

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

皮膚癌に対する免疫療法

分担研究者 片山 一郎 大阪大学大学院医学研究科 教授

研究要旨:WT-1 ペプチドを用いた皮膚悪性黒色腫の有効性を検討するため第Ⅱ相臨床試験に参加したが、平成18年度は適応基準を満たす症例がなかった。

A. 研究目的

皮膚悪性黒色腫にWT1ワクチンが有効であるか第Ⅱ相臨床試験を行う。

み重ね、その臨床効果を解析する必要がある。

B. 研究方法

「WT1 ペプチドを用いた悪性固形腫瘍瘍に対する免疫療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験実施計画書」にもとづいて行った。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は大阪大学医学倫理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思に基づき、被験者のプライバシーを保護することはプロトコールに明記されている。

E. 結論

皮膚悪性黒色腫に対してWT1 ペプチドワクチンを投与する体制を整えることができた。今後症例を積み重ね、その臨床効果を解析する必要がある。

C. 研究結果

皮膚悪性黒色腫に対してWT1 ペプチドワクチンを投与する体制を整えることが出来た。現在対象症例を選定中である。

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 なし

D. 考察

皮膚悪性黒色腫に対するWT1 ペプチドワクチンの有効性を検討するには今後症例を積

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
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

神経芽細胞腫に対する免疫療法

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:神経芽腫における WT1 免疫療法の可能性を知るために、神経芽腫腫瘍における WT1 遺伝子発現および HLA class I 発現について検討した。

A. 研究目的

小児固形腫瘍において最も頻度の高い神経芽腫において WT1 免疫療法の可能性を検討した。

B. 研究方法

神経芽腫臨床例において、腫瘍細胞中の WT1 遺伝子発現および HLA class I 発現を免疫染色により判定した。

(倫理面への配慮)

腫瘍サンプルは同意の得られたものを使用し、個人情報の保護に留意した。

C. 研究結果

WT1 蛋白発現は 17 例中 10 例で陽性、1 例で弱陽性、6 例で陰性であった。また、HLA class I 発現は、検索し得た 14 例中 2 例が弱陽性、他の 12 例では陰性であった。

D. 考察

神経芽腫臨床例 17 例中 10 例で蛋白発現が認められた。うち 4 例は治療抵抗性の難治例で、これらに対し WT1 ワクチン療法の適用が期待された。しかし神経芽腫においては総じて HLA class I が低発現であることから、治療効果を上げるためには

HLA 抗原の発現を誘導する必要があると思われた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

米田光宏、福澤正洋、杉山治夫、他:神経芽腫における WT1 免疫療法の可能性と問題点、第 19 回日本バイオセラピー学会総会(福岡市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

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

小児造血器腫瘍および小児悪性固形腫瘍に対する免疫療法

分担研究者 大菌 恵一 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨: WT1 ワクチン療法の安全性と有効性を小児がん患者 2 例に対して検討した。治療抵抗性の横紋筋肉腫の 1 例では大量化学療法後に残存した骨転移巣の消失がみられ CR を得た。1 例は化学療法抵抗性多発型骨肉腫例で進行が抑制されている可能性があり現在検討中である。

A. 研究目的

小児難治性腫瘍に対する WT1 ペプチドによる免疫療法の安全性と有効性を評価する。

B. 研究方法

治療抵抗性の横紋筋肉腫腫瘍例と多発型骨肉腫に対し WT1 ペプチドを投与しその結果を RECIST また骨シンチでの集積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(横紋筋肉腫)】WT1 ワクチンの投与により、大量化学療法後に残存していた骨転移像が消失した。

【症例2(多発性骨肉腫)】WT1 ワクチンの投与により、腫瘍の進行が抑制されている可能性がある。

D. 考察

横紋筋肉腫例は大量化学療法後の残

存転移巣であり従来の治療では生存は見込めない症例であったが WT1 投与により寛解をえた。WT1 ワクチンの投与が横紋筋肉腫に対して有用な治療法となる可能性が示された。一方多発性骨肉腫例は腫瘍の進行が抑制されている可能性があり現在検討中である。

