

700500256 A

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 杉山 治夫

平成18 (2006) 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	-----	7
川瀬 一郎		
2. 乳癌に対する免疫療法に関する研究	-----	9
野口 眞三郎		
3. 肺癌に対する免疫療法に関する研究	-----	11
奥村 明之進		
4. 消化器癌に対する免疫療法に関する研究	-----	12
門田 守人		
5. 婦人科癌に対する免疫療法に関する研究	-----	13
村田 雄二		
6. 泌尿器癌に対する免疫療法に関する研究	-----	14
奥山 明彦		
7. 骨・軟部腫瘍に対する免疫療法に関する研究	-----	15
吉川 秀樹		
8. 脳腫瘍に対する免疫療法に関する研究	-----	18
吉峰 俊樹		
9. 眼科領域腫瘍に対する免疫療法に関する研究	-----	19
田野 保雄		
10. 咽頸喉頭癌に対する免疫療法に関する研究	-----	22
久保 武		
11. 皮膚癌に対する免疫療法に関する研究	-----	23
片山 一朗		
12. 神経芽細胞腫に対する免疫療法に関する研究	-----	24
福澤 正洋		
13. 画像診断による免疫療法の効果判定に関する研究	-----	25
中村 仁信		
14. PETを用いた免疫療法の効果判定に関する研究	-----	26
畑澤 順		
15. 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	-----	27
上甲 剛		
16. WT1発現の病理診断に関する研究	-----	31
青笹 克之		
17. 研究者主導型臨床試験におけるPhaseI, PhaseII研究の企画、運営、管理	---	32
坂本 純一		
18. 統計解析に関する研究	-----	33
森田 智視		
19. WT1エピトープの同定に関する研究	-----	34
安川 正貴		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	37

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)

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: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顕著であった。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。今後は癌腫毎の有効性を明らかにしたい。

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
奥村 明之進
大阪大学
助教授
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
片山 一郎
大阪大学
教授

教授
中村 仁信
大阪大学
教授
畑澤 順
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
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100人の癌患者にWT1ワクチンを投与した。内訳は、呼吸器癌11人(肺癌8人、胸腺癌1人、悪性中皮腫1人、中縦隔悪性腫瘍1人)、消化器癌19人(大腸癌11人、膵癌2人、食道癌2人、胃癌3人、小腸腺癌1人)、乳癌10人、脳腫瘍(グリオブラストーマ)24人、骨・軟部腫瘍12人(PNET2例、MFH2例、DSRCT2例、MPNST1例、線維肉腫1例、横紋筋肉腫1例、明細胞肉腫1例、淡明細胞軟骨肉腫1例、間葉性軟骨肉腫1例)、婦人科癌7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3人、卵管癌1人)、腎癌2人、甲状腺癌2人、メラノーマ1人、血液悪性疾患12人(AML8人、多発性骨髄腫4人)。第I/II相臨床試験の、第I相部分に登録された適格患者10例(乳癌2例、脳腫瘍5例、MFH1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Grade3あるいは4の毒性発現は観察されていない。Grade2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、Grade1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(JJ Clin Oncol, in press)。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8例中3例がSD、5例がPD。胸腺癌1例はSD。乳癌では10例中1例がPR、2例がlong SD、2例がSDで、5例がPDであった。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。消化器癌では臨床効果を評価できる大腸癌11例中2例がSD、SDの1例では、4.5cm大の肝転移巣の縮小が見られた。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。膵癌の進行例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17例中、2例がPR、9例がSD、残り6例はPD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4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4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、1年間にわたって、分子再発から形態学的再発への移行が抑制されている。多発性骨髄腫4例のうち、1例はMR、2例はNCで、残り1例はPDであった。免疫学的効果についてはWT1ワクチン投与前後のWT1特異的CTLの頻度を解析したところ、白血病においては、responderでは、WT1ワクチン投与後、WT1特異的CTLが増加する傾向があったが、固形癌においては、この関係が明確でなかった。WT1ペプチドの刺激に反応して、IFN γ を産生するWT1特異的CTLの頻度は、Responderでは、WT1ワクチン投与後、有意に上昇したが、Non-Responderでは、有意な上昇がなかった。CD8+CD27-CD45RA-tetramer+のeffector cellは、Responderでは、WT1ワクチン投与前にすでに、Non-responderよりも高く、またWT1ワクチンの投与後、Responderではeffector cellが有意に上昇した。

(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く、そのため完遂率は、62.8%と低かった。グリオブラストーマ患者においては、disease control rateが64.7%で、生存の延長も見られ、満足すべき効果と考えられた。本臨床試験では再発後、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。PS 0-1の一般状態のよい患者を選択することにより臨床効果を高められると考えられる。
- ②有効と無効を左右するファクターを探索することが重要である。白血病の有効症

例では、WT1 ワクチン投与前に effecotr phase の WT1 特異的 CTL の頻度が高く、しかも WT1 ワクチン投与後に有意に上昇するが、固形癌では明確でない。白血病では、WT1 特異的 CTL が腫瘍存在部位である骨髄に存在することが臨床効果を出すために重要であることがわかってきた。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 なども、今後行ないたい。

