

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重要だと考えており、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

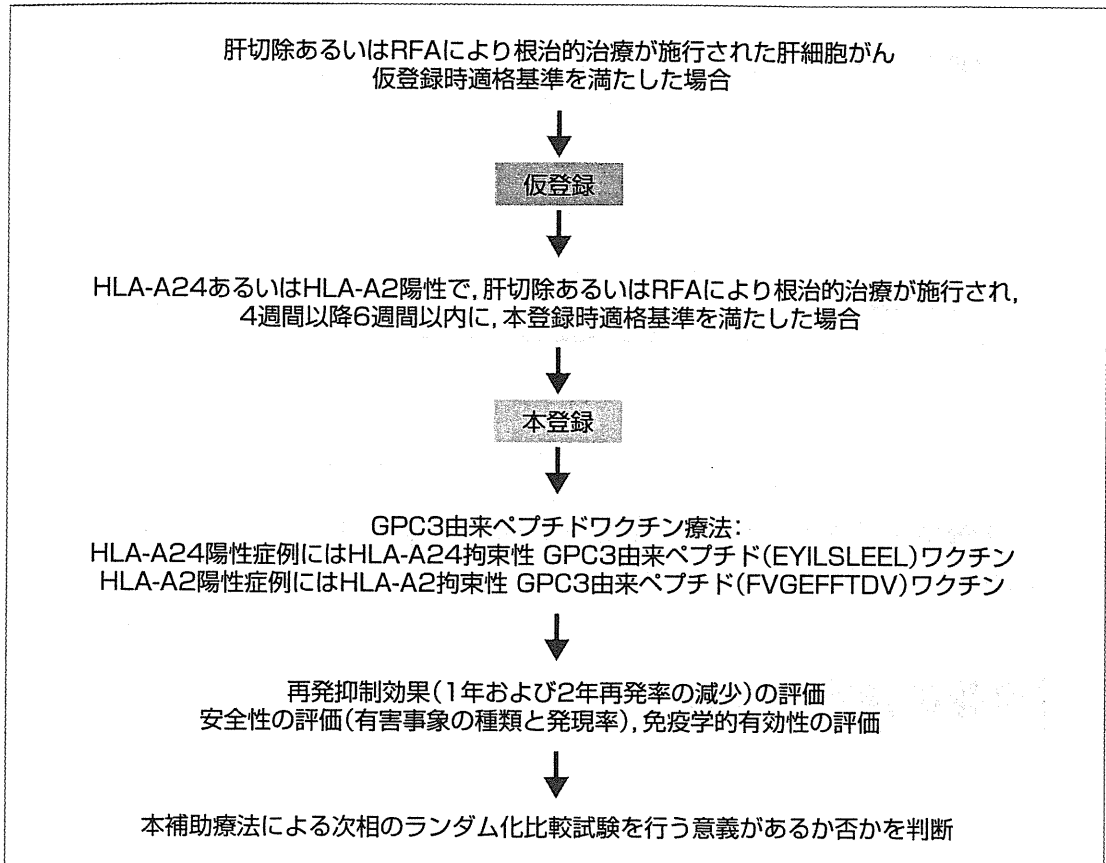


図3 GPC3由来ペプチドワクチンを用いた肝細胞がん根治的治療後補助療法の第Ⅱ相臨床試験 (シェーマ)

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。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。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。

## 参考文献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002-2003). 肝臓 2007 ; 48 : 117-140.
- 2) Okuda K et al. Hepatobiliary disease. Primary Malignant Tumors of the Liver. London : Blackwell Science Ltd. 2001. pp. 343-389.
- 3) Yamamoto J et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma : comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology 2001 ; 34 : 707-713.
- 4) Ryu M et al. Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma : a retrospective multicenter study. Jpn J Clin Oncol 1997 ; 27 : 251-257.
- 5) Nakatsura T et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. Biochem Biophys Res Comm 2003 ; 306 : 16-25.
- 6) Nakatsura T et al. Mouse homologue of a novel human oncofetal antigen, Glypican-3, evokes T cell-mediated tumor rejection without autoimmune reactions in mice. Clin Cancer Res 2004 ; 10 : 8630-8640.
- 7) Komori H et al. Identification of HLA-A2- or -A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 2689-2697.
- 8) Motomura Y et al. HLA-A2 and -A24- restricted glypican-3-derived peptide vaccine induce specific CTLs : Preclinical study using mice. Int J Oncol 2008 ; 32 : 985-990.

# 12 がん免疫療法

## はじめに (近年のがんワクチン療法の進展)

近年、がん治療の選択肢の一つとして、比較的副作用の少ない免疫療法が注目されている。本年(2009年)の米国臨床腫瘍学会(ASCO)では、無治療進行濾胞性リンパ腫における化学療法後完全寛解例に対して、自己リンパ腫由来イデオタイプ蛋白ワクチン治療の無作為化二重盲検比較第3相試験の結果、ワクチン群が6カ月以上の寛解状態を維持でき、コントロール群に比べ、有意に無再発生存期間の延長がみられたと報告された<sup>1)</sup>。また、進行悪性黒色腫に対する大量IL-2併用改変gp100ペプチドワクチン治療の前向き無作為第3相臨床試験の結果、ペプチドワクチン投与群で有意に高い奏効率と、無増悪生存期間の延長がみられ、ペプチドワクチン療法としては、第3相臨床試験で初めて有意な改善を示す報告がなされた<sup>2)</sup>。海外では、各種がんにも効果的な腫瘍抗原ペプチド、蛋白、遺伝子、ウイルスベクター、患者自己腫瘍由来抗原蛋白、がん抗原感作樹状細胞を利用したがんワクチンの開発が精力的に行われ、臨床試験が進められている。本稿では、海外にて後期臨床試験まで進められている主ながんワクチン臨床試験と国内のがんワクチン臨床試験につい

