

小児がん患者を対象としたペプチドワクチン療法の開発

研究代表者	中面 哲也	国立がんセンター東病院 臨床開発センター 機能再生室 室長
研究分担者	中川原 章	千葉県がんセンター センター長
	原 純一	大阪市立総合医療センター 副院長
	熊谷 昌明	国立成育医療センター 固形腫瘍科 医長
	真部 淳	聖路加国際病院 小児科 医長
	木下 義晶	九州大学大学病院 小児外科 助教
研究協力者	孝橋 賢一	九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学 医員
	藤本純一郎	国立成育医療センター 研究所 副所長

研究要旨

GPC3 は肝細胞がんの特異的に高発現するが、その後の研究において、肝芽腫、腎芽腫、神経芽腫、卵黄嚢腫瘍などの小児がんにおいても発現することが報告されている。我々の検討でも、肝芽腫、腎芽腫、卵黄嚢腫瘍での GPC3 蛋白質発現はほぼ確実であり、GPC3 ペプチドワクチン療法への応用は問題ないと考えられた。神経芽腫やその他の小児がんの中でも GPC3 発現陽性のがんが存在する可能性が示唆された。GPC3 発現小児がんを対象とした GPC3 ペプチドワクチン療法の臨床試験の計画、実施を目指す。

A. 研究目的

GPC3 は肝細胞がんの特異的に高発現するが、その後の研究において、肝芽腫、腎芽腫、神経芽腫、卵黄嚢腫瘍などの小児がんにおいても発現することが報告されている。小児がんを対象とした GPC3 ペプチドワクチンの臨床試験の意義を見出すことを目的に、様々な小児がんにおける GPC3 蛋白質の発現を検討した。

B. 研究方法

2002 年以降に九州大学小児外科で経験した小児固形腫瘍患児を対象に免疫染色、ELISA を実施した。免疫染色は、切除標本のパラフィンブロックより組織を薄切し、GPC3 免疫染色により小児固形腫瘍における GPC3 タンパク質の発現を検討した。ELISA は、小児固形腫瘍患児末梢血清中の GPC3 蛋白を定量した。また、千葉県がんセンターより分与された神経芽腫細胞株の GPC3 の mRNA の発現も検討した。

C. 研究結果

GPC3 免疫染色では、肝芽腫で 10 例中 6 例 (60.0%)、神経芽腫 35 例中 1 例 (2.8%)、腎芽腫で 30 例中 9 例 (30.0%)、卵黄嚢腫瘍で 11 例中 10 例 (90.9%)、胞巣型横紋筋肉腫で 2 例中 1 例 (50.0%)、未分化肉腫で 3 例中 2 例 (66.6%)、膝芽腫で 1 例中 1 例 (100.0%) が陽性であった。ELISA による末梢血清中の GPC3 の検出では、肝細胞がん患者における同様の検討により算出した cut off 値を適用すると、肝芽腫で

11 例中 6 例、神経芽腫で 11 例中 6 例、腎芽腫で 8 例中 6 例、その他腎腫瘍で 3 例中 2 例、未熟奇形腫で 5 例中 3 例、胞巣型横紋筋肉腫で 1 例中 1 例、未分化肉腫で 2 例中 2 例が陽性であったが、良性疾患においても、9 例中 7 例の陽性例が確認された。神経芽腫細胞株においては、10 株中 6 例において mRNA レベルで GPC3 が検出された。

D. 考察

肝芽腫、腎芽腫、卵黄嚢腫瘍での GPC3 蛋白質発現はほぼ確実であり、GPC3 ペプチドワクチン療法への応用は問題ないと考えられるが、神経芽腫においては、mRNA レベルでは GPC3 の発現が確認できるものの蛋白質レベルでは明らかに強い発現が確認できておらず悪性黒色腫と同じような状況になっている。ELISA においては良性腫瘍も含む様々な小児の腫瘍で血清中の GPC3 蛋白陽性の頻度が極めて高く、今後は健常小児の血清中に GPC3 は検出されないのか、さらには生まれただけ、あるいは 1-2 歳児の正常臓器に GPC3 が発現していないことを確認する必要がある。

E. 結論

肝芽腫、腎芽腫、卵黄嚢腫瘍以外にも GPC3 発現陽性の様々な小児がんが存在する可能性が示唆された。GPC3 発現小児がんを対象とした GPC3 ペプチドワクチン療法の臨床試験の計画、実施を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer. *Int J Oncol.* 34:649-656, 2009.
- 2) Hayashi E, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, Nakatsura T. Detection of glypican-3-specific CTLs in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Oncol Rep.* 22:149-54, 2009.
- 3) Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 100(8): 1403-1407, 2009.
- 4) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* in press.
- 5) Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R. Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene.* 28(5):662-673, 2009.
- 6) Kinoshita Y, Souzaki R, Tajiri T, Ieiri S, Hashizume M, Taguchi T. A preoperative evaluation for neo-infantile liver tumors using a three-dimensional reconstruction of multidetector row CT. *Oncol Rep.* 21(4):881-886, 2009.
- 7) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Hara T, Taguchi T. Risks and benefits of ending of mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan. *J Pediatr Surg.* 44(12): 2253-2257, 2009.
- 8) 中面哲也、臨床編5. 肝細胞がん—新規腫瘍抗原 (glypican-3<GPC3>) を利用したワクチン療法、がんペプチドワクチン療法、中村祐輔編、中山書店、p76-83, 2009.
- 9) 中津川宗秀、中面哲也、第2章 がん化学療法の標的 12. がん免疫療法、がん化学療法・分子標的治療update、西條長宏、西尾和人編、中外医学社、p86-91, 2009.