- ③ glioblastoma に対する WT1 ワクチン療法で見られた臨床効果は、本免疫療法が十分なポテンシャルをもっていることを示している。今後は、アジュバントを強力なものに変えることによって、より高い臨床効果を出せるものと考えられる。アジュバントとしては、BCG-CWS、GM-CSF は最適と考えられる。

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。第 II 相臨床試験として症例を増やし有効性を明らかにしたい。
- 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。

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. Oji Y, Yano M, Nakano Y, Abeno S, Nakatsuka S, Ikeba A, Yasuda T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Yamamoto H, Fujita S, Kanato K, Ito K, Jomgeow T, Kawakami M, Tsuboi A, Shirakata T, Nishida S, Hosen N, Oka Y, Aozasa K, Monden M, Sugiyama H. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in esophageal cancer. *Anticancer Res*, 24: 3103-3108, 2004.
2. Wu F, Oka Y, Tsuboi A, Elisseeva O. A, Nakajima H, Fujiki F, Masuda T, Murakami M, Yoshihara S, Ikegame K, Hosen N, Kawakami M, Nakagawa M, Kubota T, Soma T, Yamagami T, Tsukaguchi M, Ogawa H, Oji Y, Hamaoka T, Kawase I, Sugiyama H. Th1-biased humoral immune responses against Wilms tumor gene WT1 product in the patients with hematopoietic malignancies. *Leukemia*, 19: 268-274, 2005.
3. Tsuji T, Yasukawa M, Matsuzaki J, Ohkuri T, Chamoto K, Wakita D, Azuma T, Niiya H, Miyoshi H, Kuzushima K, Oka Y, Sugiyama H, Ikeda H, Nishimura T. Generation of human tumor-specific, HLA class I-restricted Th1 and Tc1 cells by cell engineering with tumor peptide-specific T cell receptor genes. *Blood*, 106: 470-476, 2005.
4. Kanato K, Hosen N, Yanagihara M, Nakagata N, Shirakata T, Nakazawa T, Nishida S, Tsuboi A, Kawakami M, Masuda T, Oka Y, Oji Y, Ijpenberg A, Hastie ND, Sugiyama H. The Wilms' tumor gene WT1 is a common marker of progenitor cells in fetal liver. *Biochem Biophys Res Commun.*, 326: 836-43, 2005.
5. Nishida S, Hosen N, Shirakata T, Kanato K, Yanagihara M, Nakatsuka S, Hoshida Y, Nakazawa T, Tsuboi A, Kawakami M, Oka Y, Oji Y, Aozasa K, Kawase I, Sugiyama H. AML1-ETO rapidly induces acute myeloblastic leukemia in cooperation with Wilms' tumor gene, WT1. *Blood*, in press.
6. Jomgeow, T, Oji, Y, Tsuji, N, Ikeda, Y, Ito, K, Tsuda, A, Nakazawa, T, Tatsumi, N, Sakaguchi, N, Takashima, S, Shirakawa, T, Nishida, S, Hosen, N, Kawakami, M, Tsuboi, A, Oka, Y, Itoh, K, Sugiyama, H. Wilm's tumor gene WT1 17AA(-)/KTS(-) isoform induces morphological changes and promotes cell migration and invasion in vitro. *Cancer Science*, in press.
7. Ito, K, Oji, Y, Tatsumi, N, Shimizu, S, Kanai, Y, Nakazawa, T, Asada, M, Jomgeow, T, Aoyagi, S, Nakano, Y, Tamaki, H, Sakaguchi, N, Shirakata, T, Nishida, N, Kawakami, M, Tsuboi, A, Oka, Y, Tsujimoto, Y, Sugiyama, H. Anti-apoptotic function of 17AA(+)-WT1 (Wilms' tumor gene) isoforms on the intrinsic apoptosis pathway. *Oncogene*, in press.
7. Morita S, Oka Y., Tsuboi A, Kawakami

M, Maruno M, Izumoto S, Osaki T, Taguchi T, Ueda T, Myoui A, Nishida S, Shirakata T, Ohno S, Oji Y, Aozasa K, Hatazawa J, Udaka K, Yoshikawa H, Yoshimine T, Noguchi S, Kawase I, Nakatsuka S, Sugiyama H, Sakamoto J. A Phase I/II Trial of a WT1 (Wilms' Tumor Gene) Peptide Vaccine in Patients with Solid Malignancy: Safety Assessment Based on the Phase I Data, Japanese Journal of Clinical Oncology, in press.