て、本年のASCOで報告された最新の情報も含めてがん種別に述べてみたい。

## 1. 免疫療法について

がん免疫療法は、大きく4種類に分類できる(表1)。抗原非特異的能動免疫療法の一つであるIFN- $\alpha$ 療法やIL-2療法などのサイトカイン療法は、すでに腎細胞がんで実施されている。抗原非特異的受動免疫療法の一つであるLAK療法は、IL-2で活性化したリンパ球を体外で大量培養し、体内に戻す細胞移入療法である。

1991年にベルギーのBoonらが、世界で初めてがん抗原MAGE-1を同定して以来<sup>3)</sup>、多くのがん抗原が次々に同定され、がんの特異的な抗原を標的とした免疫療法の開発が始まった。抗原特異的能動免疫療法には、がん抗原由来のペプチド、蛋白、DNAなどをアジュバントとともに投与し、体内で抗原提示細胞を感作し、エフェクター細胞であるキラーT細胞やヘルパーT細胞を活性化、増殖させるワクチン療法と、体外で患者由来の抗原提示細胞である

表1 がん免疫療法の分類

	能動免疫	受動免疫
抗原特異的	ワクチン療法(ペプチド、蛋白、遺伝子、ウイルスベクター) 抗原感作樹状細胞療法	抗体療法 抗原特異的養子免疫細胞療法
抗原非特異的	サイトカイン療法	LAK療法