2. 学会発表

- 1) 進行肝細胞がん患者に対するGlypican-3ペプチドワクチンの臨床第I相試験、中面哲也、シンポジウム2「癌のトランスレーショナルリサーチ」第46回日本臨床分子医学会学術集会(東京)、2009年4月12日
- 2) Glypican-3 peptide Vaccine could induce immunological and clinical effect to the patients with advanced hepatocellular carcinoma in Phase I clinical study. Tetsuya Nakatsura, Toshiaki Yoshikawa, Toshimitsu Kuronuma, Hirofumi Shirakawa, Masami Tsuchihara, Masaaki Ito. AACR 100th Annual Meeting 2009 (Denver), Apr.18-22,2009.
- 3) 進行肝細胞がんに対するペプチドワクチンの臨床試験の結果と今後の展望、中面哲也、シンポジウム-1「がんワクチン療法の現状と展望 トランスレーショナルリサーチから学んだこと」第13回日本がん免疫学会総会(北九州市)、2009年6月24、25日
- 4) 進行肝細胞がんを対象としたGlypican-3ペプチドワクチン臨床第I相試験における免疫学的モニタリング、吉川聡明、白川博文、黒沼俊光、酒村智子、中面哲也、第13回日本がん免疫学会総会(北九州市)、2009年6月24、25日
- 5) がん特異的免疫療法はがん治療を変えることができるか、中面哲也、ランチョンセミナー7 第64回日本消化器外科学会総会(大阪市)、2009年7月16日
- 6) グリピカン3ペプチドワクチンの臨床試験結果と今後の展望、中面哲也、ワークショップ17「高まる免疫療法への期待・エビデンスの確立をめざして」第47回日本癌治療学会学術集会(横浜市)、2009年10月22日~24日
- 7) 進行肝細胞癌患者に対するグリピカン3ペプチドワクチンの臨床第1相試験における患者末梢血を用いた有効性のモニタリングの検討、土原(廣田)昌巳、吉川聡明、中面哲也、第29回日本分子腫瘍マーカー研究会(横浜市)、2009年9月30日
- 8) グリピカン3-陰性肝細胞癌におけるErbB3の活性化、土原昌巳、中面哲也、第68回日本癌学会学術総会(横浜市)、2009年10月1~3日
- 9) Glypican-3(GPC3)由来ペプチド特異的細胞傷害性T細胞株の樹立と解析、吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第68回日本癌学会学術総会(横浜市)、2009年10月1~3日

- 10) Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン後の患者PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立 / Establishment of Glypican-3(GPC3)-derived peptide specific CTL clones from PBMCs of patients vaccinated with GPC3 peptide. 吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第39回日本免疫学会総会・学術集会（大阪市）、2009年12月2～4日
- 11) Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチンを用いた進行肝細胞癌に対する臨床第一相試験、木下平、中面哲也、白川博文、第64回日本消化器外科学会総会（大阪市）、2009年7月16～18日

G. 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

卵巣明細胞腺がんおよび卵巣卵黄嚢腫瘍患者を対象とした GPC3 ペプチドワクチンの臨床第Ⅱ相試験の実施に向けて

研究代表者 中面 哲也 国立がんセンター東病院 臨床開発センター 機能再生室 室長
研究分担者 吉川 史隆 名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科 教授

研究要旨

GPC3 は cDNA マイクロアレイ解析を用いて、まず肝細胞がんの特異的に高発現することが同定された遺伝子であるが、さらにその後の研究において、悪性黒色腫などの他がん種においても発現することが報告されてきている。GPC3 を発現する悪性卵巣腫瘍に対する GPC3 ペプチドワクチンの臨床第Ⅱ相試験において科学的エビデンスを創出しうるためには、卵巣がん標準治療をふまえたプロトコールが必要である。臨床試験開始に向けて、悪性卵巣腫瘍における GPC3 遺伝子および蛋白質がどの程度発現しているのかを基礎的および臨床的に検討した後、名古屋大学医学部附属病院における「卵巣明細胞腺がんに対する HLA-A24 および-A2 結合性 GPC3 由来ペプチドワクチン療法の臨床第Ⅱ相試験」および「進行卵巣卵黄嚢腫瘍患者を対象とした HLA-A24 および-A2 結合性 GPC3 由来ペプチドワクチンの臨床第Ⅱ相試験」の両プロトコールを作成した。名古屋大学医学部倫理審査委員会承認後にまず明細胞腺がん患者より臨床試験の開始予定である（現在書類審査中）。

A. 研究目的

HLA-A24 あるいは-A2 陽性である卵巣明細胞腺がん患者および進行卵巣卵黄嚢腫瘍患者を対象に、「HLA-A24 および-A2 結合性 GPC3 由来ペプチドワクチン療法」の有効性を評価、検討できる最善のプロトコールをそれぞれ作成する。

B. 研究方法

名古屋大学附属病院の悪性卵巣腫瘍切除検体 96 例（上皮性 81 例、胚細胞性 15 例）を用い、GPC3 発現を免疫組織学的に検証した。また、ヒト悪性卵巣腫瘍細胞株 10 株（漿液性 4 株、明細胞 4 株、卵黄嚢 2 株）における遺伝子および蛋白質レベルでの GPC3 発現を RT-PCR および Western blotting にて確認した。GPC3 強発現明細胞腺がん株（KOC-7c）においては shRNA 法を用いて GPC3 発現を抑制し、増殖能、移動能、抗がん剤感受性を検討した。また卵巣明細胞腺がんおよび卵黄嚢腫瘍の多数症例でのヒストリカルコントロールデータは過去の報告が乏しいため、東海卵巣腫瘍研究会への登録症例を基に目標症例数を算定した。

C. 研究結果

GPC3 免疫染色の結果、上皮性 81 例（漿液性 14 例、粘液性 8 例、類内膜 7 例、明細胞 52 例）中、明細胞腺がんの陽性率は 40.4%（21/52）と、他の組織型の 3.4%（29 例中漿液性の 1 例のみ）に比して特異的に高かった。胚細胞性腫瘍 15 例（卵黄嚢

8 例、未熟奇形腫 3 例、未分化胚細胞腫 2 例、悪性化を伴った成熟奇形腫 2 例）では、卵黄嚢腫瘍の陽性率は 100%であり、他の組織型 14.3%（未熟奇形腫 1 例のみ）に比して特異的に高かった。この結果は、これまでの悪性卵巣腫瘍における免疫染色による GPC3 発現の報告と比較しても同様な結果（胚細胞腫瘍では卵黄嚢腫瘍においてほぼ 100%発現、上皮性卵巣がんでは明細胞腺がん有意に発現頻度が高く、ほぼ半数で GPC3 発現）であった。細胞株での検討でも、mRNA および蛋白質レベルにおいて卵黄嚢腫瘍株で 2/2、明細胞腺がん株の 3/4 で GPC3 発現が確認されたものの、漿液性腺がん株では検討した 4 株すべてで発現はみられなかった。

GPC3 強発現株である KOC-7c の GPC3 抑制株では *in vitro*、*in vivo* ともにタキソールの感受性が増強された。

1985 年から 2007 年の東海卵巣腫瘍研究会登録症例のデータを再調査して、明細胞腺がん初回治療にて寛解が得られた症例群（220 例）の 2 年、3 年および 5 年再発率は、各 20.8%、23.2%および 28.5%であり、このデータを基に寛解群（主要評価項目：2 年再発率）の目標症例数を 50 例と算定した。

D. 考察

現在、卵巣がんの標準的初回化学療法は TC 療法（タキソール+カルボプラチン）であり、再発症例においても化学療法が卵巣がん治療の中心となっているが、明細胞腺がんは抗がん剤抵抗性であり、予後不良な組織型であることが認識されている