2. 学会発表

- 1 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 ペプチドワクチン療法学第 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
- 2 Haruo Sugiyama, Akihiro Tsuboi, Manabu Kawakami Yusuke Oji, Yoshihiro Oka: WT1(Wilms' tumor gene) peptide-based immunotherapy for myelodysplastic syndrome: 8th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes MDS 2005, 長崎, 2005 年 5 月 14 日
- 3 坪井昭博, 川上学, 西田純幸, 中島博子, 岡芳弘, 白方俊章, 大野智, 尾路祐介, 杉山治夫: WT1 ペプチドワクチン療法が奏効した多発性骨髄腫の 1 例: 第 83 回近畿血液学地方会, 大阪, 2005 年 6 月 11 日
- 4 川上学, 坪井昭博, 西田純幸, 白方俊章, 岡芳弘, 尾路祐介, 杉山治夫, 古川佳央: 少量 WT1 ペプチド療法により慢性骨髄単球性白血病 (CMML) の進行が抑制された 1 例: 第 83 回近畿血液学地方会, 大阪, 2005 年 6 月 11 日
- 5 杉山治夫: WT1 ペプチドを用いた免疫療法: 第 9 回基盤的癌免疫研究会総会, 東京, 2005 年 7 月 15 日
- 6 エリセーバ・オリガ, 長谷浩志, 坪井昭博, 岡芳弘, 杉山治夫: Increase in numbers of antigen-experienced CD45RA+CD-CCR7+WT1-specific CTLs correlate with clinical response to WT1 vaccine, : 第 9 回基盤的癌免疫研究会総会, 東京, 2005 年 7 月 15 日
- 7 川上学, 坪井昭博, 原田ゆきえ, 中島博子, 白方俊章, 大野智, 藤木文博, 李哲雨, エリセーバ・オリガ, 尾路祐介, 古川佳央, 岡芳弘, 杉山治夫: 骨髄異形成症候群 (MDS) に対する少量 WT1 ペプチド療法, 第 9 回基盤的癌免疫研究会総会, 東京, 2005 年 7 月 15 日
- 8 坪井昭博, 岡芳弘, 川上学, 西田純幸, 中島博子, エリセーバ・オリガ, 福田陽子, 安川正貴, 宇高恵子, 杉山治夫: 多発性骨髄腫を対象とした WT1 ペプチドワクチン療法, 第 9 回基盤的癌免疫研究会総会, 東京, 2005 年 7 月 15 日
- 9 尾路祐介, 土岐祐一郎, 関本貢嗣, 坪井昭博, 川上学, 西田純幸, 白方俊章, 大野智, 岡芳弘, 青笹克之, 門田守人, 杉山治夫: WT1 ペプチドを用いた消化器癌に対する免疫療法, 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005 年 9 月 14 日
- 10 エリセーバ・オリガ, 長谷浩志, 坪井昭博, 岡芳弘, 杉山治夫: WT1 ワクチンによる特異的細胞傷害性 T 細胞の解析, 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005 年 9 月 16 日
- 11 坂口直, 尾路祐介, 中塚伸一, Tanyarat Jomegeow, 青柳さやか, 津田麻子, 辻直子, 伊藤憲, 辰巳直也, 岡芳弘, 星田義彦, 青笹克之, 杉山治夫: WT1 タンパクの癌細胞における細胞質での異所性発現, 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005 年 9 月 16 日
- 12 藤木文博, 岡芳弘, 坪井昭博, 川上学, 川勝真衣, 中島博子, オリガ・エリセーバ, 原田ゆきえ, 李哲雨, 伊藤憲, 宇高恵子, 尾路祐介, 杉山治夫: WT1 特異的 CD4*ヘルパー T 細胞を誘導できる HLA-class II 拘束性ペプチドの同定, 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005 年 9 月 16 日
- 13 西田純幸, 白方俊章, 坪井昭博, 川上学, 岡芳弘, 尾路祐介, 川瀬一郎, 杉山治夫: WT1 遺伝子は癌遺伝子的作用を有し, AML1-ETO と協調して急性骨髄性白血病を高率かつ急速に発症させる, 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会 合同総会, 横浜, 2005 年 9 月 17 日
- 14 坪井昭博, 川上学, 岡芳弘, 西田純幸, 白方俊章, 大野智, 中島博子, 安川正貴, 宇高恵子, 尾路祐介, 杉山治夫: WT1 ペプチドワクチン療法により奏効した多発性骨髄腫の一例, 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血