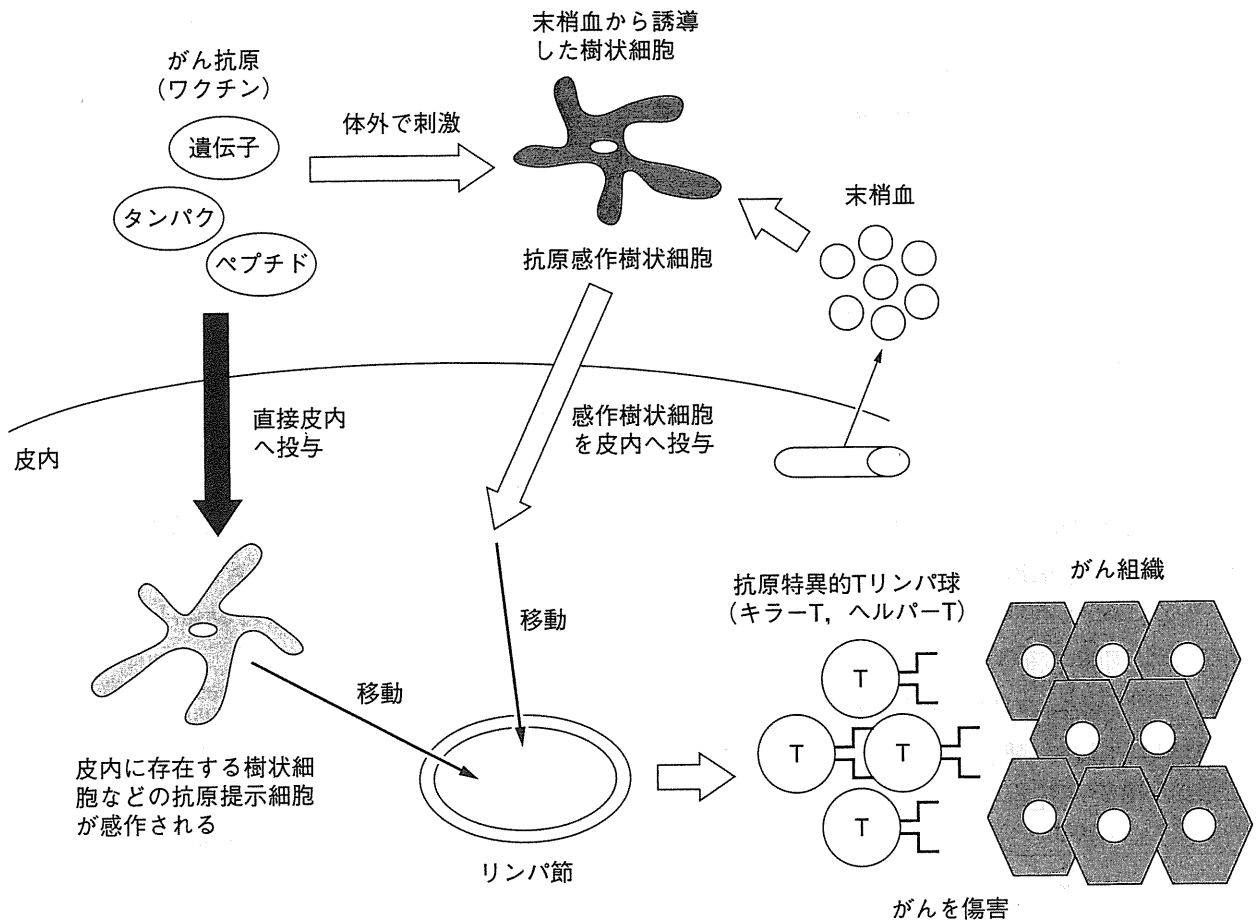


図 1 がんワクチン療法 概念図

樹状細胞を培養し、がん抗原を感作した後、体内へ戻す抗原感作樹状細胞療法がある(図1)。近年精力的に臨床試験が行われ、最も研究が進んでいる悪性黒色腫では第3相臨床試験での有意に高い奏効率と、無増悪生存期間の延長も証明された<sup>2)</sup>。さらに抗原特異的受動免疫療法として、米国国立衛生研究所の Rogenberg らは、悪性黒色腫を対象に抗がん剤と全身放射線照射にて体内リンパ球除去前処置後、体外で大量培養した腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を体内へ戻す TIL 養子免疫細胞療法によって、奏効率70%という驚異的な結果を報告している<sup>4)</sup>。この治療方法は、GMP 準拠の cell processing center 設備や専門的な培養技術などを要するため、どの施設でもできる治療方法ではない。抗体療法は、B細胞リンパ腫に対する rituximab、乳がんに対する trastuzumab などすでに広く臨床で使用されており、抗原特異的受動免疫療法に分類される。

国内では、抗原特異的能動免疫療法の中でもペプ

チドワクチン療法が精力的に研究が行われており、ペプチドワクチンの早期創薬化を目的としたプロジェクトが先端医療開発特区(スーパー特区)で採択された。以下では、がん免疫療法のなかでも実地臨床において比較的施行しやすいと思われるワクチン療法、抗原感作樹状細胞療法の国内外の臨床試験の現状について述べる。

## 2. がん種別のワクチン開発状況について(表2)

### 1) 肺がん

肺がんでは、GlaxoSmithKline (GSK) 社が、MAGE-A3 蛋白ワクチン「MAGE-A3 ASCI」の臨床試験を進めている。Vansteenkiste らは、非小細胞肺がん完全切除後の再発予防目的に、MAGE-A3 蛋白ワクチン療法無作為化二重盲検比較第2相臨床試験の結果、術後再発率が27%軽減したと報告した<sup>5)</sup>。

表2 がん種別ワクチン開発状況

対象がん種	開発名, 抗原名	投与内容	海外/国内	開発段階
肺がん	MAGE-A3 ASCI	蛋白	海外	Phase III
肺がん	WT1	ペプチド	国内	Phase I
脳腫瘍	DCvax-brain	自己由来腫瘍細胞抽出抗原感作した自己樹状細胞	海外	スイスで承認
脳腫瘍	WT1	ペプチド	国内	Phase II
脳腫瘍	テーラーメイドペプチドワクチン	ペプチド	国内	Phase I
脳腫瘍	自家ワクチン	自己由来ホルマリン固定腫瘍	国内	Pilot study
腎細胞がん	Oncophage	自己由来腫瘍細胞抽出熱ショック蛋白 gp96	海外	ロシアで承認
腎細胞がん	CA9	ペプチド	国内	Phase II
前立腺がん	Provenge	前立腺がん抗原 PAP/GM-CSF 融合蛋白感作した自己樹状細胞	海外	Phase III
前立腺がん	テーラーメイドペプチドワクチン	ペプチド	国内	Phase I/II
膀胱がん	GV1001	ペプチド	海外	Phase III: 有効示せず
膀胱がん	VEGFR2	ペプチド	国内	Phase I
肝細胞がん	GPC3	ペプチド	国内	Phase I
子宮頸がん	GARDASIL	遺伝子組み換えウイルス様粒子	海外	諸外国で承認
子宮頸がん	Cervarix	遺伝子組み換えウイルス様粒子	海外	諸外国で承認

またその後の追跡調査の結果、「MAGE-A3 ASCI」投与群にみられた有害事象は、注射から24時間以内の注射部位の軽度の反応と発熱程度で、化学療法を行った場合と比べると非常に軽かった。この結果より「MAGE-A3 ASCI」の術後の再発リスク減少作用は化学療法と同程度で、副作用は化学療法に比べ低いことを示した<sup>6)</sup>。現在大規模な第3相臨床試験が進行中である。

国内では、岡らが、肺がん症例10例に対してWT1 (Wilms' tumor) ペプチドワクチン療法第1相試験の結果、3例の腫瘍マーカー低下例を認めたと報告しているが<sup>7)</sup>、国内では肺がんに対するがんワクチン療法の開発が十分進んでいるとはいえない。

## 2) 脳腫瘍

Northwest Biotherapeutics社は、自己由来の腫瘍細胞抽出抗原にて刺激した自己由来樹状細胞をワクチンする「DCvax-brain」をがん治療ワクチンとして初めて開発し、2007年スイスで脳腫瘍を対象に承認された。Glioblastoma multiformeを対象とした第1/2相試験後の長期追跡調査の結果が今年の2月に

発表され、手術、放射線療法、化学療法からなる標準治療のみを受けた患者の5年生存率は、5%未満であるのに対し、DCvax-brain ワクチン群では、5生率25%、2生率68%と非常に良好な結果だったと報告した。現在、多施設による大規模第2相臨床試験が進行中である。