ため、組織特異的な臨床試験を通じてより効果的な新規治療法を評価すべきである。明細胞腺がん株における GPC3 発現とタキソール感受性の基礎的検討からも、明細胞腺がん特異的な新規治療法としての GPC3 ペプチドワクチンの臨床第Ⅱ相試験における対象は、ワクチン単独群だけでなく、抗がん剤併用群を設定することにより、現在の卵巣がん治療をふまえて有効性を検証できるプロトコールとなると考えられた。

E. 結論

明細胞腺がんでは、①初回治療終了後、臨床的寛解が得られている寛解群 (adjuvant 症例)、②初回治療後の残存腫瘍に対して Second-line 化学療法を予定されている非寛解群、③今後化学療法施行予定のない再発・進行群の3群を対象とし、卵巣卵黄嚢腫瘍は再発・進行症例のみを対象としてプロトコールを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer. *Int J Oncol*. 34:649-656, 2009.
- 2) Hayashi E, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, Nakatsura T. Detection of glypican-3-specific CTLs in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Oncol Rep*. 22:149-54, 2009.
- 3) Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 100(8):1403-1407, 2009.
- 4) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol. Rep.* in press
- 5) Kajiyama H, Shibata K, Ino K, Mizutani S, Nawa A, Kikkawa E. The expression of dipeptidyl peptidase IV (DPPIV/CD26) is associated with enhanced chemosensitivity to paclitaxel in epithelial ovarian carcinoma cells. *Cancer Sci*. 101(2):347-354, 2010.
- 6) Umezu T, Shibata K, Shimaoka M, Kajiyama H, Yamamoto E, Ino K, Nawa A, Senga T, Kikkawa F. Gene silencing of glypican-3 in clear cell carcinoma of the ovary renders it more sensitive to the apoptotic agent paclitaxel in vitro and in vivo. *Cancer Sci*. 101(1):143-148, 2010.
- 7) 中面哲也、臨床編5. 肝細胞がん—新規腫瘍抗原 (glypican-3<GPC3>) を利用したワクチン療法、がんペプチドワクチン療法、中村祐輔編、中山書店、p76-83, 2009.
- 8) 中津川宗秀、中面哲也、第2章 がん化学療法の標的 12. がん免疫療法、がん化学療法・分子標的治療 update、西條長宏、西尾和人編、中外医学社、p86-91, 2009.

2. 学会発表

- 1) 進行肝細胞がん患者に対するGlypican-3ペプチドワクチンの臨床第Ⅰ相試験、中面哲也、シンポジウム2「癌のトランスレーショナルリサーチ」第46回日本臨床分子医学会学術集会(東京)、2009年4月12日
- 2) Glypican-3 peptide Vaccine could induce immunological and clinical effect to the patients with advanced hepatocellular carcinoma in Phase I clinical study. Tetsuya Nakatsura, Toshiaki Yoshikawa, Toshimitsu Kuronuma, Hirofumi Shirakawa, Masami Tsuchihara, Masaaki Ito. AACR 100th Annual Meeting 2009 (Denver), Apr.18-22,2009.
- 3) 進行肝細胞がんに対するペプチドワクチンの臨床試験の結果と今後の展望、中面哲也、シンポジウム-1「がんワクチン療法の現状と展望 トランスレーショナルリサーチから学んだこと」第13回日本がん免疫学会総会(北九州市)、2009年6月24、25日
- 4) 進行肝細胞がんを対象としたGlypican-3ペプチドワクチン臨床第Ⅰ相試験における免疫学的モニタリング、吉川聡明、白川博文、黒沼俊光、酒村智子、中面哲也、第13回日本がん免疫学会総会(北九州市)、2009年6月24、25日
- 5) がん特異的免疫療法はがん治療を変えることができるか、中面哲也、ランチョンセミナー7 第64回日本消化器外科学会総会(大阪市)、2009年7月16日
- 6) グリピカン3ペプチドワクチンの臨床試験結果と今後の展望、中面哲也、ワークショップ17「高まる免疫療法への期待・エビデンスの確立をめざして」第47回日本癌治療学会学術集会(横浜市)、2009年10月22日～24日

- 7) 進行肝細胞癌患者に対するグリピカン3ペプチドワクチンの臨床第1相試験における患者末梢血を用いた有効性のモニタリングの検討、土原(廣田) 昌巳、吉川聡明、中面哲也、第29回日本分子腫瘍マーカー研究会(横浜市)、2009年9月30日
- 8) グリピカン3-陰性肝細胞癌におけるErbB3の活性化、土原昌巳、中面哲也、第68回日本癌学会学術総会(横浜市)、2009年10月1~3日
- 9) Glypican-3(GPC3)由来ペプチド特異的細胞傷害性T細胞株の樹立と解析、吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第68回日本癌学会学術総会(横浜市)、2009年10月1~3日
- 10) Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン後の患者PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立 / Establishment of Glypican-3(GPC3)-derived peptide specific CTL clones from PBMCs of patients vaccinated with GPC3 peptide. 吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第39回日本免疫学会総会・学術集会(大阪市)、2009年12月2~4日
- 11) Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチンを用いた進行肝細胞癌に対する臨床第一相試験、木下平、中面哲也、白川博文、第64回日本消化器外科学会総会(大阪市)、2009年7月16~18日

G. 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

肺がんを対象としたペプチドワクチン療法の開発

研究代表者 中面 哲也 国立がんセンター東病院 臨床開発センター 機能再生室 室長
研究分担者 永井 完治 国立がんセンター東病院 呼吸器外科 内視鏡部長
佐藤 昇志 札幌医科大学医学部 病理学第一講座 教授

研究要旨

Glypican-3 (GPC3)は肺の扁平上皮がんの約半数の症例に発現しているとの報告があるが、我々の検討でも、約半数の肺扁平上皮がんにおいて GPC3 蛋白の発現を認めた。札幌医大との共同研究で新規肺がん抗原 Lengsin の HLA-A*0201 拘束性 CTL エピトープを同定した。今後は肺扁平上皮がんにおける GPC3 陽性と臨床病理学的項目や予後との相関について検討を行い、肺扁平上皮がんを対象とした GPC3 ペプチドワクチン療法の臨床試験を計画する。新規肺がん抗原 Lengsin については、さらなる解析を行う。

A. 研究目的

Glypican-3 (GPC3)は肺の扁平上皮がんの約半数の症例に発現しているとの報告がある。我々は、GPC3 ペプチドワクチンを肺の扁平上皮がんへも臨床応用すべく、切除検体のパラフィンブロックを用い、肺扁平上皮がんにおける GPC3 発現を免疫組織学的に検証した。

B. 研究方法

国立がんセンター東病院にて切除された肺扁平上皮がん症例(n=70)を対象とした。切除検体の tissue microarray のパラフィンブロックより組織を薄切し、GPC3 免疫染色により肺扁平上皮がんでの GPC3 発現を検討した。GPC3 染色性の判定は病理医が行い、染色陽性の面積が5%以上を陽性と判定した。