E. 結論

WT1 ワクチンの投与が小児難治性腫瘍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

2 例とも WT1 によると思われる有害事象は認められなかった。

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
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

画像診断による免疫療法の効果判定

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:CT における三次元体積計算ソフトで得られる肺内腫瘍の体積測定値は画像再構成条件の影響を受ける。

A. 研究目的

肺内腫瘍はWT1 ペプチドワクチンの主要な標的疾患である。WT1 ペプチドワクチンの効果を精密に判定するために画像診断における三次元体積の測定は重要である。本研究では画像再構成条件により、三次元体積計算ソフトで得られる肺内腫瘍の体積測定値にどのような影響を及ぼすか検討することを目的とする。

B. 研究方法

CT にて撮影された肺内腫瘍に対し、以下の条件を変更して画像再構成を行った。① FOV (FOV : 10cm, 20cm, 30cm) ②スライス厚 (スライス厚 : 1.25mm, 2.5mm, 3.75mm, 5mm) ③オーバーラップ再構成 (1/2 オーバーラップ再構成あり、オーバーラップ再構成なし) ④アルゴリズム (bone algorithm, standard algorithm)。得られた画像から三次元体積計算ソフトを用いて結節の体積を求め、paired t-test にて解析を行った。

(倫理面への配慮)

個人を特定する氏名や ID は匿名化し、プライバシーの保護に留意した。

C. 研究結果

FOV やスライス厚を変更しても有意な体積変化は認められなかったが、オーバーラップ再構成なしのものは 1/2 オーバーラップ再構成と比較して計測体積が大きかった。また bone algorithm と比較して standard algorithm での計測体積は小さかった。

D. 考察

腫瘍の増大・縮小判定を三次元体積計算ソフトによる体積測定にて行う場合は画像再構成条件を同じにしておかなければならない部分がある。

E. 結論

CT における三次元体積計算ソフトで得られる肺内腫瘍の体積測定値は画像再構成条件の影響を受ける。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表 特に無し
2. 学会発表 特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特に無し
2. 実用新案登録 特に無し
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

PETを用いた免疫療法の効果判定

分担研究者 畑澤 順 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：Positron Emission Tomography (PET) と¹¹C-methionine (MET) および2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) を用いて、悪性脳腫瘍に対するWT1免疫療法の治療効果を解析した。5例ではMET集積低下かつFDG集積低下、1例でMET集積低下かつFDG集積増加を認めた。前者では腫瘍縮小を認め、MET集積低下が治療効果の指標であった。

A. 研究目的

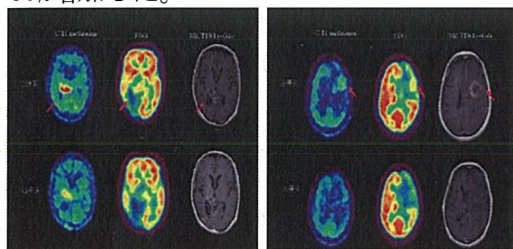
¹¹WT1免疫療法を施行し臨床的には部分寛解または不変であった神経膠芽腫症例で、WT1免疫療法の効果を¹¹C-methionine (MET) および2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) PETで検証する。

B. 研究方法

WT1免疫療法を施行し部分寛解もしくは不変であった神経膠芽腫6症例（男3例、女3例、20～75才）で、WT1免疫療法施行前と施行後1～2ヶ月にMET-PETおよびFDG-PETを施行し、両トレーサの集積の変化を評価した。集積量は最大取り込み（健常側大脳皮質の取り込みに対する%）で評価した。異常集積領域は、健常側大脳皮質の120%以上集積した領域の体積を計測した。腫瘍の部位は大脳皮質4例、深部灰白質2例である。

C. 研究結果

治療前のMETの最大取り込み（220±48%）は、治療後（161±50%）に有意に低下した（p<0.01）。治療前のMET異常集積領域（17.6±10.9ml）は、治療後9.3±7.3mlに有意に低下した（p<0.01）。FDG集積は4例で不変（左）、1例で30%低下（右）、1例で50%増加した。