国内では、Izumotoらが、HLA-A24陽性 glioblastoma multiforme を対象にしたWT1ペプチドワクチン療法の第2相臨床試験の結果、21例中、2例部分奏効PR、10例安定SDと報告している<sup>8)</sup>。Yajimaらは、進行悪性グリオーマに対して患者個々に免疫反応のあった4エピトープペプチドを選択しワクチンする、テーラーメイド型ペプチドワクチン療法第1相臨床試験21症例において、5例部分奏効PR、8例安定SDと良好な成績を示した<sup>9)</sup>。Ishikawaらは、glioblastoma multiforme を対象に自己由来ホルマリン固定腫瘍ワクチン療法のパイロットスタディを行った結果、12症例中、1例に完全奏効CR、1例部分奏効PR、2例MR、1例安定SD、7例増悪PDとの結果を報告している<sup>10)</sup>。

### 3) 腎細胞がん

腎細胞がんでは、Antigenics 社が患者自己由来腫瘍細胞から熱ショック蛋白である gp96 を抽出精製し、投与するワクチン「Onchophage」を開発した。gp96 などの熱ショック蛋白質はシャペロン分子としてがん抗原由来の多種類のペプチドと結合した形で存在しており、自己腫瘍由来 gp96 の抽出精製は同時に、自己腫瘍由来の多種がん抗原ペプチドも精製され、ワクチンされることになる。第3相臨床試験の結果、ワクチン群とコントロール群に全生存期間に差はみられなかったが、無再発生存期間では、ワクチン群で45%改善がみられた。ロシア、EUですでに2008年に承認されている。

国内では、Uemura らが、HLA-A24 陽性進行腎細胞がん(明細胞がん)を対象に、IFN- $\alpha$  併用 CA9 (carbonic anhydrase 9) ペプチドワクチンの第2相臨床試験について本年の ASCO で報告した<sup>11)</sup>。ワクチン症例21例中、肺、リンパ節転移を有した1例で、完全奏効 CR となり、その後16カ月再発がみられなかった。また、多発肺転移を有した1例が部分奏効 PR となった。他3例安定 SD という、良好な結果を示した。

### 4) 前立腺がん

前立腺がんでは、Dendreon 社が前立腺がん抗原 PAP (prostatic acid phosphatase) と GM-CSF との融合蛋白で患者由来樹状細胞を刺激し、投与するワクチン「Provence」を開発した。転移性無症候性のホルモン抵抗性前立腺がんに対して、プラセボ対照無作為二重盲検第3相臨床試験が行われ、無増悪生存期間に統計学的有意差はみられなかったが、全生存期間では有意差がみられ、ワクチン投与群で、生存期間中央値が4.5カ月延長した<sup>12)</sup>。

国内では、Noguchi らが、ホルモン抵抗性前立腺がんを対象に、14種類の peptide のうち、vaccine 前血漿中に抗体が存在する4 epitope peptide を患者個々に合わせて選択し、4 peptides 同時ワクチンする personalized peptide vaccine (PPV) を試行した結果を ASCO2009 にて報告した<sup>13)</sup>。low dose EMP (280 mg/day) + PPV 群と full doze EMP (560 mg/ml) のみの群で無作為な臨床試験が行われた結

果、low dose EMP + PPV 群での無増悪生存期間が246日間であるのに対し、full dose EMP のみでは85日間であり、PPV 群で優位な延長を認めた。

### 5) 膵がん

Pharmexia 社は、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素由来の class II エピトープペプチドワクチン[hTERT (611-626)], 「GV1001」を開発した。進行膵がんを対照に、gemcitabine 併用 GV1001 ワクチン治療無作為比較第3相臨床試験の結果が、ASCO2009 で報告されたが、GV1001 ワクチン群での有効性を示せなかった<sup>14)</sup>。

国内では、Yamaue らが、HLA-A24 陽性進行膵がんを対象に、gemcitabine 併用 VEGFR2 ペプチドワクチンの第1相臨床試験の結果を、ASCO2009 で報告した<sup>15)</sup>。エントリーされた18症例中、1例部分奏効 PR, 11例安定 SD で、disease control rate が、67% (12/18 症例) で、生存期間中央値が8.7カ月だった。現在、オンコセラピー・サイエンス社による大規模な無作為第2相、第3相臨床試験が進行中である。

### 6) 肝細胞がん

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、我々が、HLA-A24, A2 陽性進行肝細胞がんを対象に、Glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチンの第1相臨床試験を実施している。安全性に問題はなく、ほぼ全例に末梢血中ペプチド特異的 CTL の頻度の増加が検出され、その頻度には投与量依存性が示唆された。ワクチン後のがん組織内に、CD8 陽性キラー T 細胞が多数浸潤していることが、複数の症例で証明できた。約60%の症例において初回ワクチン投与後2カ月の間に腫瘍マーカー PIVKA-II の低下を認め、RECIST 基準での評価では約60%の症例が SD であった。30 mg, 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)が出現した。今後はもう他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第2相試験で検証するとともに、このようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいは CT でみえ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の第2相試験を実施する。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、それらのがん種に対しての応用も期待される。

## 7) 子宮頸がん

以上、がん治療用ワクチンを述べてきたが、がん予防用ワクチンも存在する。子宮頸がんの原因である、ヒトパピローマウイルス(HPV)感染を予防するワクチンとして、米Merck社「GARDASIL」と英GlaxoSmithKline社「Cervarix」が開発され、2006年に米国をはじめ諸外国で承認された。このワクチンの登場により発がん性HPVである16型と18型の感染を予防し、約70%の子宮頸がんが予防可能となった。日本では現在申請中である。