また、札幌医大との共同研究で、HLA-A2 トランスジェニックマウスならびにヒトの末梢血単核球を用いて、新規肺がん抗原 Lengsin の HLA-A*0201 拘束性 CTL エピトープの同定を試みた。

C. 研究結果

肺扁平上皮がん 70 例中 36 例 (51%) において、GPC3 染色陽性であった。

2 種類の新規肺がん抗原 Lengsin の HLA-A*0201 拘束性 CTL エピトープを同定した。片方のペプチドで効率よくペプチド特異的 CTL が誘導され、その CTL 株から複数の CD3+CD8+CTL クローンを樹立できた。

D. 考察

今後は肺扁平上皮がんにおける GPC3 陽性と臨床病理学的項目や予後との相関について検討を行い、肺扁平上皮がんを対象とした GPC3 ペプチドワクチン療法の臨床試験を計画する。

新規肺がん抗原 Lengsin については、さらなる解析を行う。

E. 結論

我々の検討でも、約半数の肺扁平上皮がんにおいて GPC3 蛋白の発現を認めた。札幌医大との共同研究で新規肺がん抗原 Lengsin の HLA-A*0201 拘束性 CTL エピトープを同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer. *Int J Oncol.* 34:649-656, 2009.
- 2) Hayashi E, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, Nakatsura T. Detection of glypican-3-specific CTLs in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Oncol Rep.* 22:149-54, 2009.
- 3) Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 100(8): 1403-1407, 2009.
- 4) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* in press.

- 5) Shimada Y, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Fujii S, Yamada A, Yamane Y, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, Ikeda N, Ochiai A. Expression of podoplanin, CD44, and p63 in squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Sci.* 100(11): 2054-2059, 2009.
- 6) Ito T, Ishii G, Nagai K, Nagano T, Kojika M, Murata Y, Atsumi N, Nishiwaki Y, Miyazaki E, Kumamoto T, Ochiai A. Low podoplanin expression of tumor cells predicts poor prognosis in pathological stage I B squamous cell carcinoma of the lung, tissue microarray analysis of 136 patients using 24 antibodies. *Lung Cancer.* 63(3):418-424, 2009.
- 7) Nakatsugawa M, Hirohashi Y, Torigoe T, Asanuma H, Takahashi A, Inosa S, Kiriyama K, Nakazawa E, Harada K, Takasi H, Tamura Y, Kamiguchi K, Shijubo N, Honda R, Nomura N, Hasegawa T, Takahashi H, Sato N. Novel spliced form of a lens protein as a novel lung cancer antigen, Lengsin splicing variant 4. *Cancer Sci.* 100(8):1485-1493, 2009.
- 8) 中面哲也、臨床編5. 肝細胞がんー新規腫瘍抗原 (glypican-3<GPC3>) を利用したワクチン療法、がんペプチドワクチン療法、中村祐輔編、中山書店、p76-83, 2009.
- 9) 中津川宗秀、中面哲也、第2章 がん化学療法の標的 12. がん免疫療法、がん化学療法・分子標的治療update、西條長宏、西尾和人編、中外医学社、p86-91, 2009.
- 6月24、25日
- 4) 進行肝細胞がんを対象としたGlypican-3ペプチドワクチン臨床第I相試験における免疫学的モニタリング、吉川聡明、白川博文、黒沼俊光、酒村智子、中面哲也、第13回日本がん免疫学会総会 (北九州市)、2009年6月24、25日
- 5) がん特異的免疫療法はがん治療を変えることができるか、中面哲也、ランチョンセミナー7 第64回日本消化器外科学会総会 (大阪市)、2009年7月16日
- 6) グリピカン3ペプチドワクチンの臨床試験結果と今後の展望、中面哲也、ワークショップ17「高まる免疫療法への期待・エビデンスの確立をめざして」第47回日本癌治療学会学術集会 (横浜市)、2009年10月22日～24日
- 7) 進行肝細胞癌患者に対するグリピカン3ペプチドワクチンの臨床第I相試験における患者末梢血を用いた有効性のモニタリングの検討、土原(廣田)昌巳、吉川聡明、中面哲也、第29回日本分子腫瘍マーカー研究会 (横浜市)、2009年9月30日
- 8) グリピカン3ー陰性肝細胞癌におけるErbB3の活性化、土原昌巳、中面哲也、第68回日本癌学会学術総会 (横浜市)、2009年10月1～3日
- 9) Glypican-3(GPC3)由来ペプチド特異的細胞傷害性T細胞株の樹立と解析、吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第68回日本癌学会学術総会 (横浜市)、2009年10月1～3日

2. 学会発表

- 1) 進行肝細胞がん患者に対するGlypican-3ペプチドワクチンの臨床第I相試験、中面哲也、シンポジウム2「癌のトランスレーショナルリサーチ」第46回日本臨床分子医学会学術集会 (東京)、2009年4月12日
- 2) Glypican-3 peptide Vaccine could induce immunological and clinical effect to the patients with advanced hepatocellular carcinoma in Phase I clinical study. Tetsuya Nakatsura, Toshiaki Yoshikawa, Toshimitsu Kuronuma, Hirofumi Shirakawa, Masami Tsuchihara, Masaaki Ito. AACR 100th Annual Meeting 2009 (Denver), Apr.18-22,2009.
- 3) 進行肝細胞がんに対するペプチドワクチンの臨床試験の結果と今後の展望、中面哲也、シンポジウム-1「がんワクチン療法の現状と展望 トランスレーショナルリサーチから学んだこと」第13回日本がん免疫学会総会 (北九州市)、2009年
- 10) Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン後の患者PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立 / Establishment of Glypican-3(GPC3)-derived peptide specific CTL clones from PBMCs of patients vaccinated with GPC3 peptide. 吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第39回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪市)、2009年12月2～4日
- 11) Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチンを用いた進行肝細胞癌に対する臨床第一相試験、木下平、中面哲也、白川博文、第64回日本消化器外科学会総会 (大阪市)、2009年7月16～18日

G. 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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中面哲也	肝細胞がん－新規腫瘍抗原 (glypican-3<GPC3>) を利用したワクチン療法	中村祐輔	がんペプチドワクチン療法	中山書店	東京	2009	76-83
中津川宗秀、 <u>中面哲也</u>	がん免疫療法	西條長宏、西尾和人	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京	2009	86-91