- 液学会総会 合同総会, 横浜, 2005 年 9 月 17 日
- 15 尾路祐介, 伊藤憲, 清水重臣, 白方俊章, 西田純幸, 川上学, 坪井昭博, 岡芳弘, 辻本賀英, 杉山治夫: 17AA(+)WT1 遺伝子アイソフォームの白血病細胞における抗アポトーシス機能, 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会 合同総会, 横浜, 2005 年 9 月 17 日
 - 16 白方俊章, 西田純幸, 尾路祐介, 川上学, 坪井昭博, 岡芳弘, 川瀬一郎, 杉山治夫: マウスの正常造血における WT1 発現細胞の特性について, 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会 合同総会, 横浜, 2005 年 9 月 18 日
 - 17 Sugiyama H: WT1 (Wilms'tumor Gene) Peptide-Based Cancer Immunotherapy, 10th JAPANESE-GERMAN WORKSHOP, 2005 年 10 月 1 日
 - 18 Sumiyuki Nishida, Naoki Hosen, Toshiaki Shirakata, Akihiro Tsuboi, Manabu Kawakami, Yoshihiro Oka, Yusuke Oji, Ichiro Kawase, Haruo Sugiyama: WT1 has oncogenic functions in leukemogenesis and induces AML in cooperation with AML1-ETO, The Second International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005 年 10 月 20 日
 - 19 Naoki Hosen, Haruo Sugiyama: The Wilms' tumor gene WT1 is leukemia stem cell-specific gene, The Second International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005 年 10 月 20 日
 - 20 Yusuke Oji, Ken Ito, Tanyarat Jomgeow, Naoya Tatsumi, Yuko Kanai, Sayaka Aoyagi, Naoko Tsuji, Yoko Ikeda, Asako Tsuda, Nao Sakaguchi, Toshiaki Shirakata, Sumiyuki Nishida, Manabu Kawakami, Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Haruo Sugiyama: Inhibition of apoptosis and cytoskeletal regulation by the Wilms' tumor gene WT1, The Second International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005 年 10 月 21 日
 - 21 Fumihiko Fujiki, Yoshihiro Oka, Akihiro Tsuboi, Manabu Kawakami, Mai Kawakatsu, Hiroko Nakajima, Olga A. Elisseeva, Yukie Harada, Ken Ito, Zheyu Li, Naoya Tatsumi, Nao Sakaguchi, Tatsuya Fujioka, Tomoki Masuda, Masaki Yasukawa, Keiko Udaka, Yusuke Oji, and Haruo Sugiyama: Identification and characterization of a WT1 (Wilms' tumor gene) protein-derived HLA-DRB1*0405-restricted 16-mer helper peptide that promotes the induction and activation of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes, The Second International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005 年 10 月 21 日
 - 22 Hiroko Nakajima, Fei Wu, Olga A Elisseeva, Akihiro Tsuboi, Manabu Kawakami, Naoki Hosen, Fumihiko Fujiki, Yusuke Oji, Toshiyuki Hamaoka, Ichiro Kawase, Yoshihiro Oka, Haruo Sugiyama: Th1-biased humoral immune responses against WT1 protein in the patients with hematopoietic malignancies, The Second International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005 年 10 月 21 日
 - 23 Olga Elisseeva, Yoshihiro Oka, Akihiro Tsuboi, Hiroshi Hase, Hiroko Nakajima, Yukie Harada, Manabu Kawakami, Fumihiko Fujiki, Sumiyuki Nishida, Toshiaki Shirakata, Satoshi Oono, Ichiro Kawase, Yusuke Oji and Haruo Sugiyama: WT1 specific CTLs in WT1 peptide vaccine-treated patients, The Second International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005 年 10 月 22 日
 - 25 Manabu Kawakami, Yoshihiro Oka, Akihiro Tsuboi, Hiroko Nakajima, Olga A. Elisseeva, Hiroshi Hase, Yukie Harada, Fumihiko Fujiki, Zheyu LI, Tatsumi, Sumiyuki Nishida, Satoshi Ohno, Toshiaki Shirakata, Ichiro Kawase, Yusuke Oji, Haruo Sugiyama: WT1-peptide vaccination for acute myeloid leukemia, The Second International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005 年 10 月 22 日
 - 26 Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Manabu Kawakami, Hiroko Nakajima, Yoko Fukuda, Olga A. Elisseeva, Satoshi Yoshihara, Atsushi Ogata, Sumiyuki Nishida, Toshiaki Shirakata, Satoshi

Ohno, Masaki Yasukawa, Yusuke Oji,
Ichiro Kawase, Haruo Sugiyama:
WT1 peptide-based immunotherapy for
patients with multiple myeloma, The
Second International Conference on
WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, 2005
年 10 月 22 日

- 27 尾路祐介, 中塚伸一, 坂口直, 辻直子,
Tanyarat Jongeow, 北村 弥生, 青柳さ
やか, 津田麻子, 伊藤憲, 辰巳直哉,
池田容子, 岡芳弘, 星田義彦, 青笹克
之, 杉山治夫: WT1 タンパクのがん細胞
における細胞質での異所性発現, 第
52 回日本臨床検査医学会総会, 福岡,
2005 年 11 月 19 日
- 28 坪井昭博, 岡芳弘, 杉山治夫: 多発性
骨髄腫を対象とした WT1 ワクチン療法,
第 18 回日本バイオセラピー学会学術集
会総会, 山口, 2005 年 12 月 1 日
- 29 藤木文博, 岡芳弘, 坪井昭博, 川勝真
衣, 川上学, 中島博子, Elisseeva Olga
A., 伊藤憲, 李哲雨, 安川正貴, 宇高
恵子, 尾路祐介, 杉山治夫: WT1 特異
的 CD4+ヘルパーT 細胞を HLA-class
II 拘束性に誘導できる WT1 ペプチドの
同定とその有用性の検討, 2005 日本
免疫学会総会・学術集会, 横浜, 2005
年 12 月 14 日

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 川瀬 一郎 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:WT1 ワクチン治療は胸部悪性腫瘍に対して安全に投与でき、標準治療のない症例においても有用である可能性が示された。腫瘍の増大を抑制する可能性が示唆された。ワクチン治療効果の判定には、CT による判定だけではなく PET 検査を併用することによってさらに詳細な解析が可能になる可能性が示された。