D. 考察

これまでの研究から、PETによるアミノ酸代謝画像は腫瘍細胞の残存と良く相関する。一方、FDGによるブドウ糖代謝画像は腫瘍組織だけではなく、炎症細胞への集積を反映する。本研究では、WT1免疫療法の治療効果はMET-PETで評価可能と考えられた。1例では、MET集積低下、FDG集積増加を示した。FDG集積がWT1療法に伴う宿主の免疫反応を反映している可能性がある。神経膠芽腫特異的細胞障害性リンパ球の活動度をFDG-PETで評価するには、治療実施中もしくは終了直後に検査を行なう必要があると考えられた。

E. 結論

WT1免疫療法を施行し臨床的には部分寛解もしくは不変であった症例では、腫瘍へのアミノ酸取り込みが治療後に低下していた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
2. 学会発表
第53回米国核医学会年次総会
第18回日本脳循環代謝学会

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

三次元画像診断を用いた免疫療法の効果判定

分担研究者 上甲 剛 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:画像診断法の確立が重要とされている。
早期肺癌のCT像を3次元的に解析し、悪性度別に自動分類するソフトの作成を行っている。

A. 研究目的

画像解析能の向上と肺癌の増加から小型肺癌が散見されるようになってきた。肺癌はWT1 免疫療法の主要な標的疾患であるが、肺癌の中でも早期の肺癌は腫瘍量が少ないので、化学療法などとは異なり、効果発現まである程度の時間を必要とする免疫療法のよい対象となる可能性がある。肺癌規約によると小型肺癌は3cm以下と規定されている。早期肺癌の5年生存率は75%であり、胃癌や他の癌に比べ早期癌の定義として幅が広く、早期肺癌の定義を見直す必要があるとされている。2cm以下の小型肺癌に対して野口分類が提唱され、縮小手術の流れ・画像診断法の確立が有用とされている。TypeA・Bは治療対象ではなくなってきた。typeD・E・Fは症例数自体が少なく、typeCの鑑別が重要とされている。TypeCの中心には繊維化が見られ、繊維化は遺伝子や脈管浸潤、周りの臓器への浸潤との関係が報告されている。繊維化はCT画像上で高吸収域を呈し、繊維化の量は充実部の量と同等であり、この量を解析することで進達度・悪性度の評価が可能と思われる。近年、野口のTypeA～Cを楠本先生が分類し、本研究ではその自動化としてソフトの開発を目的とした。

B. 研究方法

小型肺癌のCT像上の内部性状を解析することで、悪性度別に分けたカテゴリーに分類する。
以下はそのアルゴリズムである。
GE社のALA2という3次元肺腫瘍解析ソフトを用いてCT画像から腫瘍のみを自動的に抽出する。
抽出した腫瘍のCT値の3次元の情報を取得し、これを基に解析を行う。
腫瘍内に存在する血管はCT画像上で充実部との判断が難しく、画像診断をするうえで血管は取り除くべきである。よって、ラインフィルターをかけ線上構造である血管を除去する。
肺腺癌の予後を予測する因子が幾つかある中で、腫瘍の繊維化の量は重要な因子である。線維化している部分はCT画像上で充実部を呈する。閾値処理をし、高吸収域、中間濃度、低吸収域を呈する部分に分けた。
閾値処理をした後、CT値の高い部分に対してラベリング処理をし、高吸収域の塊(ラベル)が幾つあるか数えた。
ラベル数、また、高吸収域の塊の重心と腫瘍全体の重心との距離、ラベル数0の場合腫瘍全体の平均CT値、腫瘍全体に対する高吸収域の割合を計算し、悪性度別に分類し表示させる。

(倫理面への配慮)

retrospective な研究であったため、患者の情報やCT画像に関して、インフォームドコンセント・承認は必要ではなかった。また、性別以外の患者さんの情報を用いず、画像解析のみの研究であったため、個人情報の漏洩は乏しい。