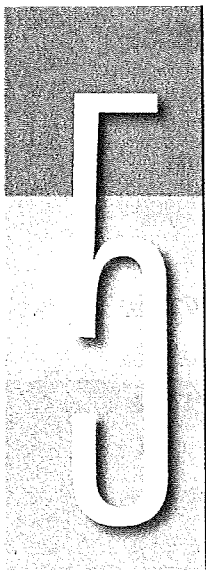
雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, <u>Konishi M</u> , Kobayashi N, Kinoshita T, <u>Nakatsura T</u> .	Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer.	Int J Oncol.	34	649-656	2009
Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, <u>Konishi M</u> , Kobayashi N, Kinoshita T, <u>Nakatsura T</u> .	Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci.	100(8)	1403-1407	2009
Hayashi E, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, <u>Nakatsura T</u> .	Detection of glypican-3-specific CTLs in chronic hepatitis and liver cirrhosis.	Oncol Rep.	22	149-154	2009
Arai E, Ushijima S, Gotoh M, Ojima H, <u>Kosuge T</u> , Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y.	Genome-wide DNA methylation profiles in liver tissue at the precancerous stage and in hepatocellular carcinoma.	Int J Cancer	125	2854-2862	2009
<u>Okusaka T</u> , Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamoto S, Hinotsu S, Sato T.	Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial.	J Hepatol.	51(6)	1030-1036	2009

Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, <u>Kokudo N.</u>	Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging.	Cancer	115(11)	2491-2504	2009
Yamaura M, Mitsushita J, Furuta S, <u>Kiniwa Y.</u> , Ashida A, Goto Y, Shang WH, Kubodera M, Kato M, <u>Takata M, Saida T,</u> Kamata T.	NADPH oxidase 4 contributes to transformation phenotype of melanoma cells by regulating G2-M cell cycle progression.	Cancer Res.	69(6)	2647-2654	2009
Lin J, <u>Takata M,</u> Murata H, Goto Y, Kido K, Ferrone S, <u>Saida T.</u>	Polyclonality of BRAF mutations in acquired melanocytic nevi.	J Natl Cancer Inst.	101(20)	1423-1427	2009
Fukushima S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsunaga Y, Haruta M, Ikuta Y, Ikeda T, Kageshita T, <u>Ihn H,</u> Nishimura Y, Senju S.	Multiple antigen-targeted immunotherapy with α -galactosylceramide-loaded and genetically engineered dendritic cells derived from embryonic stem cells.	J Immunotherapy.	32(3)	219-231	2009
Miyake I, Ohira M, <u>Nakagawara A,</u> Sakai R.	Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma.	Oncogene.	28(5)	662-673	2009
<u>Kinoshita Y,</u> Souzaki R, Tajiri T, Ieiri S, Hashizume M, Taguchi T.	A preoperative evaluation for neo-infantile liver tumors using a three-dimensional reconstruction of multidetector row CT.	Oncol Rep.	21(4)	881-886	2009
Tajiri T, Souzaki R, <u>Kinoshita Y,</u> Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Hara T, Taguchi T.	Risks and benefits of ending of mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan.	J Pediatr Surg.	44(12)	2253-2257	2009
Kajiyama H, Shibata K, Ino K, Mizutani S, Nawa A, <u>Kikkawa F.</u>	The expression of dipeptidyl peptidase IV (DPPIV/CD26) is associated with enhanced chemosensitivity to paclitaxel in epithelial ovarian carcinoma cells.	Cancer Sci.	101(2)	347-354	2010
Umezu T, Shibata K, Shimaoka M, Kajiyama H, Yamamoto E, Ino K, Nawa A, Senga T, <u>Kikkawa F.</u>	Gene silencing of glypican-3 in clear cell carcinoma of the ovary renders it more sensitive to the apoptotic agent paclitaxel in vitro and in vivo.	Cancer Sci.	101(1)	143-148	2010

Shimada Y, Ishii G, <u>Nagai K</u> , Atsumi N, Fujii S, Yamada A, Yamane Y, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, Ikeda N, Ochiai A.	Expression of podoplanin, CD44, and p63 in squamous cell carcinoma of the lung.	Cancer Sci.	100(11)	2054-2059	2009
Ito T, Ishii G, <u>Nagai K</u> , Nagano T, Kojika M, Murata Y, Atsumi N, Nishiwaki Y, Miyazaki E, Kumamoto T, Ochiai A.	Low podoplanin expression of tumor cells predicts poor prognosis in pathological stage I B squamous cell carcinoma of the lung, tissue microarray analysis of 136 patients using 24 antibodies.	Lung Cancer	63(3)	418-424	2009
Nakatsugawa M, Hirohashi Y, Torigoe T, Asanuma H, Takahashi A, Inosa S, Kiriyama K, Nakazawa E, Harada K, Takasi H, Tamura Y, Kamiguchi K, Shijubo N, Honda R, Nomura N, Hasegawa T, Takahashi H, <u>Sato N</u> .	Novel spliced form of a lens protein as a novel lung cancer antigen, Lengsin splicing variant 4.	Cancer Sci.	100(8)	1485-1493	2009
Honma I, Kitamura H, Torigoe A, Takahashi T, Tanaka T, Sato E, Hirohashi Y, Masumori N, Tsukamoto T, <u>Sato N</u> .	Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer.	Cancer Immunol Immunother	58(11)	1801-1807	2009
Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, Kobayashi J, Nakatsugawa M, Mori T, Hara I, <u>Sato N</u> .	The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets.	Cancer Sci.	100(5)	798-806	2009

V. 研究成果の刊行物・別刷



肝細胞がん

新規腫瘍抗原 (glypican-3 <GPC3>) を利用したワクチン療法

国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部機能再生室

中面哲也

1 概要・経緯

■ 1. 概要

肝細胞がんにおいては、海外では目立った成績を示すがんワクチンは開発されていない。

国内では、筆者らが、HLA-A24, HLA-A2陽性進行肝細胞がん患者を対象に、glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチンの第 I 相臨床試験を実施している。その結果、安全性に問題はなく、ほぼ全例の血液中にペプチド特異的CD8陽性キラー T細胞 (CTL: cytotoxic T lymphocyte) の増加が検出され、その頻度はペプチド投与量が多いほど増えることが示唆された。また、CD8陽性CTLが、ペプチドワクチン後のがん組織内に多数浸潤してがん細胞を攻撃していることを、複数の患者において証明できた。約60%の症例において、初回ワクチン投与後2か月の間に腫瘍マーカーPIVKA-IIの低下を認め、CTやMRIの画像検査での評価では、約60%の症例は2か月間がんの増悪なし(安定; SD: stable disease)であった。30mg, 3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果(部分奏効; PR: partial response)が出現した。