A. 研究目的

WT1 遺伝子ワクチン療法の臨床第 I, II 相試験における呼吸器悪性腫瘍の安全性と毒性、臨床効果について検討した。

B. 研究方法

HLA が A2402 でかつ癌細胞に WT1 蛋白の発現を認めた 10 例(肺癌 8 例、胸腺癌 1 例悪性中皮腫 1 例)に対して WT1 ワクチンの投与を行い、その安全性および効果解析した。

(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

WT1 ワクチンの投与を行った 10 例のうち 3 例(肺癌 2 例、胸腺癌 1 例)において腫瘍の増大が抑制された。このうち 2 例にワクチン治療を継続することにより、それぞれ計 6 ヶ月、11 ヶ月間腫瘍増大を抑制できた。また、これらの 3 例のうち 2 症例において腫瘍マーカーが低下した。ワクチンの投与を行った 10 例のすべてにおいて副作用を認めなかった。

D. 考察

胸部悪性腫瘍に対して WT1 ワクチンは安全に投与を行えることが明らかになった。さらに標準的治療のない 10 例のうち 3 例において腫瘍の進行が抑制されたことから WT1 ワクチンの胸部悪性腫瘍に対する有用性が示唆された。

現在治療効果の判定は CT による RECIST 基準によって行われている。今回 WT1 ワクチンの投与を行った胸腺腫瘍の症例において、経過中に胸部 CT, FDG-PET, メチオニン PET を施行した。ワクチン治療前の胸部 CT では腫瘍の存在を確認できない部位(左前縦隔と気管分岐部直下)に取り込みを 2 カ所認めた。治療開始 9 ヶ月後に再撮影画像では、胸部 CT では、変化を認め無かった。一方、メチオニン PET では取り込みが減弱していた。また、同症例の FDG とメチオニン PET をほぼ同時期に撮影し、比較した。FDGPET においては、取り込みはやや軽減したにすぎなかったが、メチオニン PET においては、取り込みが消失した。したがって、PET 検査によるワクチンの治療効果判定の方が従来の CT 検査による判定に比較して有用である可能性が示された。

E. 結論

WT1 ワクチンは胸部悪性腫瘍に対して安全に投与を行えること、さらに有効な治療法になる可能性が明らかになった。さらに WT1 ワクチン治療効果の判定には、PET 検査が有用である可能性が示唆された。

- | | |
|--|-------------------------|
| <p>F. 健康危険情報
重篤な副作用はみられなかった。</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> |
| <p>G. 研究発表
1. 論文発表</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nishida S, Hosen N, Shirakata T, Kanato K, Yanagihara M, Nakatsuka SI, Hoshida Y, Nakazawa T, Harada Y, Tatsumi N, Tsuboi A, Kawakami M, Oka Y, Oji Y, Aozasa K, <u>Kawase I</u>, Sugiyama H. AML1-ETO rapidly induces acute myeloblastic leukemia in cooperation with Wilms' tumor gene, WT1. <i>Blood</i>. 2005 in press. 2. Nakatsuka SI, Oji Y, Horiuchi T, Kanda T, Kitagawa M, Takeuchi T, Kawano K, Kuwae Y, Yamauchi A, Okumura M, Kitamura Y, Oka Y, <u>Kawase I</u>, Sugiyama H, Aozasa K. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. <i>Mod Pathol</i>. 2006 in press. 3. Wu F, Oka Y, Thuboi A, Elisseeva OA, Ogata K, Nakajima H, Fujiki F, Masuda T, Murakami M, Yoshihara S, Ikegame K, Hosen N, Kawakami M, Nakagawa M, Kubota T, Soma T, Yamagami T, Tsukaguchi M, Ogawa H, Oji Y, Hamaoka T, <u>Kawase I</u>, and Sugiyama H. Thi-biased humoral immune responses against Wilms tumor gene WT1 product in the patients with hematopoietic malignancies. <i>Leukemia</i> 19:268-274, 2005 4. Ikegame K, Kawakami M, Yamagami T, Maeda H, Onishi K, Taniguchi Y, Fujioka T, Masuda T, <u>Kawase I</u>, and Ogawa H. HLA-haploidentical nonmyeloablative stem cell transplantation: induction to tolerance without passing through mixed chimaerism. <i>Clin Lab Haem</i> 27:139-141, 2005 | <p>3. その他
なし</p> |
| <p>H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし</p> | |

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

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:これまでに WT1 癌抗原ペプチドによる乳癌の免疫療法を転移再発乳癌 10 例と再発甲状腺未分化癌 2 例に施行した。全例が再発後の化学療法に抵抗性であった。結果:乳癌では 1 例で Partial Response、2 例で 6 ヶ月以上の Long Stable Disease (LSD) が認められ、奏効率は 10% (1/10)、Clinical Benefit Rate (CBR) は 30% (3/10) であった。2 例は Stable Disease (SD)、5 例は Progressive Disease (PD) であった。甲状腺未分化癌では、治療中の 1 例を除き、1 例で 17 週間の SD と Performance Status (PS) の著明な改善が認められた。全例に Grade3/4 の治療関連有害事象を認めなかった。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。また、再発甲状腺未分化癌に対しても治療の活性を有する可能性が示唆された。