## 結語

現在のところ、がんワクチン療法としては、抗がん剤を凌駕する腫瘍縮小効果を示せていないのが現状ではあるが、重篤な毒性がほぼないということと、抗がん剤とは異なった機序による抗腫瘍効果を示し、がん種によっては延命効果もみられることから、抗がん剤や分子標的治療薬との併用による相乗効果や、抗がん剤治療に耐えられない患者への適応など、新たながん治療の選択肢の一つに十分なりうる。またワクチンは本来ウイルス感染予防治療として発達してきたが、がんワクチンも今後臨床試験が蓄積されていけば、がん予防にも威力を発揮することが期待されている。免疫学は、まだまだ未知の領域であり、今後この領域からがん治療に対するブレイクスルーを期待したい。

## ●文献

- 1) Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, et al. Idiotypic vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission: Phase III clinical trial results. ASCO2009, Abstract; No: 2.
- 2) Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al. A

- phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100: 209-217 (210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. ASCO2009, Abstract; No: CRA9011.
- 3) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254: 1643-7.
- 4) Dudley ME, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5233-9.
- 5) Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage I B/II non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO2007, Abstract; No: 7554.
- 6) Vansteenkiste J. Phase II randomized study of MAGE-A3 immunotherapy as adjuvant therapy in stage I B/II non-small cell lung cancer (NSCLC): 44-month follow-up, humoral and cellular immune response data. *European Lung Cancer Conference (ELCC)*. 2008; Abstract: 1480
- 7) 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 USA*. 2004; 101: 13885-90.
- 8) Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, et al. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2008; 108: 963-71.
- 9) Yajima N, Yamanaka R, Mine T, et al. Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 5900-11.
- 10) Ishikawa E, Tsuboi K, Yamamoto T, et al. Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. *Cancer Sci*. 2007; 98: 1226-33.
- 11) Uemura H, Uejima S, Tanaka M, et al. A phase II study of carbonic anhydrase 9 peptide vaccines with interferon- $\alpha$  in advanced renal cell carcinoma. ASCO2009, Abstract; No: 290.
- 12) Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J*



Clin Oncol. 2006; 24: 3089-94

- 13) Noguchi M, Uemura H, Kumon H, et al. A randomized trial of personalized peptide vaccine (PPV) plus low-dose estramustine (EMP) versus full-dose EMP in patients with hormone-refractory prostate cancer. ASCO2009, Abstract; No: 3007.
- 14) Buanes T, Maurel J, Liauw W, et al. A randomized phase III study of gemcitabine (G) versus GV1001 in sequential combination with G in patients with unresectable and metastatic pancreatic cancer (PC). ASCO2009, Abstract; No: 4601.
- 15) Yamaue H, Miyazawa M, Ohsawa R, et al. Phase I clinical trial with VEGFR2-epitope peptide and gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. ASCO2009, Abstract; No: 2567.

〈中津川宗秀 中面哲也〉

## 2 がん抗原の同定法と種類, それを用いた免疫療法

中面哲也\*

### 2.1 はじめに

1991年にBoonらによりメラノーマ抗原MAGE遺伝子が同定され<sup>1)</sup>, ヒトの免疫系ががんを異物として認識し, 排除しうることに科学的な根拠が与えられた。すなわち, がん化に関連して特異なタンパクが産生されると, これらの分解産物であるたった9ないし10個のアミノ酸からなるペプチドが, HLAクラスI分子に結合して細胞の表面に発現し, CD8陽性細胞傷害性T細胞(キラーT細胞, CTL: cytotoxic T lymphocyte)がこれらを識別して活性化され, がん細胞を破壊するというメカニズムが存在する。これにより, 「がん細胞だけを攻撃する特異的免疫療法」すなわち効率よくしかも副作用のないがんの免疫療法を目指すことが可能になった。体内の全ての細胞の表面のHLAクラスI分子にはペプチドが提示されているが, CTLは, このペプチドの違いによって正常の細胞とがん細胞を見分けてがん細胞を殺すことができる。

現在までに, 様々ながん拒絶抗原およびペプチドが同定され, 海外では, 各種がんに効果的ながん抗原ペプチド, 蛋白, 遺伝子, ウイルスベクター, 患者自己腫瘍由来抗原蛋白, がん抗原感作樹状細胞を利用したがんワクチンの開発が精力的に行われ, 臨床試験が進められている。最近ではいくつかの第3相臨床試験での有効性も報告されている。日本国内でも様々な施設からがんに対するペプチドワクチンの有効例の報告が散見される。

本稿では, われわれの研究成果を含めて, がん抗原の同定法と種類, それを用いた免疫療法について概説する。

### 2.2 理想的ながん拒絶抗原が備えているべき性質

免疫療法への応用を考える場合には, 多くの患者に適用できるかという汎用性, がん特異性, 免疫原性, がん拒絶能, 抗原消失性および自己免疫などの有害事象誘導の危険性などによって各抗原の特徴をとらえる必要がある。理想的ながん拒絶抗原が備えているべき性質として, ①がん患者の体内において免疫応答を誘導する抗原, ②発現の組織特異性が優れた抗原, ③免疫系からの逃避が起こりにくい抗原, の3つが重要である。

### 2.3 ヒトがん抗原の同定方法

現在までに同定されているヒトがん抗原を分類すると, ①cancer-testis (CT) 抗原, ②組織

---

\* Tetsuya Nakatsura 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部  
機能再生室 室長