今後は、もうほかに治療法がない進行肝細胞がん患者にとって有用であるかを検証するとともに、このようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいはCTで観察できない腫瘍があったとしても、腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、手術やラジオ波焼灼療法(RFA: radiofrequency ablation)などの肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する第 II 相臨床試験を実施する。なお、GPC3は、肝細胞がんだけでなく、悪性黒色腫、小児がん(肝芽腫、神経芽腫、腎芽腫)、卵巣明細胞がん、卵黄嚢腫瘍、絨毛がん、肺扁平上皮がんにも発現しており、それらのがんに対しての応用も期待される。

■ 2. 経緯

肝細胞がんに対する標準治療

遠隔転移のない肝細胞がんでは、肝内病変の大きさ、数などの腫瘍進行度と、背景

にある肝機能を評価して治療法が選択される^{1,2)}。一般的に肝機能が良好で残肝機能が十分と判断される例で、比較的大きな単発あるいは少数の腫瘍の場合には、主に肝切除が選択され、3cm、3個以下の症例では経皮的局所壊死療法、なかでも最近ではRFAが行われることが多い。これらはいずれも根治的治療と位置付けられている^{3,4)}。しかし、根治的治療施行後も5年累積再発率は70%を超えており³⁾、再発を防ぐための補助療法の開発も急務である。

理想的な腫瘍拒絶抗原であるGPC3

筆者らは、共同研究者の中村らのcDNAマイクロアレイ解析のデータを用いて、GPC3が肝細胞がんの特異的に高発現する遺伝子であることを同定した。GPC3遺伝子およびGPC蛋白質は、ほとんどの肝細胞がん組織で高発現であるが、正常組織においては、胎生期の肝臓あるいは免疫学的に隔離された胎盤でしか発現がみられないことを確認した。GPC3は膜蛋白であるが、分泌もされ、肝細胞がんの腫瘍マーカーとしても有用である⁵⁾。

GPC3発現は組織特異性に優れていることから、筆者らは、この新規がん胎児性抗原GPC3が、理想的な腫瘍拒絶抗原になりえるかどうかを検討した。マウスや肝細胞がん患者の血液中リンパ球を用いて、日本人の約60%が陽性であるHLA-A24拘束性GPC3由来ペプチド(EYILSLEEL)を同定した⁶⁾。同様に、日本人の40%が陽性で、欧米白人のメジャータイプであるHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチド(FVGEFFTDV)を同定した⁷⁾。

非常に重要なことであるが、以上のマウスの実験において、GPC3抗原の免疫によって、ペプチド特異的CTLが誘導され、抗腫瘍効果は認められたが、自己免疫現象などの副作用はまったく誘導されなかった^{6,7)}。

マウスを用いた安全性と有効性の証明(前臨床試験の概要)

最善のプロトコルを作成するため、マウスを用いて、臨床試験で用いる2種類のGPC3ペプチドとともに投与する至適アジュバントの検討を行った⁸⁾。GPC3特異的なCTLは、不完全フロイントアジュバント(IFA: incomplete Freund's adjuvant)との併用投与群においてのみ、誘導された。ペプチド単独では無効で、IFAと混合すると有効になることを証明し、臨床試験ではペプチドとIFAの混合物を投与することとした。

次に、ペプチド投与量によって免疫応答の誘導能に相違がみられるかを検討した結果、CTLの誘導能はペプチド投与量に依存し、最大投与量50 μ gの投与群で最も多くのCTLが誘導された。さらに投与回数について検討したところ、2回以上の免疫で、抗原特異的な免疫応答が観察された。

これらの結果から、ペプチドワクチンに用いるアジュバントとして、少なくともIFAは必須であると考えられた。そのほかのアジュバントの併用による免疫増強効果に関しては今後の検討課題である。また、ペプチドワクチンにおけるペプチド投与量

についてのこれまでのコンセンサスとして、免疫応答の強弱はペプチド量には依存しないと考えられている。しかしながら筆者らが行ったマウスの実験では、ペプチド投与量に依存して強い免疫を誘導できるとの結果に至った。ただ、単純に体重換算すると、マウスでの50 μ gはヒトでの100mgに相当し、コストも膨大となるばかりか、その溶液を皮内注射するとなれば、1回に数十か所も注射しなければならない量であるため、現実的には不可能である。そこで第I相臨床試験では、投与回数を3回、投与量を0.3, 1.0, 3.0mgの3段階とし、安全性を確認しながら用量を増やしていく設定にし、免疫学的モニタリングにより次相の至適投与量を決める方針にした。

GPC3ペプチドワクチンによるCTL誘導メカニズム

GPC3ペプチドワクチンにより肝細胞がんを傷害するペプチド特異的CTLが誘導されるメカニズムを図1に示す。

- ①皮内にはランゲルハンス細胞や真皮内樹状細胞というプロフェッショナルなT細胞教育係(抗原提示細胞)が存在し、患者の皮内にGPC3ペプチドを注射すると、その細胞の表面のHLAにGPC3ペプチドが結合する。
- ②投与されたGPC3ペプチドをのせた抗原提示細胞によって、刺激を受けたキラーT細胞が活性化し、増える。