C. 研究結果

視覚的に腫瘍の悪性度を分類したものと、ソフトによる分類の一致度に関して κ 検定を用いると、 $\kappa = 0.614$ $p < 0.00$ となり良好な一致率を示している。また、予後との相関について spearman の順位相関を用いた結果、 $r = 0.570$ $p < 0.001$ となり、視覚的に分類するよりも良好な結果となった。

D. 考察

現在用いている症例には偏りがあり、今後症例数を増やし、パラメータの検討を行うことによって、より有用なソフトになると考えられる。

E. 結論

悪性度を分類するソフトの作成を行った。今後改良を加えることで、このソフトを用いて、診断支援・治療方針の決定・各種新薬の効果判定等に用いることができると考えられる。

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47回日本肺癌学会総会でのポスター発表(2006年12月15日)

(「肺癌」2006年10月第47回日本肺癌学会総会号 p636)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許申請する予定

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

WT1 発現の病理診断

分担研究者 青笹 克之 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:各種悪性腫瘍におけるWT1 蛋白発現の免疫組織学的検出法について研究を行った。17種の悪性腫瘍494例について検討を加えた。抗体は単クローン性より多クローン性を用いた方が検出率が高いこと、検出率は56-100%と腫瘍により相違があることを示した(Mod Pathol 2006)。

A. 研究目的

悪性腫瘍においてWT1 ペプチドワクチンの標的分子である WT1 タンパクの発現を免疫組織学的検出法により明らかにする。

B. 研究方法

各種悪性腫瘍のパラフィン包埋サンプルで、C-19(多クローン性)と 6F-12(単クローン性)の2種類の抗体を用いて免疫組織学的に検討した。

(倫理面への配慮)

検体の匿名化を行い被験者のプライバシーの保護をおこなった。

C. 研究結果

WT1 タンパクについては C-19 では 35-100%、6F-12 では 5-88%の陽性率が得られた。染色は主に胞体内であり、一部で核に陽性像を認めた。

D. 考察

免疫組織的な WT1 蛋白発現の検出法の有用性を示した。

E. 結論

WT1タンパクは多くの症例で腫瘍細胞に過剰発現されていた。また、検出率は腫瘍の種類により相違があり、抗WT1 抗体についてはポリクローナル抗体を用いた方が高かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakatsuka S, Aozasa K, et al.

Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells, Med Pathol 2006;19:804-814.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

Phase I、Phase II 臨床研究の企画、運営、管理

分担研究者 坂本 純一 名古屋大学大学院医学研究科 教授

研究要旨: WT-1 ワクチン療法 of 臨床応用を目的とした臨床試験のデータ解析、Phase II 試験の企画および Phase I 試験論文の作成指導を行った。

A. 研究目的

Weekly WT-1 投与の Phase I および Phase II 臨床試験におけるデータマネジメントと統計解析に関する助言を行い、WT1 臨床研究の発展に貢献すること。

B. 研究方法

ベイズ流統計解析手法による Phase I 研究の論文化、Phase I および Phase II 試験のデザインとデータマネジメントの助言を行う。

C. 研究結果

データ解析の結果、Weekly WT-1 ペプチド投与の安全性を Phase I 研究において示すとともに、有効性を示唆する結果を得た。また、Phase II 試験のデザインとデータマネジメントに関する協力を行った。さらに WT1 ペプチドに BCG-CWS を併用する Phase I 試験のデザインとデータマネジメントに関して助言をおこなった。現在いずれの臨床試験も患者エントリーがスタートしている。

D. 考察

WT1 療法の安全性を再確認し、その有用性を証明するためには、各癌種に対する効果について引き続き Phase II 研究として発展させ、奏効率と予後に関する検討をより綿密に行っていく必要があるものと考えられる。

E. 結論

WT1 ペプチドワクチンをモンタナイドと共に投与する WT1 療法の安全性を確認できた。続けて実施される Phase II 試験の企画と運営に関する実務的な情報を得ることができた。さらに臨床効果を高めるために計画した BCG-CWS を併用した WT1 ペプチドワクチンの第 I 相臨床試験を開始することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morita S, Oka Y, Tsuboi A, Sakamoto J. et al. 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. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 231-236.