表1 ヒト腫瘍抗原の同定方法

1) がん細胞に特異的に反応する T 細胞株 (クローン) を利用した, がん細胞由来の cDNA 発現ライブラリーのスクリーニング (cDNA 発現クローニング法) (MAGE ほか)
2) がんを高発現する既知のがん関連抗原由来のペプチドを合成してそれに対する CD8 陽性キラー T 細胞の反応を検討する手法 (リバーシムロジー法)
3) がん患者血清中の抗腫瘍抗原 IgG を利用した, がん細胞由来の cDNA 発現ライブラリーのスクリーニング (SEREX 法) (NY-ESO-1, HSP105 ほか)
4) cDNA マイクロアレイ解析による, 遺伝子発現の組織特異性が抗腫瘍免疫の誘導に適したがん抗原候補の同定と, その抗原性の解析 (GPC3 ほか)

特異抗原, ③変異ペプチド抗原, ④がん遺伝子・がん抑制遺伝子産物, ⑤がん胎児性蛋白質, ⑥がん細胞で発現が増強している蛋白質, などが挙げられるが, その同定方法として表 1 に示す 4 つが挙げられる。CT 抗原と総称される抗原は, 名前が示すとおり to 種々のがん組織および正常組織では免疫系から隔離された testis (精巣, 睪丸), 卵巣, 胎盤のみに発現する抗原群で, ヒトのメラノーマで同定された最初の癌抗原 MAGE, SEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) で同定された NY-ESO-1 が代表的な CT 抗原である。

#### 2.4 T 細胞により認識されるがん拒絶抗原ペプチドの同定方法と HLA 多型を考慮したがんの免疫療法

以上のような方法で同定されたがん抗原が, がん拒絶抗原と認められるためには, その抗原由来のペプチドで誘導した CTL が, がん細胞上の HLA クラス I 分子に結合する同ペプチドを認識してがん細胞を傷害することを証明しなければならない。HLA クラス I 分子に結合するペプチドは通常 9 ないし 10 個のアミノ酸からなり, HLA の多型性に対応して変化する。それぞれのクラス I 分子に結合するペプチドの結合モチーフはほぼわかっており, われわれはインターネット上でサイトにアクセスして抗原のアミノ酸配列を入力するだけで簡単に目的の HLA クラス I 分子に結合するペプチドを予測することができる ([http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla\\_bind/](http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/))。実際本当に結合するかどうかは, T2 細胞や RMA-S 細胞を用いたアッセイで確認できる<sup>2)</sup>。

欧米白人では HLA-A2 の頻度が高いこと, メラノーマの患者が多いことなどの理由により, がん拒絶抗原ペプチドとして, 現在までにメラノーマ由来の HLA-A2 拘束性のものが圧倒的に多く同定されている。日本人でも HLA-A2 の抗原頻度は 40% と比較的高いが, HLA-A 分子の中で日本人に最も頻度が高いのは 60% を占める HLA-A24 である。どちらも持っていない日本人は 15% しかいない。したがって, われわれが同定したような, ほとんどのがん患者のがんに

において高発現しているがん抗原に関して、HLA-A24あるいは-A2拘束性のがん拒絶抗原ペプチドを同定することにより、多くの日本人がん患者を対象としたペプチドワクチンや樹状細胞(DC)ワクチン、さらにはCTLの養子免疫療法などの免疫療法が可能となると考えられる。

### 2.5 がん特異的抗原 Glypican-3 (GPC3) と HSP105 の同定

#### 2.5.1 cDNA マイクロアレイ解析による肝細胞がん拒絶抗原, GPC3 の同定

われわれは、東大医科研・ヒトゲノムセンターの中村祐輔教授との共同研究により、cDNA マイクロアレイを利用した2万種類を超える遺伝子の肝細胞がん(HCC)と正常組織における発現解析データを用いて、上記の理想的ながん抗原としてふさわしいHCC特異的な新規がん胎児性抗原としてGPC3を同定した<sup>3)</sup>。マウスモデルでGPC3ががん拒絶抗原としても有用であることを証明し、マウスGPC3を導入したES細胞由来樹状細胞の抗腫瘍効果も証明した<sup>4, 5)</sup>。さらに、ヒトHLA-A2, A24によりキラーT細胞に提示されるGPC3ペプチドを同定した<sup>6)</sup>。

#### 2.5.2 膵がんのSEREX法により同定したHSP105

がん細胞由来のcDNAライブラリーを大腸菌に発現させ、その蛋白質を患者の血清中の抗がん抗原IgG抗体でスクリーニングするSEREX法により数多くのがん抗原の候補が同定されている。HSP105はわれわれが同定した極めて汎用性の高いがん特異的抗原であり、ほとんどの大腸がん、乳がん、膵がんをはじめ、食道がん、子宮がん、卵巣がん、膀胱がん、メラノーマなど様々ながんで高発現している。正常組織で高発現しているのは免疫系の攻撃から守られている精巣のみであり、理論上HSP105を標的とした免疫療法は有害事象を起こすことなくがんだけを拒絶できる<sup>7)</sup>。HSP105はがん細胞のアポトーシスの抑制に関わっており、siRNAでHSP105の発現を落とすと様々ながん細胞がアポトーシスに陥ることを発見した<sup>8)</sup>。