A. 研究目的

WT1 癌抗原ペプチドを用いた乳癌と甲状腺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応がない乳癌あるいは甲状腺癌患者において、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 10 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、乳癌の 1 例で肺転移の縮小 (PR)、乳癌の 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、再発乳癌 10 例中 2 例で Long SD を認めた。2 例の甲

状腺未分化癌が登録され、治療中の 1 例を除く 1 例で頸部腫瘍の軽度縮小、17 週間の SD、PS の著しい改善 (PS=2 が 0 に低下し、入院から外来治療に変化)を認めた。治療に関連する Grade3/4 の有害事象は認めなかった。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、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。甲状腺未分化癌では、本剤の投与経験が始まったばかりではあるが、従来の治療ではきわめて難治性の癌腫であることを考慮すると 17 週間の病状安定が得られたことは、継続して今後検討する必要があると思われる。

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。甲状腺未分化癌における臨床的有用性が存在する可能性を認めた。

F. 健康危険情報
特になし。

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

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

肺癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 奥村明之進 大阪大学大学院医学系研究科 助教授

研究要旨:腫瘍径 2cm 以下の末梢小型非小細胞肺癌の 32%に免疫組織化学による解析にて WT-1 蛋白の発現を認めた。

A. 研究目的

近年の画像診断の発達により従来の方法では見逃されていた腫瘍径 2cm 以下の末梢小型非小細胞肺癌が発見されるようになってきた。これらの患者群が WT-1 を標的とした免疫療法の対象になりうるかを明らかにするためにこれらの症例における WT-1 の発現程度を解析する。

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抗 WT-1 抗体(6F-H2)を用いて免疫染色を行いその蛋白発現を解析する。これらの結果と、組織型、リンパ節転移の有無、および CT 所見におけるスリガラス陰影との相関を調べる。

1.

(倫理面への配慮)

患者プライバシーに十分配慮し、個人情報管理を厳格に行う。

C. 研究結果

全体の WT-1 陽性率は 32%。WT-1 陽性率:リンパ節非転移例で 15%、転移例で 2% ($p < 0.05$); 腺癌で 37%、非腺癌で 0% ($p < 0.01$); GGO 病変 39%、Solid 病変 36% (NS)。であった。

D. 考察

末梢小型非小細胞肺癌における WT-1 発現は、リンパ節転移が少なく悪性度が

低い症例に多く見られる可能性がある。ただし、組織型による偏りもあり、さらに多数例で長期予後含めた検討を要する。

E. 結論

腫瘍径 2cm 以下の末梢小型非小細胞肺癌の 32%に WT-1 発現を認めた。その発現は、リンパ節転移陰性例・組織型で腺癌例に多かった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakatsuka SI, Oji Y, Horiuchi T, Kanda T, Kitagawa M, Takeuchi T, Kawano K, Kuwae Y, Yamauchi A, Okumura M, Kitamura Y, Oka Y, Kawase I, Sugiyama H, Aozasa K. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. *Mod Pathol*. 2006 in press.

2. 学会発表

未

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

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

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:17年度は消化器癌症例4例(胆嚢癌1例、大腸癌1例、胃癌2例)に対してWT-1ペプチドを投与した。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、大腸癌の1例でSDであり、残り3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、1週間ごとに1回、計12回皮下注射する。

(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

重篤な有害事象はまったくなかった。臨床効果は、大腸癌の1例でSDであり、残り3例はPDであった。

D. 考察

消化器癌症例に対する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、更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

WT1ワクチン投与部に発赤を認めた

が、これ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
(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

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:WT-1 ペプチドワクチンの婦人科悪性腫瘍(子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、卵管癌、子宮肉腫など)に対する有効性の検討

A. 研究目的

WT-1 ペプチドワクチンの婦人科悪性腫瘍に対する有効性の検討

2. 学会発表

なし

B. 研究方法

再発し、標準的治療法をすべて終了した予後不良患者で、測定可能病変を持つものにプロトコルに従い WT-1 ペプチドワクチンを投与した。

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

(倫理面への配慮)

自由意志に基づいて、統一されたインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

2004～5年度に婦人科悪性腫瘍患者合計7例に投与し、全例 PD であった。

D. 考察

全例有意な副作用は見られず、本治療法の安全性が確認できた。

E. 結論

WT-1 ペプチドワクチンは、婦人科悪性腫瘍患者の再発に対し、安全性は高い。有効性の検討が今後必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

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、進行性腎癌 2 症例において検討した。70 歳男性の1例では進行速度の低下を認めた。もう1例の53歳男性ではSDを認めた。