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

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

統計解析

分担研究者 森田 智視 名古屋大学大学院医学研究科 助教授

研究要旨: WT-1 ワクチン療法の臨床応用を目的とした臨床試験の計画およびデータ解析、論文報告を行った。

A. 研究目的

Weekly WT-1 投与の Phase I および Phase II 研究における統計学的な background の確立を目的として、海外研究者から有用な情報を収集し、WT1 研究の質向上に貢献すること。

B. 研究方法

ベイズ流統計解析手法による Phase I および Phase II 試験のデザインとデータの解析を行う。

C. 研究結果

データ解析の結果、Weekly WT-1 投与の安全性を示すとともに、有効性を示唆する結果を得た。また、海外研究者から得た情報を Phase II 試験のデザインに反映させた。

D. 考察

WT1 療法の安全性を引き続き評価し、有効性を証明するためには、海外で実施されている研究デザインを参考にし、より優れた研究デザインが必要になると考えられる。

E. 結論

まず、臨床試験のデザインを行なった Phase I の臨床試験において WT1 療法の安全性を示すことができた。さらに引き続き実施される Phase II 試験をデザインする際、基礎となる情報を得ることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morita S, Oka Y, Tsuboi A, et al. 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. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 231-236.

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

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

分担研究者 藤岡 知昭 岩手医科大学泌尿器科学講座 教授

研究要旨:多施設共同研究である腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施体制を整えた。

A. 研究目的

腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施要綱を作成する。

プチドに関しては購入済み(mps-17216×50mg)である。

B. 研究方法

代表研究者である杉山教授らと共に腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施要綱を作成した。

F. 健康危険情報
特になし

(倫理面への配慮)

被験者のプライバシーの保護など、倫理面に配慮した実施要綱を作成した。

G. 研究発表
1. 論文発表
未発表

C. 研究結果

腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施要綱をほぼ完成させた。

2. 学会発表
未発表

D. 考察

腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験を実施する共同研究施設を今後選定する。

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

E. 結論

来年度からの多施設共同研究としての腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施体制を整えることができた。なお、ペ

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

固形癌での WT1 発現解析

分担研究者 一迫 玲 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨: 固形癌での WT1 発現解析

A. 研究目的

固形癌における WT1 蛋白の発現を免疫組織化学的に解析し客観的な評価方法を確立すること

B. 研究方法

上記目的を達するため WT1 蛋白に対するポリクロナル抗体を新たに作製する。

(倫理面への配慮)

患者情報の漏出を防ぐ。

C. 研究結果

中皮腫や正常脱落膜組織の核に陽性を示す抗体が得られた

D. 考察

作成したポリクロナル抗体は WT1 蛋白を認識しているものと考えられるが, 他の方法での確認やより多くの正常組織や腫瘍組織での発現をみる必要がある

E. 結論

WT1 蛋白の発現を評価するには新規作製抗体は有用であると思われる

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

未定

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

造血器悪性腫瘍に対する免疫療法

分担研究者 高橋 益廣 新潟大学大学院保健学研究科 教授

研究要旨:造血器悪性腫瘍における WT1 ワクチン療法の有効性を検討する目的で、慢性骨髄性白血病症例、および骨髄腫症例に対する臨床試験計画について、新潟大学IRBの承認を得たが、適応となる症例がみられず、未施行である。

A. 研究目的

造血器悪性腫瘍におけるWT1 ワクチン療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

グリベック治療で分子学的完全寛解に到達していない慢性骨髄性白血病症例、および、標準的治療法では有効性が期待できない骨髄腫症例に対して、WT1 ペプチドを投与し、その効果を BCR-ABL 遺伝子の RQ-PCR や Mタンパク量等に基づいて検討する。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は新潟大学臨床試験審査委員会(IRB)の承認を得ている。被験者の研究への参加は自由意思に基づき、被験者のプライバシーを保護することはプロトコルに明記されている。