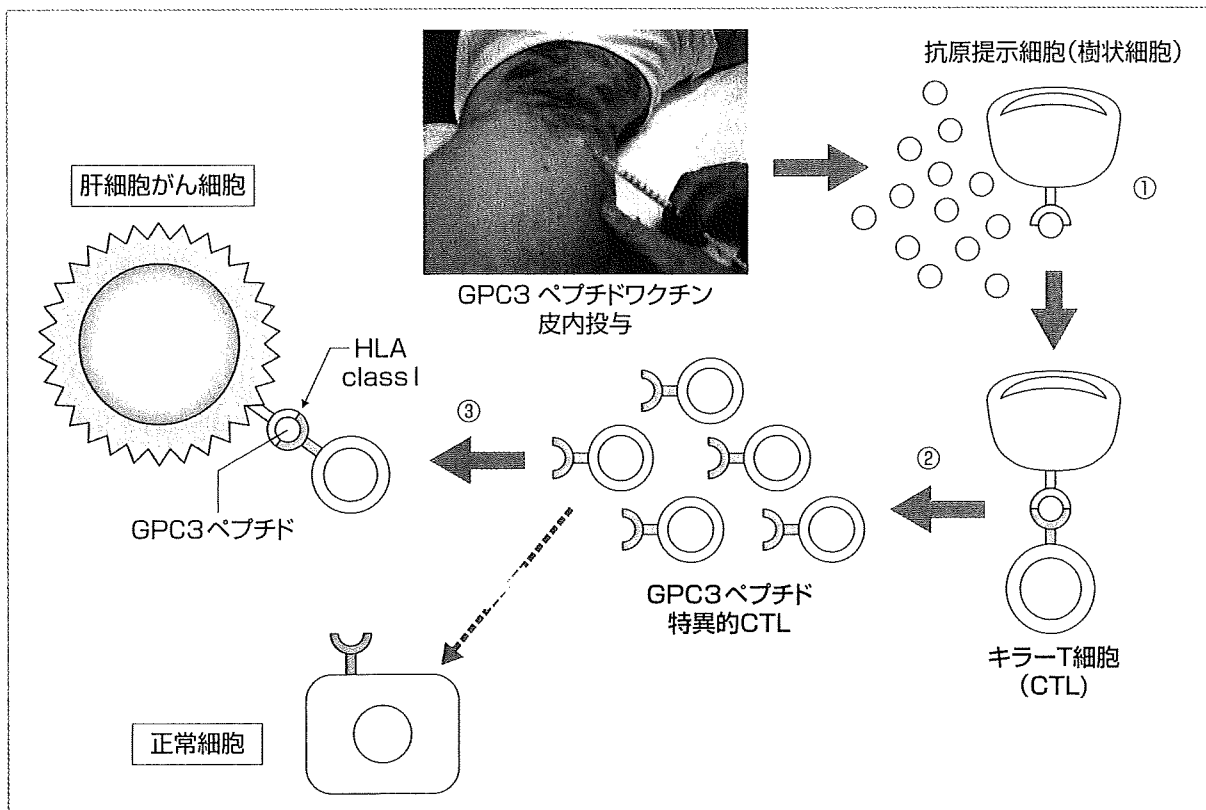


図1 GPC3ペプチドワクチンにより肝細胞がんを傷害するペプチド特異的CTLが誘導されるメカニズム

- ③ペプチド特異的CTLは、がん細胞の表面にあるがんの目印(GPC3ペプチド)をみつけてがん細胞を攻撃する。正常細胞の表面にはGPC3ペプチドがないため、攻撃されない。

2 方法

第 I 相臨床試験研究の概要を図2に示す。

■ 1. 目的

肝細胞がんに対しては、切除術をはじめとするさまざまな局所治療法や、抗がん剤を用いた動注あるいは全身化学療法が行われているが、これらの治療に抵抗性あるいはその適応のない患者も決して少なくない。このような病状に対する適当な治療法はなく、症状緩和など支持療法が行われているのが現状である。本試験は、局所療法または抗がん剤による化学療法が無効あるいはその適応のない、HLA-A24あるいはHLA-A2陽性の進行肝細胞がん患者を対象とした、HLA-A24あるいはHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチドワクチンを用いた免疫療法の第 I 相臨床試験である。本試験はGPC3由来ペプチドワクチンの安全性を評価するとともに、本ペプチドワクチンの投与量の違いにより、末梢血中のGPC3ペプチド特異的CTLが増加するかを評価し、至適投与量を決定することを目的とする。

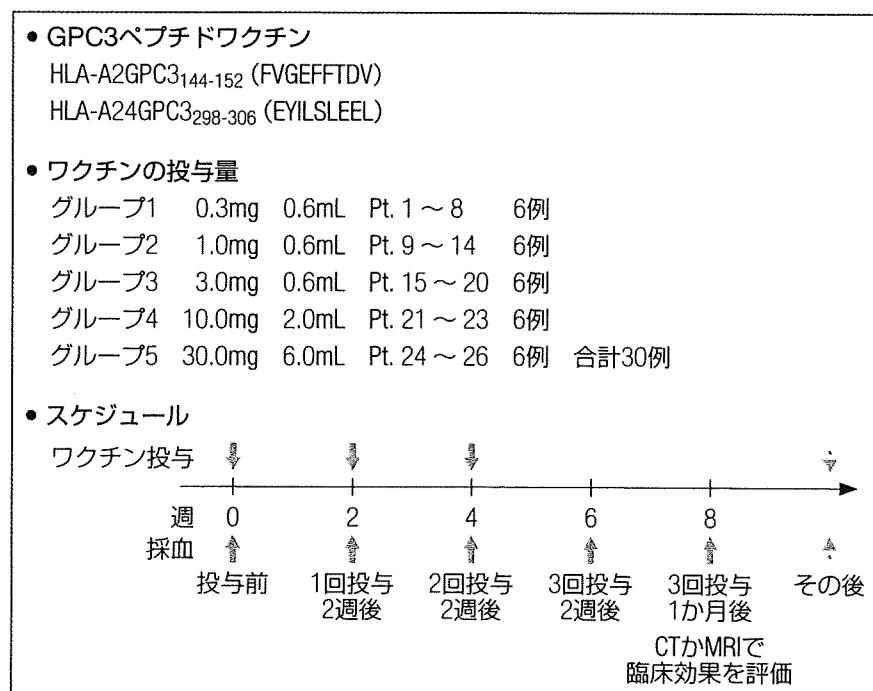


図2 ■ 進行肝細胞がんを対象としたGPC3ペプチドワクチン第 I 相臨床試験

■ 2. 対象

対象は、局所療法または抗がん剤による化学療法が無効あるいはその適応がないと判断された肝細胞がん患者で、HLAタイピング検査によりHLA-A24あるいはHLA-A2陽性であることが確認された患者である。

■ 3. 治療

HLAのタイプにより、HLA-A24拘束性GPC3由来ペプチド(EYILSLEEL)またはHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチド(FVGEFFTDV)を用いた。2週間に1回、計3回投与する。

■ 4. 免疫学的モニタリング

IFN- γ ELISPOT解析とHLA-GPC3ペプチド複合体マルチマーを用いたフローサイトメトリー解析により、末梢血中のGPC3ペプチド特異的CTLの増加程度を観察する。

■ 5. 主要評価項目

- ①有害事象の種類と発現割合。
- ②免疫学的モニタリングによる特異的免疫反応の誘導の観察。

■ 6. 副次評価項目

奏効割合

奏効割合の解析対象集団を対象として、3回目のワクチン終了1か月後にCTあるいはMRIの画像診断を行い、RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)に従って判定し、評価する。

腫瘍マーカーの推移

肝細胞がんの腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II, GPC3) を測定して記録し、ペプチドワクチンの効果を腫瘍マーカーの値の推移によって評価する。

3 治療成績・現在の結果 (副作用を含む)

■ 1. 安全性

1回0.3mg投与から30mg投与まで、26例全例に痒みや痛みを伴わない投与局所の発赤や硬結を認めた。それ以外では、2例に一過性の異所性の発疹、3例に一過性の38℃までの発熱を認めたが、計26例の安全性に問題はなかった。