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を検討する。

B. 研究方法

進行性腎癌患者2例(70歳および53歳男性)に対して WT1 ペプチドを投与し、その効果を RECIST に基づいて検討した。

(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

【症例1(70歳男性)】WT1 ワクチンの投与により、腫瘍の進行速度の低下を認めた。

【症例2(53歳男性)】WT1 ワクチンの投与により、腫瘍の進行が抑制され Stable disease を認めた。

D. 考察

2例ともかなり進行した症例であったがWT1 ワクチンの投与により腫瘍の進展が抑制されたことより、WT1 ワクチンの投与が腎癌に対して有用な治療法となる可能性が示された。

E. 結論

WT1 ワクチンの投与が腎癌に対して有用な治療法となる可能性が示された。

F. 健康危険情報

片腎症例(症例2)に対するWT1 ワクチンの投与後、尿蛋白が陽性となった。これに対してはWT1 ワクチン投与の休止、NSAIDの投与中止、高カルシウム血症の治療を行なった結果尿蛋白は陰性化し、WT1 ワクチン再開後も尿蛋白は見られなかったため、WT ワクチン投与と尿蛋白出現との因果関係は否定的である。

G. 研究発表

1. 論文発表
未発表

2. 学会発表
未発表

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

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

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. 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、今年度も継続施行した。本臨床試験を通じて、これまで難治性の疾患であった骨・軟部悪性腫瘍に対する新規の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. 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 12 例である。組織診断別の内訳は、軟部肉腫が 10 例(PNET2 例、MFH2 例、DSRCT2 例、MPNST1 例、線維肉腫 1 例、横紋筋肉

腫 1 例、明細胞肉腫 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、効果判定は SD2 例、PD8 例、中止 2 例であった。比較的進行例が多く、臨床的に WT1 ペプチド療法の有効性を明らかに示した症例は未だ認めていないが、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・軟部腫瘍の治療成績は、外科的手術療法に加え、化学療法と放射線療法併用による集学的治療の進歩により改善してきたが、肺を中心に遠隔転移を来し易く、未だ十分に予後良好な疾患とは言い難い。今後さらなる予後改善のためには、遠隔転移の制御が不可欠の課題である。そこで従来 of 全身化学療法他、遠隔転移の制御を目的とした腫瘍特異的免疫療法は有効な治療手段となる可能性があると考えられる。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、脳腫瘍や白血病・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 ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の第 II 相臨床試験を継続施行した。

2) 現在まで、12 例の骨・軟部悪性腫瘍症例がエントリーされ、SD2 例、PD8 例、中止 2 例であった。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なかった。

F. 健康危険情報

大阪大学において、WT1 癌抗原ペプチドを用いた白血病・肺がん・乳がんに対する腫瘍特異的免疫療法の第 I 相臨床試験が実施され、副作用等を含めた臨床データが集積されたが、WT1 ペプチド投与に伴う重篤な副作用はとくに認められなかった。さらに今回の第 II 相臨床試験においても、現時点で重篤な副作用は認められていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hamada, K., Ueda, T., Higuchi, I., Inoue, A., Tamai, N., Myoi, A., Tomita, Y., Aozasa, K., Yoshikawa, H., Hatazawa J.: Peripheral nerve schwannoma: two cases exhibiting increased FDG uptake in early and delayed PET imaging. *Skeletal Radiology*, 34:52-57, 2005.
2. Hamada, K., Myoui, A., Ueda, T., Higuchi, I., Inoue, A., Tamai, N., Yoshikawa, H., Hatazawa, J.: FDG-PET imaging for chronic expanding hematoma in pelvis with massive bone destruction. *Skeletal Radiology*, 34:807-811, 2005.
3. Hashimoto, N., Ueda, T., Joyama, S., Araki, N., Beppu, Y., Tatezaki, S., Matsumoto, S., Nakanishi, K., Tomita, Y., Yoshikawa, H.: Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma: an imaging review of ten new patients. *Skeletal Radiology*, 34:785-792, 2005.
4. Hoshi, M., Araki, N., Naka, N., Koizumi, M., Hashimoto, N., Onishi, M., Sugiyasu, K., Kimura, N., Mori, S., Nishiyama, K., Yoshikawa, H.: Bone metastasis of intracranial meningeal hemangiopericytoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 10:208-213, 2005.
5. Hosono, N., Ueda, T., Tamura, D., Aoki, Y., Yoshikawa, H.: Prognostic relevance of clinical symptoms in patients with spinal metastases. *Clinical*

Orthopaedics and Related Research, 436:196-201, 2005.

6. Naka, N., Joyama, S., Tsukamoto, Y., Yoshioka, K., Hashimoto, N., Ujiye, T., Hayashi, T., Kawase, M., Mano, M., Ishiguro, S., Myoui, A., Ueda, T., Yoshikawa, H., Araki, N., Itoh, K.: Quantification of SSX mRNA expression in human bone and soft tissue tumors using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *Journal of Molecular Diagnosis*, 7:187-197, 2005.

7. 吉川秀樹: 原発性良性骨腫瘍、整形外科学・外傷学、文光堂、p. 451-460, 2005.

8. 吉川秀樹: 骨腫瘍と鑑別を要する疾患、骨軟部腫瘍外科の要点と盲点、文光堂、p. 30-35, 2005.