C. 研究結果

臨床試験の体制を整えることができた。現在、本臨床試験の適応となる症例の選定を進めている。

D. 考察

WT1 ワクチンの有効性を検討するには今後症例を積み重ね、その臨床効果を解析する

必要がある。

E. 結論

WT1 ワクチン療法を行う体制を整えることができた。

F. 健康危険情報

特になし

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

婦人科癌に対する免疫療法

分担研究者 井上 正樹 金沢大学院医学系研究科 教授

研究要旨:研究要旨:WT1 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)に対する安全性と有効性の検討

A. 研究目的

WT1 ペプチドワクチンの婦人科悪性腫瘍に対する安全性と有効性の検討

B. 研究方法

再発し、標準的治療法をすべて終了した患者で、測定可能病変を持つものにプロトコルに従い WT1 ペプチドワクチンを投与した。

(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

2006年度に婦人科悪性腫瘍患者1例に投与し、有効性の効果判定はPDであった。副作用は認められなかった。

(現在、2名に対し投与中。現段階で副作用は認められていない)

D. 考察

重篤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

WT1 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

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

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 本間 定 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所 助教授

研究要旨:18年度は WT1 ペプチドワクチンとゲムシタビン(GEM)の併用療法に関する基礎研究を行った。低濃度の GEM でヒト膵臓癌細胞を処理すると、細胞表面に機能的な Fas 分子の誘導が認められた。WT1 特異的 CTL の FasL により GEM 処理された膵臓癌細胞が強く障害される可能性が示された。

A. 研究目的

ヒト膵臓癌に対する WT1 ペプチドワクチンと GEM の併用療法の臨床試験が予定されている。併用療法における効果増強の機序について、CTL による膵臓癌細胞のアポトーシス誘導機序の面から検討した。

B. 研究方法

ヒト膵臓癌細胞(Panc-1 など)を in vitro で GEM 処理し、その後 Fas の発現を FACS、RT-PCR で測定。Fas agonistic Ab 処理によるアポトーシス誘導を PI 染色で検討した。(倫理面への配慮)
細胞を用いた基礎研究で特になし。

C. 研究結果

GEM 処理(100ng/ml, 48 hr)により Fas 発現が誘導される膵臓癌細胞株が存在し、agonistic Ab によるアポトーシス誘導も増強していた。

D. 考察

低濃度 GEM 投与により WT1 特異的 CTL の Fas/FasL を介した障害活性が増強する

可能性がある。

E. 結論

WT1 ペプチドワクチンとゲムシタビンの併用療法が有効である可能性が示された。

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
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

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

造血器悪性腫瘍に対する免疫療法

分担研究者 恵美 宣彦 藤田保健衛生大学医学部 助教授

研究要旨:血液内科領域における WT1 ワクチン療法の有効性を、骨髄腫1症例において検討した。症例は制癌療法にて鬱状態になり治療を中止した症例であるが、ワクチン療法により治療効果を認めると同時に精神的に明るくなり QOL の改善を認めた。

A. 研究目的

血液内科領域における WT1 ワクチン療法の臨床研究の基盤を確立し有効性を検討する。

B. 研究方法

ワクチン療法研究の実施のために必要なプロセスを検討し、化学療法不耐用の骨髄腫患者1例に対して WT1 ペプチドを投与し、その効果を腫瘍マーカーである IgG 値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書類をもとに当院倫理委員会にて承認されている。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 62歳女性】MP療法、VAD療法にて、鬱状態になり制癌療法をあきらめた症例。WT1 ワクチンの投与により、IgG 値低下を認めた。そのほか、2症例にワクチンを説明したが、同意を得られなかった。

D. 考察

VAD 治療にて鬱状態となり治療継続困難な症例であったが WT1 ワクチンの投与により腫瘍の進展がある程度抑制された。患者は、鬱状態より回復し、QOL はよくなった。

