004年9月4日
7. 東太地, 新谷泰成, 内田直之, 薬師神芳洋, 酒井郁也, 羽藤高明, 藤田繁, 大槻剛巳, 葛島清隆, 坪井昭博, 岡芳弘, 杉山治夫, 安川正貴: WT1を標的とした骨髄腫に対する細胞免疫療法の開発: 第66回血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会同時期開催, 京都, 2004年9月19日
 8. 岡芳弘, 坪井昭博, 川上学, 中島博子, Elisseeva Olga, 呉非, 池亀和博, 吉原哲, 西田純幸, 升田知機, 白方俊章, 小川啓恭, 藤木文博, 許泰一, 佐々木絢子, 土肥博雄, 尾路祐介, 杉山治夫: 造血器悪性疾患に対するWT1ペプチド癌ワクチン療法: 第66回血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会 同時期開催, 京都, 2004年9月19日
 9. 呉非, 岡芳弘, 坪井昭博, Elisseeva Olga, 中島博子, 藤木文博, 升田知機, 吉原哲, 池亀和博, 川上学, 中川雅史, 窪田剛, 相馬俊裕, 山上保, 塚口真知子, 小川啓恭, 尾路祐介, 川瀬一郎, 杉山治夫: 造血器悪性疾患患者におけるWT1タンパクに対するTh1型に偏位した液性免疫反応: 第66回血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会 同時期開催, 京都, 2004年9月19日
 10. 伊藤憲, 尾路祐介, 中澤務, 清水重臣, 辻本賀英, 杉山治夫: WT1遺伝子の白血病細胞における抗アポトーシス機能: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 11. 阿倍野咲恵, 尾路祐介, 野村昌哉, 中野陽子, 井上義文, 杉山治夫, : 大腸癌においてWT1遺伝子プロモーター領域には体細胞突然変異は存在しない: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 12. 辰巳直也, 尾路祐介, 中森正二, 藤川正博, 中塚伸一, 岡芳弘, 青笹克之, 門田守人, 杉山治夫: WT1遺伝子の膵管癌における過剰発現: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 13. 尾路祐介, 浅田桃太郎, 中野陽子, ジョムゲーオ, タンヤールラット, 辰巳直也, 岡芳弘, 杉山治夫: WT1遺伝子はp38MAPKを抑制し白血病細胞の細胞周期G2/M振興に関与する: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 14. 中島博子, 川崎琴美, 岡芳弘, 坪井昭博, 川上学, 尾路祐介, 東市郎, 川瀬一郎, 青笹克之, 杉山治夫: BCG-CWSの併用によるWT1ペプチドワクチンの腫瘍拒絶能の増強: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 15. 岡芳弘, 坪井昭博, 田口哲也, 大崎匡, 川上学, 中島博子, 尾路祐介, 許泰一, 土肥博雄, 青笹克之, 野口眞三郎, 川瀬一郎, 杉山治夫: 悪性腫瘍に対するWT1ペプチド癌ワクチン療法第I相臨床試験: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 16. 中澤務, 保仙直毅, 柳原正志, 金戸啓介, 西田純幸, 白方俊章, 岡芳弘, 尾路祐介, 杉山治夫: WT1プロモーター/エンハンサー配列を用いた白血病細胞特異的遺伝子発現: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 17. 杉山治夫: WT1ペプチドを用いた癌の免疫療法: 第63回 日本癌学会学術総会, 福岡, 2004年9月29日
 18. 尾路祐介, 西田純幸, 白方俊章, 川上学, 坪井昭博, 岡芳弘, 杉山治夫: ウィルムス腫瘍遺伝子WT1の固形癌における過剰発現: 第3回日本臨床腫瘍学会総会, 横浜, 2005年3月4日
 19. 岡芳弘, 坪井昭博, 田口哲也, 大崎匡, 川上学, 尾路祐介, 西田純幸, 許泰一, 土肥博雄, 青笹克之, 野口眞三郎, 川瀬一郎, 杉山治夫: 造血器腫瘍および固形癌に対するWT1ペプチド癌ワクチン療法第I相臨床試験: 第3回日本臨床腫瘍学会総会, 横浜, 2005年3月4日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
 - ・癌抑制遺伝子*WT1の産物に基づく癌抗原 PCT/JP99/04130
 - ・WT1改変ペプチド PCT/JP02/02794
 - ・癌抑制遺伝子WT1*の産物に基づく癌抗原とカチオン性リボソームとを含んで成る癌ワ