### 2.6 マウスモデルを用いたこれらの抗原を標的とした免疫療法の安全性と有効性の解析

HSP105に関しては、HSP105-DNAや蛋白を用いたワクチンの有効性もすでにマウスモデルを用いて証明しているが、これらはペプチドワクチンと異なり患者のHLAに関係なく使え、CTLのみでなくCD4陽性ヘルパーT細胞(Th)も誘導できる<sup>9~11)</sup>。

精巣や胎盤は免疫学的に攻撃されないように隔離された臓器であり、したがって、GPC3やHSP105を標的とする免疫療法を開発すれば、有害事象のないがんの予防・治療法が可能になってくる。われわれはGPC3とHSP105について、ヒトのHLA-A24あるいは、-A2遺伝子導入マウスを用いてのCTLエピートペプチドの同定に成功しており、マウスを用いた*in vivo*腫瘍免疫の実験系において、これらのがん抗原に対する免疫応答が、自己免疫現象を伴うことなく抗腫瘍免疫を誘導できることを証明している。

### 2.6.1 マウスを用いた GPC3 ペプチドワクチンの安全性と有効性の証明

最善のプロトコール作成のため、マウスを用いて、臨床試験で用いる2種類の GPC3 ペプチドと共に投与する至適アジュバントの検討を行った<sup>12)</sup>。不完全フロイントアジュバント (IFA) との併用投与群においてのみ、GPC3 特異的な CTL が誘導された。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見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 $\mu$ g の投与群で最も多くの CTL が誘導された。次に投与回数について検討した。2 回以上の免疫で、抗原特異的な免疫応答が観察された。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。その他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。しかしながらわれわれ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 $\mu$ 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 回に数十カ所も注射しなければならない量であり、現実的には不可能である。臨床第 I 相試験では、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容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。

### 2.7 GPC3 ペプチドワクチンの臨床第 1 相試験

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、われわれが、HLA-A24, -A2 陽性進行肝細胞がん患者を対象に、GPC3 ペプチドワクチンの臨床第 1 相試験を実施している。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 CTL の頻度の増加が検出され、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、複数の患者さんで証明できた。約 60% の症例において初回ワクチン投与後 2 カ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% の症例で 2 カ月間がんの増悪なし (安定 SD) 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) が出現した。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も示された。もう他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。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。今後はもう他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第 2 相試験で検

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で見え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）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2相試験を実施する。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、それらのがん種に対しての応用も期待される。

## 2.8 Rosenberg SAらによるヒトがんに対する強力な免疫療法の報告

米国国立がん研究所（NCI）のRosenberg SAらは、体外で培養したCTLを戻す養子免疫療法 Adoptive-Cell-Transfer therapy に、T細胞の Homeostatic Proliferation という考え方を組み合わせた免疫療法について発表した<sup>13)</sup>。Homeostatic Proliferation とは、体内のリンパ球の数は一定に保たれており、その数を減らしてやると、新たに移入されたリンパ球が生き延びて一定数に達するまで増殖するという現象である。あらかじめシクロホスファミドとフルダラビンの前投与により患者のリンパ球数を減らしておいて、そこへ大量に増やしておいた、がん細胞を傷害する CTL を移入すると、CTL が体内で長期にわたって生存し、ついには転移性メラノーマ約 50% の例で劇的な腫瘍縮小をもたらし、今までのがんの免疫療法では考えられないほどの抗腫瘍効果が観察された<sup>13)</sup>。最近では、抗がん剤と全身放射線照射にて体内リンパ球除去前処置後、体外で大量培養した腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を体内へ戻す TIL 養子細胞免疫療法によって、奏効率 70% という驚異的な結果を報告している<sup>14)</sup>。一方、この治療で用いられた CTL は、MART-1, gp100 といったメラノサイト分化抗原由来のペプチドを用いて誘導したもので、この治療により、正常メラノサイトへの攻撃による白斑やぶどう膜炎などの自己免疫現象も観察された<sup>13)</sup>。このことは、がんを拒絶できるほどの免疫療法が行われた場合、その CTL を誘導するのに使われた抗原が自己の正常臓器にも発現するものであれば、その臓器を傷害してしまう可能性があることを示している。すなわちわれわれは、がん特異的に発現する、あるいは重要な正常臓器には発現しないがん拒絶抗原を同定しなければならない。免疫療法も工夫したり他の治療と併用したりすることでペプチドワクチンよりもさらに有効な画期的治療法となりうる可能性を十分に秘めている。日本ではメラノーマの患者は少ないが、日本人に多いがんを対象に、がん特異抗原を用いて培養した CTL の養子免疫治療法を開発することで、日本人のがん治療に大きなブレークスルーが起こることは十分期待できる。われわれも、がん患者末梢血単核球（PBMC）より、GPC3 由来エピトープペプチドを用いて、抗原特異的 CTL の増殖が可能な条件を検討し、ペプチド特異的 CTL を効率よく誘導し増幅させる技術を確立して、GMP グレードの細胞培養施設 Cell Processing Center（CPC）を利用した GPC3 由来エピトープペプチド特異的

CTL の養子免疫療法の実施を目指している。

## 2.9 おわりに

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、確かに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なくない。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。まだ元気なのに、「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。われわれ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がある。また将来的にこれらワクチン等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、国民の健康維持に大いに貢献できるものとする。ワクチンはより安価に提供でき、開業医などこの医療施設でもできる治療である。さらには、がん特異抗原を用いて抗腫瘍 T 細胞を大量に培養して投与する養子免疫治療法の開発により、患者個々にオーダーメイドで有害事象のない画期的な治療が可能になれば、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する。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。