E. 結論

WT1 ワクチンの投与が骨髄腫に対して治療法の選択肢となる可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし。

ワクチン部位の腫脹は、ワクチン接種後1-2日目におこるが、実生活には問題がなかった。

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

悪性リンパ腫、白血病、難治性消化器腫瘍に対する免疫療法

分担研修者 木藤 克之 滋賀医科大学血液内科 助手

研究要旨:血液内科領域における WT1 ワクチン療法の有効性を、悪性リンパ腫、急性白血病、多発性骨髄腫症例において検討するための体制を整えることができた。

A. 研究目的

血液内科領域における WT1 ワクチン療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

再発難治悪性リンパ腫症例、再発難治急性白血病、再発難治多発性骨髄腫に対して WT1 ペプチドを投与し、その効果を骨髄検査、PET-CT などを用いて検討する。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得ている。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などはプロトコルに明記されている。

C. 研究結果

WT1 ペプチドワクチン投与の体制を整えることができた。現在エントリー患者を選定中である。

D. 考察

なし。

E. 結論

なし。

F. 健康危険情報

該当無し。

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

乳癌に対する免疫療法

分担研究者 塚本 文音 大阪厚生年金病院 乳腺・内分泌外科部長

研究要旨:乳癌に対するWT1 癌抗原ペプチドを用いた免疫療法の安全性と有効性を確認することを目的とし、投与対象症例の選択を行なっている段階である。

A. 研究目的

乳癌に対する WT1 癌抗原ペプチドを用いた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

乳癌組織に 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患者に 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)

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

現在、投与対象患者の選択中である。

D. 考察

標準治療が無効となった症例には WT1 癌抗原ペプチドは有用である可能性が考えられる。

E. 結論

症例の追加により WT1 癌抗原ペプチドの有用性のさらなる裏づけが望まれる。

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

乳癌に対する免疫療法

分担研究者 増田 慎三 国立病院機構大阪医療センター 外科 医師

研究要旨: 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に適応するために、当院も共同研究者として本年度から参加することになった。本年度はその手続きとして、受託研究審査委員会ならびに保険適応範囲外治療になるために、倫理審査委員会での審議手続きを行い、2006年12月に試験開始手続きの準備が整った。現在、標準治療を行うも病状の増悪の見られる乳癌再発患者さんを対象に、本試験へのリクルートを開始している状況である。免疫療法として、患者サイドからは期待感が高く、来年度には実際の投与も可能である見込みである。

A. 研究目的

WT1 癌抗原ペプチドを用いた乳癌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 である標準治療で増悪のみられた進行再発乳癌患者において、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)

本臨床試験は国立病院機構大阪医療センター受託研究審査委員会ならびに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

2006 年度から当院は本試験の研究協力者として参加した。そのため、本年度は、当院内の受託研究審査委員会ならびに倫理審査委員会の審議手続き(乳癌だけなので説明文書などをそれに特化した形への訂正などを要求された)に時間を要した。2006年12月からは、適応患者のリクルートを開始できる状況が整った。

D. 考察

大阪大学の先行研究データなどを参照にすると、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一定の効果が期待できる有用な a 治療法と期待される。今後、当院でも実際の症例への適応から経験を深めていきたい。

E. 結論

国立病院機構大阪医療センターにおいて、WT-1 免疫療法を進行再発乳癌患者さんに適応する準備が整った。

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

なし

(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

泌尿器癌に対する免疫療法

担研究者 三木 恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授

研究要旨:多施設共同研究である腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施要綱を作成した。

A. 研究目的

腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施要綱を作成する。

B. 研究方法

代表研究者である杉山教授らと共に腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施要綱を作成した。

(倫理面への配慮)

被験者のプライバシーの保護など、倫理面に配慮した実施要綱を作成した。

C. 研究結果

腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験の実施要綱をほぼ完成させた。

D. 考察

腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験を実施する共同研究施設を今後選定する。

E. 結論

来年度には、多施設共同研究として腎癌に対するWT1ワクチン療法:第II相試験を実施する。

F. 健康危険情報

特になし

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