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
総括研究報告書

WT1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発に関する研究

主任研究者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

クチン

- PCT/JP02/06597
- ・抗原特異的T細胞の新規な誘導方法
PCT/JP02/09993
- ・抗原特異的T細胞の誘導方法
PCT/JP02/09997
- ・HLA-A24拘束性癌抗原ペプチド
PCT/JP03/07463
- ・癌抗原ペプチド製剤
PCT/JP03/11675
- ・WT1置換型ペプチド
PCT/JP03/11974
- ・二量体型ペプチド特願
特産2003-007122
- ・WT1由来のHLA-DR結合性抗原ペプチド
特産2003-375603

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

肺癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 川瀬 一郎 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 WT1ワクチンにエントリーした症例の解析をおこなった。WT1ペプチド接種は重篤な副作用を認めず、腫瘍増大の抑制を2例、腫瘍マーカーの低下を3例に認めた。一部症例にはWT1ペプチド特異的な細胞傷害性T細胞が存在し、WT1ペプチド接種によりその細胞数をさらに増した。以上より、WT1ペプチドを用いた腫瘍免疫療法は、HLA-A*2402を有する呼吸器悪性腫瘍の患者に安全で、有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

WT1遺伝子ワクチン療法の呼吸器悪性腫瘍における安全性と毒性、臨床効果、WT1特異的細胞傷害性T細胞の誘導について検討する

B. 研究方法

呼吸器悪性腫瘍にたいして、WT1遺伝子のペプチドを投与し、抗腫瘍効果と安全性、ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の誘導を画像と血液学的に検討を行っている。

（倫理面への配慮）

大阪大学医学部倫理委員会の規定に従い、患者の安全、権利、個人情報などに最大限配慮して、研究を行っている。

C. 研究結果

WT1ワクチン第I相試験に計10名エントリーし、症例の解析をおこなった。

- ①WT1ペプチド接種は肺癌患者において重篤な副作用を認めなかった。
- ②WT1ペプチド接種は肺癌症例に腫瘍増大の抑制を2例（Time to progression 8ヶ月、2ヶ月）や腫瘍マーカーの低下を3例に認めた。
- ③肺癌の一部症例にはWT1ペプチド特異的な細胞傷害性T細胞が存在していた。

これらの症例にWT1ペプチドを接種したところ、特異的細胞傷害性T細胞をさらに増強した。

D. 考察

難治性の腫瘍において、癌ワクチン療法が効果をもたらせたことは、今後更に研究を進展させる意義があると考えられた。

E. 結論

WT1ペプチドを用いた腫瘍免疫療法は、HLA-A*2402を有する肺癌の患者に安全で、有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

とくに認めない

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, Osaki T, Kawase I, Sugiyama H. 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 Sep 21; 101(38):13885-90.
2. Tsuboi A, Oka Y, Osaki T, Kawase I, Sugiyama H. WT1 peptide-based immunotherapy for patients with lung cancer: report of two cases. Microbiol Immunol. 2004;48(3):175-84.
3. Kimura A, Naka T, Nagata S, Kawase I, and Kishimoto T. SOCS-1 suppresses TNF- α -induced apoptosis through the regulation of jak activation. Intern Immunol 16:991-999, 2004

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

乳癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 野口 眞三郎 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 WT1癌抗原ペプチドを用いた乳癌の免疫療法を8例の転移再発乳癌患者に施行した。全例が再発後に2種類以上の標準的化学療法に抵抗性となっていた。その結果、1例で腫瘍縮小（Partial Response）が認められ、2例で6ヶ月以上の長期間病状安定（Long Stable Disease）が認められた。Grade3/4の治療関連有害事象は認められなかった。化学療法抵抗性の転移再発乳癌患者に対して本治療は安全性と有効性を有すると考えられる。

A. 研究目的

WT1癌抗原ペプチドを用いた乳癌の免疫療法の安全性と有効性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

腫瘍自体にWT1遺伝子の発現が認められ、かつ、HLA型がHLA-A-2402である標準治療に適應がない乳癌患者において、WT1ペプチドを投与し、その安全性をCTCAE JCOG版、抗腫瘍効果をRECIST基準に基づき判定する。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は大阪大学倫理審査委員会の承認を得て行われている。被験者の研究への参加は自由意志に基づき、被験者のプライバシーを保護すること等はプロトコールに明記されている。