■ 2. CTLの誘導

ほぼ全例で、末梢血中にGPC3ペプチド特異的CTLの頻度の増加が検出された。筆者らのマウスでの研究結果と同様、その頻度には投与量依存性が示唆された。実際、

ワクチン後のがん組織内に、CD8陽性CTLが多数浸潤していることが、複数の患者で証明できた。

■ 3. 抗腫瘍効果

約60%の症例において、初回ワクチン投与後2か月で腫瘍マーカー PIVKA-II の低下を認めた。その頻度にも投与量依存性が示唆された。

また3.0mg投与の6例には、腫瘍マーカーの減少に加え、腫瘍内の壊死、一部腫瘍の縮小などの臨床効果も認められた。ワクチン効果に投与量依存性が示唆されたため、当初は投与量は3.0mgまでの予定であったが、さらに投与量を増やし、10mg投与の3例、30mg投与の3例の計6例を第I相臨床試験に追加して実施した。

初回ワクチン投与2か月後の画像診断での評価 (RECIST) では、約60%の症例がSDであった。また、30mg、3回投与の1例に、腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現した。

4 今後の課題・考察

本試験により、GPC3ペプチドワクチンの安全性と免疫学的有効性ならびに臨床効果が示され、ほかに治療法がない進行肝細胞がん患者にとっても有用であると考えられた。

30mg、3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現したが、投与局所の反応が3.0mg投与よりも強いことや、1例だけに認められた効果ということもあり、効果・安全性評価委員会では進行肝細胞がんに対する次相の推奨投与量を決定できず、さらに10mg、30mg投与を3ないし6例ずつ追加して最終決定する方針にした。現在、次相の推奨投与量を決定するために試験を継続中である。

またこのようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいはCTで観察できない腫瘍があったとしても、腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、手術やRFAなどの肝細胞がん根治的治療後の再発予防を目指した第II相臨床試験も研究計画書を作成して、国立がんセンター倫理審査委員会に申請し、承認されたところである(図3)。その際の1回投与量は3.0mgに決定している。がんワクチン療法標準化へ向けては、第II相臨床試験のデザインこそが大事だと考えており、誰もが納得するかたちでペプチドワクチンの有効性を証明したい。

GPC3は、肝細胞がんのみならず、悪性黒色腫(メラノーマ)、小児がん(肝芽腫、神経芽腫、腎芽腫)、卵巣明細胞がん、卵黄嚢腫瘍、絨毛がん、肺扁平上皮がんにも発現しており、それらのがんに対しての応用も期待される。メラノーマ、卵巣がんについては、有効性を確認する第II相臨床試験の実施体制を整えている。小児がんについては、推奨投与量を定めるために第I相臨床試験から計画する予定である。

現在、がんの補助療法あるいは手術などの局所療法が無効ながんに対する治療法として主流の抗がん剤は、有効な場合もあるが、無効で有害事象だけが生じる場合も少

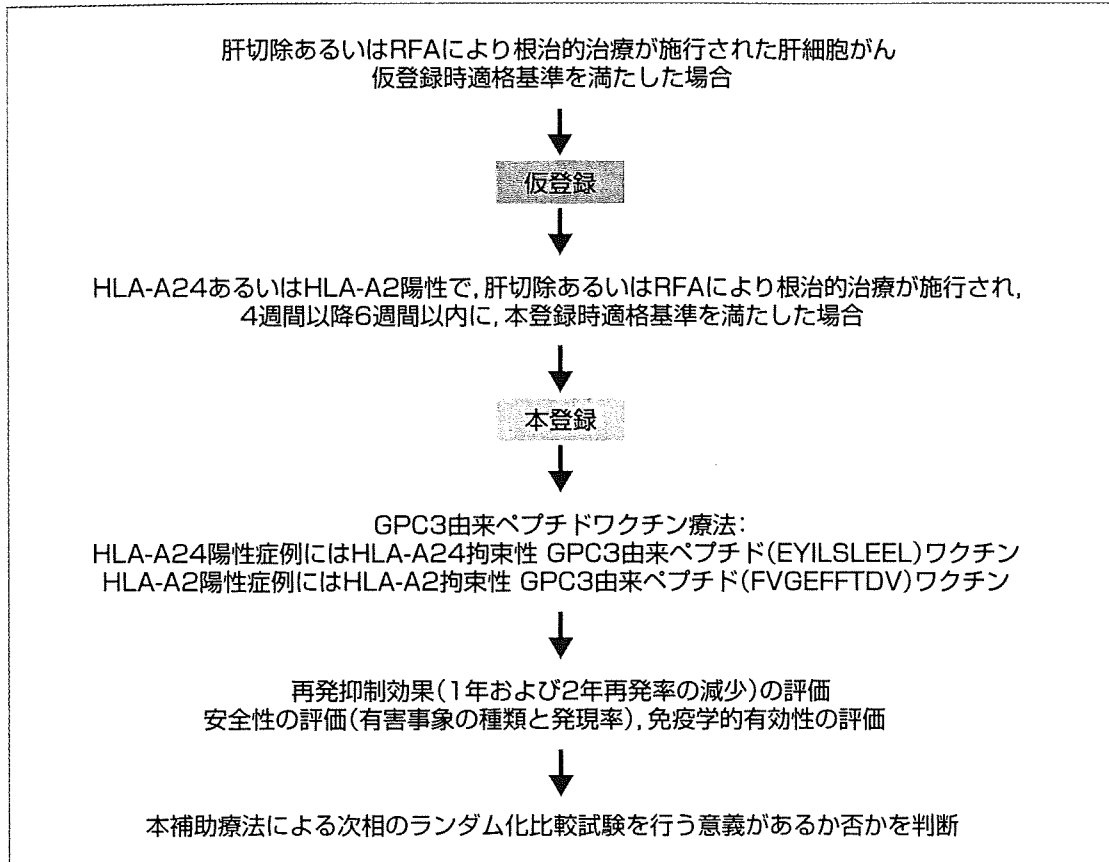


図3 GPC3由来ペプチドワクチンを用いた肝細胞がん根治的治療後補助療法の第Ⅱ相臨床試験 (シェーマ)

なくない。また、最近脚光をあびている分子標的治療薬は高額であることも問題である。さらに、まだ元気であっても、「あなたにはもう治療法はありません。」と宣告される患者も少なくない。筆者らが実施するがん特異抗原を標的とした免疫療法は、理論上、重篤な有害事象は起こりえず、有効性さえ証明できれば、標準的な治療法や補助療法となりうる可能性もある。また将来的にこれらワクチンなどの免疫療法により、がんの予防法が確立できれば、国内がん患者数の減少に寄与することができ、国民の健康維持におおいに貢献できるものと考えている。ワクチンは、従来の抗がん剤より安価に提供でき、ワクチン療法は開業医など、どこの医療施設でもできる治療である。抗がん剤治療に頼ってきたがん治療を大きく変える可能性があり、患者のQOLの改善にとっても大きな役割を果たすものと考えている。まだまだ越えなければいけないハードルは多いが、がん特異的免疫療法ががん治療を変える可能性は十分にあると信じている。