9. 吉川秀樹: 骨・軟部腫瘍外科の変遷、骨・軟部腫瘍、NEW MOOK18 巻、金原出版、p. 1-7, 2005.

10. 名井陽、上田孝文、吉川秀樹: 良性骨腫瘍に対する人工骨移植、骨・軟部腫瘍、NEW MOOK18 巻、金原出版、p. 81-90, 2005.

11. 荒木信人、吉川秀樹、内田淳正: 術中体外放射線照射自家骨移植による患肢温存手術、骨・軟部腫瘍、NEW MOOK18 巻、金原出版、p. 108-117, 2005.

12. 上田孝文、岡芳弘、尾路祐介、坪井昭博、川上学、外堀司、角永茂樹、名井陽、吉川秀樹、杉山治夫: 骨軟部悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法、関節外科、24:1105-1110, 2005.

13. 吉川秀樹: 癌骨転移治療の update、リウマチ病セミナー、XVI:247-253, 2005.

2. 学会発表

1. 濱田健一郎、上田孝文、名井陽、樋口一郎、富田裕彦、畑澤順、吉川秀樹: FDG-PET による悪性骨・軟部腫瘍の化学療法効果判定

2. 上田孝文、吉川秀樹、大塚隆信: 骨・軟部悪性腫瘍に対する術前化学療法効果判定の有用性と限界—日整会骨・軟部腫瘍委員会多施設共同研究—

3. 久田原郁夫、上田孝文、名井陽、荒木信人、倉都滋之、青木康彰、吉川秀樹: 四肢発生骨肉腫の長期治療成績

4. 名井陽、菅野伸彦、小山毅、山梨亘、玉井宣行、上田孝文、越智隆弘、吉川

秀樹:ナビゲーションを利用した骨盤類
骨骨腫の低侵襲切除術の試み

5. 竹中聡、中紀文、荒木信人、橋本伸
之、久田原郁夫、青木康彰、松峰昭彦、
中山富貴、家口尚、馬場一郎、名井陽、
上田孝文、戸口田淳也、内田淳正、吉
川秀樹:SYT-SSX Fusion Type は滑膜
肉腫患者の予後と相関するか?—関西
骨軟部腫瘍研究会多施設共同研究結
果—

6. 中紀文、荒木信人、橋本伸之、上田
孝文、吉川秀樹、伊藤和幸:SYT-SSX
の SSX 部分は滑膜肉腫細胞株の造腫
瘍能を抑制する

7. 外堀司、吉岡潔子、上田孝文、名井
陽、吉川秀樹、伊藤和幸:マウス骨肉腫
細胞における BMP Signaling の機能解
析

8. 橋本伸之、外堀司、中紀文、伊藤和
幸、荒木信人、吉川秀樹:Zoledronic
AcidによるDoxorubicin抗腫瘍効果の増
強作用—Dunn 骨肉腫細胞を用いて—

9. 大坪英則、中田研、片貝大輔、藤江
裕道、中村憲正、吉川秀樹:Scaffold を
用いてヒト滑膜由来幹細胞より作製した
三次元培養組織における力学的特性の
検討

10. 名井陽、岸田友紀、浅井達哉、富田
裕彦、青笹克之、吉川秀樹:骨肉腫高
肺転移株 LM8 の肺転移能を規
定する分子機構—VCP/NF κ B 経路

11. 岸田友紀、名井陽、吉川秀樹:骨肉
腫肺転移における NF κ B の役割と天然
NF κ B 抑制剤による抗転移療法の可能
性

12. 海渡貴司、小島秀人、名井陽、上田
孝文、吉川秀樹:Ewing 肉腫に対する
TK-HSV/GCVによる新規遺伝子
治療

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

特になし

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

脳腫瘍に対する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

研究要旨:再発、難治性悪性グリオーマにWT1免疫療法を行った結果、disease control rateは64.7%に達し、glioblastomaの再発時点からの生存期間中央値はコントロール群の214日に対して治療群で322日と有意に延長した。よってWT1ペプチドを用いたワクチン療法の有効性が明らかになった。

A. 研究目的

再発あるいは難治性悪性グリオーマを対象としてWT1ペプチドを用いた免疫療法の有効性を評価する。

B. 研究方法

HLA-A-2402 陽性で、腫瘍細胞にWT1発現が確認され、Performance Statusが2以下の患者を対象に、3mgのWT1ペプチドを毎週計12回皮下注射し、その治療効果を開始12週後に判定した。

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会承認

C. 研究結果

24例が登録され、うち17例が終了した。悪性グリオーマ全体でdisease control rateは64.7%となり、glioblastomaのみでの生存期間中央値は322日と延長した。有害事象はGrade 2以下の局所発赤と腫脹のみであった。

D. 考察

WT1を標的とした癌免疫療法は安全かつ有用であると考えられた。

E. 結論

再発悪性グリオーマの進行を制御できた症例が多く存在し、WT1ワクチン療法の可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第64回日本脳神経外科学会総会
第23回日本脳腫瘍学会

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