C. 研究結果

Phase I study (PI)として2例、Phase I/II study (PI/II)として7例が登録された。PIでは治療関連のGrade3/4の有害事象はなく、1例で肺転移の縮小(PR)、1例で腸閉塞の改善とPSの著明改善(PS2から1へ)を認める6ヶ月以上の病状安定(Long SD)を認めた。この結果、PI/IIに移行し、7例中2例でLong SDを認めた。治療に関連するGrade3/4の有害事象はなかった。投与期間の中央値は9週で最長107週間であった。

D. 考察

WT1癌抗原ペプチドを用いた乳癌の免疫療法は安全で、種々の標準的抗癌剤療法に抵抗性の転移再発乳癌にactiveな治療法と思われるが、検討症例数が未だ少なく、さらに症例を重ね安全性、有効性（有効率）、免疫反応の状況、それから、病勢悪化までの期間、有効例と無効例のそれぞれの特徴などについて検討する必要があると考える。これらの検討が将来のPhase III studyや多剤併用療法の重要

な参考資料になると思われる。

E. 結論

WT1癌抗原ペプチドを用いた乳癌の免疫療法は安全で、種々の標準的抗癌剤療法に抵抗性の転移再発乳癌にも効果を有すると思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, 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: 101(38): 13885-90. Epub 2004.

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 松田 暉 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 末梢小型非小細胞肺癌におけるWT-1の発現と
病理学的悪性度の検討

A. 研究目的

腫瘍径2cm以下の末梢小型非小細胞肺癌の中で臨床病理学的に悪性度の高い症例におけるWT-1の発現の程度を調べることを目的とする。

B. 研究方法

腫瘍径2cm以下の末梢小型非小細胞肺癌切除例で、組織学的なリンパ節転移の有無・核分裂像と脈管侵襲・WT-1の発現を解析する。

（倫理面への配慮）

患者のプライバシーに十分配慮し個人情報の管理を厳重に行う。

C. 研究結果

今後検討予定。

D. 考察

今後検討予定。

E. 結論

今後検討予定。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

未

2. 学会発表

未

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

消化器癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 門田 守人 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:消化器癌症例 9 例に対して WT-1 ペプチドを投与した。うち、7 例は投与を完了し、2 例は投与中である。副作用は Gradel の投与部発赤のみであった。臨床効果としては、投与終了した 7 例は PD であった。

A. 研究目的

消化器癌症例に対する WT-1 ペプチド投与の安全性を見る。同時に臨床効果を見る。

B. 研究方法

ペプチド 3mg をモンタナイドアジュバントとともに、2 週間ごとに 1 回、計 6 回皮内注射する。

(倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントを取得後、投与した。

C. 研究結果

重篤な有害事象はまったくなかった。臨床効果は、投与を完了した 7 例においては PD であった。

D. 考察

WT1 ペプチドの投与は安全であると思われる。

E. 結論

WT1 ペプチドの投与は安全であると思われる。有効性に関しては、消化器系固形がんに対しては、確立したものではないと思われた。

F. 健康危険情報

投与部の発赤は、予想範囲内である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分研究報告書

婦人科癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 村田 雄二 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 婦人科癌は放射線療法・化学療法の奏効率の高い癌が多い。しかし、すべての治療にいずれ抵抗性を示すものも存在する。今回、我々は、従来の治療法に抵抗性の婦人科癌患者6例に対し、WT-1を用いたペプチド免疫療法を試みた。

A. 研究目的

従来より確立された放射線療法・化学療法に抵抗性を示すに至った婦人科悪性腫瘍担癌患者に対するWT-1ペプチド免疫療法の安全性を確認する。

B. 研究方法

従来より確立している標準的治療法に反応しない婦人科悪性腫瘍患者で、PS=0または1である患者に対し、「WT-1癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法」研究班により定められたプロトコルに従い、WT-1ペプチドを投与した。治療効果判定を投与開始後4週、8週、12週の時点で行った。また、その安全性を所定のプロトコルに従って検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学倫理委員会により承認されている。また、患者へのインフォームド・コンセントは婦人科医師の同席の下、本学癌ワクチン療法学所属医師が得ている。

C. 研究結果

現在までに6症例がエントリーされ、所定のWT-1ペプチドが投与できた症例は2例、1例は、PDのため、1例はPS悪化のため、中止。2例が現在進行中である。プロトコルに定められた評価法に従い、臨床毒性を検討したが、WT-1ペプチドによる臨床的副作用は注射部位の皮疹をのぞいて出現していない。また、皮疹も潰瘍形成など重篤な事例はなかった。

D. 考察

所定の12回投与ができた2例はPD、およびもう1例はPDにて治療中止となった。現

在までのところ、抗腫瘍効果の見られた例は存在しないが副作用はなく、安全性が高い治療法である。また、治療による患者のQOL悪化もなく、免疫療法の特性を十分に有した治療法であると考えられる。

E. 結論

WT-1ペプチド免疫療法は標準的治療法がもはや存在しない段階の婦人科悪性腫瘍患者に対しても安全性が高くQOLを損なわない治療法である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

泌尿器癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 奥山 明彦 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 泌尿器科領域におけるWT1ワクチン療法の有効性を、成人型ウィルムズ腫瘍の再発症例において検討した。両側の肺に転移を認めた本症例において2回目のWT1ワクチン投与開始した頃に胸部単純レントゲン撮影上、肺の転移巣は不変なるものの、供水の量がかなり減少したように思われた。

A. 研究目的

泌尿器科領域におけるWT1ワクチン療法の有効性に関する研究

B. 研究方法

46歳の男性に対して行われたWT1ワクチン療法の有効性をRECISTに基づいて検討する。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

投与開始後まもなく、貯留していた供水の量が減ったように思われた。しかし、その後は病状が進行し、癌死された。

D. 考察

成人型ウィルムズ腫瘍においては本治療法は目立って、有効とは行き小間腺でした。さらに症例を重ねて検討したい。

E. 結論

成人型ウィルムズ腫瘍においては本治療法は目立って、有効とは行き小間腺でした。

F. 健康危険情報

本ワクチンを開始することで特に患者には有害事象は起こっていない。

G. 研究発表

1. 論文発表
論文化せず

2. 学会発表
発表せず

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

骨・軟部腫瘍に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 骨・軟部悪性腫瘍に対するWT1癌抗原ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の応用

A. 研究目的

骨・軟部悪性腫瘍（肉腫）に対するWT1遺伝子産物を分子標的とした腫瘍特異的免疫療法の有用性を検討すること。

B. 研究方法

我々は、種々の骨・軟部悪性腫瘍において正常軟部組織に比しWT1遺伝子の過剰発現を高率に認める（36例中27例（75%））ことを明らかにし、免疫組織染色でも腫瘍細胞にWT1蛋白の発現がみられることを確認した。さらに、WT1が正常組織では生殖器、腎、造血前駆細胞および中皮組織など限局性にしか発現していないことから、WT1遺伝子産物を分子標的とした腫瘍特異的免疫療法の可能性が示唆される。平成16年1月より、「WT1ペプチドを用いた悪性固形腫瘍に対する免疫療法の第I/II相臨床試験」（骨・軟部肉腫を含む）が本学医学倫理委員会の承認を経て本研究班長の杉山らにより開始された。本臨床試験を通じて、骨・軟部悪性腫瘍に対する新規治療戦略である腫瘍特異的免疫療法の有用性につき評価・検討を行った。

（倫理面への配慮）

各患者に本臨床試験の概要につき十分説明し文書による同意を得た上で、参加してもらっている。また臨床試験実施の際には、その安全性に十分配慮の上遂行している。

C. 研究結果

現在まで、骨・軟部悪性腫瘍症例の本臨床試験へのエントリーは6例である。軟部肉腫が4例（PNET2例、MFH1例、線維肉腫1例）、骨腫瘍が2例（淡明細胞軟骨肉腫1例、間葉性軟骨肉腫1例）で、比較的進行例が多く、臨床的に明らかにWT1ペプチド療法の有効性を示した症例は未だ認めていない。安全性については、皮内投与局所の発赤・腫脹以外、本ワクチン

療法に伴う重篤な副作用は見られなかった。

D. 考察

高悪性度骨・軟部腫瘍は肺を中心に遠隔転移を来し易く、予後改善のためには遠隔転移の制御が不可欠である。そこで今回我々は、骨・軟部悪性腫瘍を含む種々の悪性腫瘍に共通して高率に過剰発現しているWT1遺伝子産物を標的とした、WT1ペプチド腫瘍ワクチン療法の臨床試験を開始した。骨・軟部悪性腫瘍においては臨床的に有効な症例は未だ認められないが、脳腫瘍や乳癌の一部で有効と思われる症例が見られることから、今後さらに症例を増やし（30例を予定）、骨・軟部悪性腫瘍においても有効例を探索・評価することにより、腫瘍特異的免疫療法の確立を目指したい。

E. 結論

1) 骨・軟部悪性腫瘍に対するWT1癌抗原ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の第II相臨床試験を開始した。

2) 現在まで6例の骨・軟部悪性腫瘍症例がエントリーされ、臨床的に有効と判断された症例は未だないが、安全性に関しては、皮内投与局所の発赤・腫脹以外はとくに見られていない。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分担研究報告書

悪性脳腫瘍に対するWT-1免疫療法に関する研究

分担研究者 吉峰 俊樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授

比較すると、再発確定日からの生存日数は延長しているようにみえる。ただ、症例数が少ないため、統計学的有意差はまだでていないが、今後の検討を要する。

E. 結論

WT-1ペプチド免疫療法により一過性にでも腫瘍の縮小または進行の遅延を認める例が67%の症例に認められた。WT-1ペプチド投与は、膠芽腫の生物学的特性に対して何らかの影響をおよぼしており、膠芽腫に対する治療としては非常に期待の持てる治療と考えられた。

F. 健康危険情報

WT1ペプチド投与した局所の皮膚の発赤・硬結、掻痒感が認められた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Oji Y, Suzuki T, Nakano Y, Maruno M, Nakatsuka S, Jomgeow T, Abeno S, Tatsumi N, Yokota A, Aoyagi S, Nakazawa T, Ito K, Kanato K, Shirakata T, Nishida S, Hosen N, Kawakami M, Tsuboi A, Oka Y, Aozasa K, Yoshimine T, Sugiyama H: Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in primary astrocytic tumors. *Cancer Sci* 95: 822-827, 2004

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1 吉峰俊樹、丸野元彦、泉本修一、橋本直哉、藤本康倫、鈴木 強、和田晃一、香川尚己、羽柴哲夫、川上 学、尾路祐介、坪井昭博、岡 芳弘、杉山治夫：WT1遺伝子産物を標的とした悪性脳腫瘍の新しい免疫療法 第63回日本脳神経外科学会総会 2004/10/7 名古屋

2 和田晃一、丸野元彦、羽柴哲夫、香川尚己、鈴木 強、橋本直哉、泉本修一、川上 学、岡芳弘、坪井昭博、尾路祐介、杉山治夫、吉峰俊樹：再発グリオーマにおけるWilms tumor-1 遺伝子(WT1)産物発現の検討 第5回日本分子脳神経外科学会 2004/9/3-4 東京

3 和田晃一、丸野元彦、羽柴哲夫、香川尚己、鈴木 強、藤本康倫、橋本直哉、泉本修一、川上 学、岡 芳弘、坪井昭博、尾路祐介、杉山治夫、吉峰俊樹：再発グリオーマにおけるWilms tumor 1遺伝子(WT1)産物発現の検討 第63回 日本脳神経外科学会総会 2004/10/6-8 名古屋

4 和田晃一、丸野元彦、羽柴哲夫、香川尚己、鈴木 強、橋本直哉、泉本修一、尾路祐介、杉山治夫、吉峰俊樹：グリオーマ再発時のWilms tumor 1遺伝子産物発現の推移 第60回 近畿脳腫瘍研究会 2004/11 豊中(大阪)

5 和田晃一、丸野元彦、羽柴哲夫、香川尚己、鈴木 強、藤本康倫、橋本直哉、泉本修一、川上 学、岡芳弘、坪井昭博、尾路祐介、杉山治夫、吉峰俊樹：再発グリオーマにおけるWilms tumor 1遺伝子産物発現の検討 第22回 日本脳腫瘍学会 2004/11 松島(宮城)

6 羽柴哲夫、丸野元彦、香川尚己、和田晃一、鈴木 強、藤本康倫、橋本直哉、泉本修一、吉峰俊樹：脳腫瘍におけるWT1蛋白発現の免疫組織学的検討 第63回 日本脳神経外科学会総会 2004/10/6-8 名古屋

7 羽柴哲夫、丸野元彦、和田晃一、鈴木 強、香川尚己、橋本直哉、泉本修一、吉峰俊樹：脳腫瘍におけるWT1蛋白の発現様式 第22回 日本脳腫瘍学会 2004/11 松島(宮城)

8 香川尚己、丸野元彦、羽柴哲夫、和田晃一、鈴木 強、藤本康倫、橋本直哉、泉本修一、吉峰俊樹、川上 学、尾路祐介、坪井昭博、岡 芳弘、杉山治夫：胎生及び成熟マウス脳・脊髄におけるWilms' tumor遺伝子(WT1)蛋白の発現 第63回 日本脳神経外科学会 2004/10/6-8 名古屋

表1 WT-1免疫療法施行膠芽腫例一覧(平成17年3月19日現在)

Case	年齢	性別	生死	治療状況	12週後評価	投与回数	再発から生存日数	投与開始日	開始から生存日数	投与中止日
1	63	M	死	終了	SD	28	406	4-15-04	253	11-11-04
2	33	M	死	終了	PR	23	322	4-27-04	227	10-5-04
3	45	M	死	終了	PD	18	256	4-29-04	228	9-2-04
4	29	F	死	終了	SD	23	216	5-25-04	211	10-26-04
5	69	M	死	終了	PD	12	358	6-10-04	257	8-26-04
6	69	M	生	終了	SD	23	(238)	7-27-04	(226)	2-4-05
7	42	M	生	投与中	未	10	(113)	1-7-05	(62)	未
8	46	F	生	投与中	未	6	(190)	2-4-05	(34)	未

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

眼科領域腫瘍に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 田野 保雄 大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨 網膜芽腫などの眼科領域の腫瘍に対してWT1免疫療法の有効性を評価する。しかし、現時点では、適格症例がないため、まだ実施されていない。

A. 研究目的

網膜芽腫などの眼科領域の腫瘍に対するWT1免疫療法の有効性を明らかにすること。

E. 結論

B. 研究方法

改変型WT1ペプチド3.0mg/bodyを毎週、計12回、皮内投与する。

F. 健康危険情報

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

適格症例がないためまだ実施されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

D. 考察

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

咽頭喉頭癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 久保 武 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 咽頭喉頭癌の腫瘍に対してWT1免疫療法の有効性を評価する。しかし、現時点では、適格症例がないため、まだ実施されていない。

A. 研究目的

咽頭喉頭癌の腫瘍に対するWT1免疫療法の有効性を明らかにすること。

E. 結論

B. 研究方法

改変型WT1ペプチド3.0mg/bodyを毎週、計12回、皮内投与する。

F. 健康危険情報

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

適格症例がないためまだ実施されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

D. 考察

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

神経芽細胞腫に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 福澤 正洋 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 神経芽細胞腫に対してWT1免疫療法の有効性を評価する。しかし、現時点では、適格症例がないため、まだ実施されていない。

A. 研究目的

神経芽細胞腫に対するWT1免疫療法の有効性を明らかにすること。

E. 結論

B. 研究方法

改変型WT1ペプチド3.0mg/bodyを毎週、計12回、皮内投与する。

F. 健康危険情報

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

適格症例がないためまだ実施されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

D. 考察

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分研究報告書

画像診断による免疫療法の効果判定に関する研究

分担研究者 中村 仁信 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

レススト法に基づく、腫瘍サイズ評価を行うための画像診断プロトコルを作成し、評価用画像を収集中である。

A. 研究目的

レススト法に基づく、腫瘍サイズ評価を行うための画像診断プロトコルを作成し、評価用画像を収集すること

E. 結論

レススト法に基づく、腫瘍サイズ評価を行うための画像診断プロトコルを作成し、評価用画像を収集中である。

B. 研究方法

頭頸部、胸部、腹部それぞれ別個に治療前後に5mmスライス厚の造影CTを行った。治療前の画像から、評価対象となる腫瘍を選定し、その長径和を計測する（レススト法）。計測は2名の独立した観察者が行い、再現性を観察した上、その平均値を採用した。

（倫理面への配慮）

個人を特定するID氏名は伏せてある

C. 研究結果

現在鋭意、画像収集中であり、画像収集終了後中央判定を開始する予定である。

F. 健康危険情報

特に無い

G. 研究発表

1. 論文発表

特に無し

2. 学会発表

特に無し

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

D. 考察

客観性をより担保するには、ヒトによる計測より、コンピュータによる画像解析がより良いと思われる。

また、本治療法では、効果発現時、免疫反応により腫瘍サイズの増大が一過性に生じることが予測されるので、従来用いられているレススト法はなじまない。別のバイオマーカーが必要である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他