## 文 献

- 1) van der Bruggen P *et al.* *Science*, **254**, 1643 (1991)
- 2) 中面哲也ほか, *実験医学*, **22** (5) (増刊;免疫研究のフロンティア), 215 (2004)
- 3) Nakatsura T *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **306**, 16 (2003)
- 4) Nakatsura T *et al.* *Clin. Cancer Res*, **10**, 8630 (2004)
- 5) Motomura Y *et al.* *Cancer Res*, **66**, 2414 (2006)
- 6) Komori H *et al.* *Clin. Cancer Res*, **12**, 2689 (2006)
- 7) Nakatsura T *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **281**, 936 (2001)
- 8) Hosaka S *et al.* *Cancer Sci*, **97**, 623 (2006)
- 9) Yokomine K *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **343**, 269 (2006)
- 10) Miyazaki M *et al.* *Cancer Sci*, **96**, 695 (2005)
- 11) Yokomine, K *et al.* *Cancer Sci*, **98**, 1930 (2007)
- 12) Motomura Y *et al.* *Int. J. Oncol.*, **32**, 985 (2008)
- 13) Dudley ME *et al.* *Science*, **298**, 850 (2002)
- 14) Dudley ME *et al.* *J Clin Oncol*, **26**, 5233 (2008)

## 2. メラノーマに免疫療法は有効か？

### 1 序論

メラノーマは、免疫原性の高い腫瘍であるため、効率よく抗腫瘍免疫応答を誘導することにより腫瘍拒絶を期待できる（図1）。生体内での腫瘍拒絶に重要な免疫系細胞は、腫瘍が発現する分子を標的とするCD8陽性の細胞傷害性T細胞（CTL）のほか、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT細胞などがあり、樹状細胞（DC）やヘルパーT細胞によって抗原認識や活性化が行われる。こうした抗腫瘍免疫応答を活用するがん免疫療法は、能動免疫療法と受動免疫療法に分けられる（表1）。

1980年代より行われてきた免疫賦活剤やサイトカインなどによる免疫賦活療法、体外で刺激し増殖させたリンパ球を移入する養子免疫療法および、1990年代から開発が進められてきたがんワクチンなどの抗原特異的免疫療法などは、一部の患者に劇的な腫瘍拒絶をもたらすものの、多くの症例における効果は限定的であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。

2000年代に入ってから、免疫学の進歩により、制御性T細胞（Treg）などの新たな細胞群

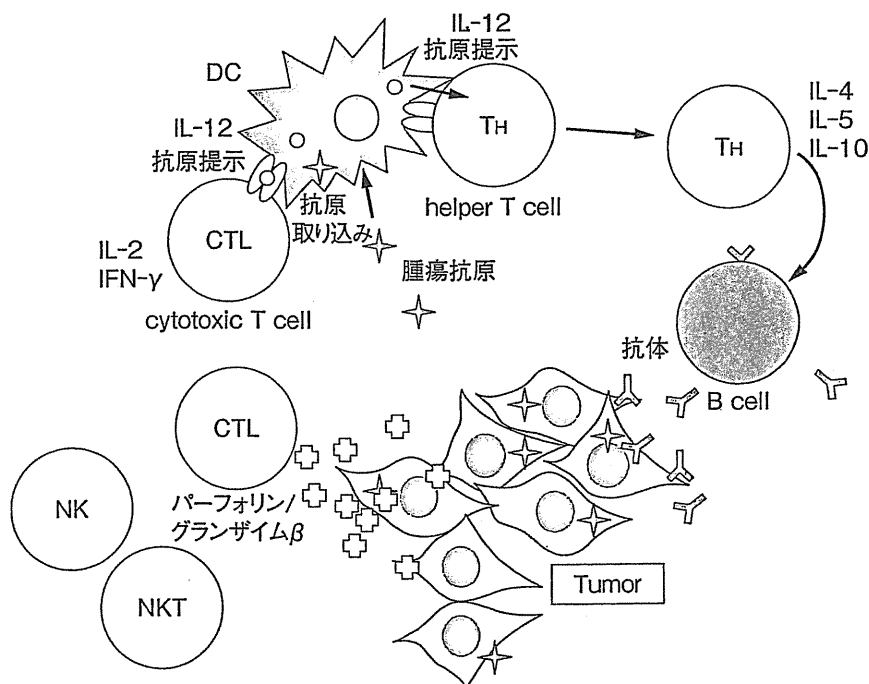


図1 腫瘍に対する免疫応答

NK: natural killer cell  
 NKT: natural killer T cell  
 DC: dendritic cell  
 CTL: cytotoxic T lymphocyte



の発見に伴って、がん微小環境における免疫回避機構の解明が進みつつある。現在では、細胞性免疫および液性免疫を増強させる努力とともに、抗腫瘍免疫応答を妨げる主たる要因の1つである免疫回避機構を打開する手法も工夫されてきており、メラノーマにおける免疫療法は新たな段階に入ったといえる。本項では、メラノーマに対する免疫療法のエビデンスを紹介するとともに、その有用性について概説する。

**表1** メラノーマに対する免疫療法

能動免疫法
サイトカイン療法/生物療法
抗原特異的免疫療法
抗原ペプチド, 蛋白, DNA
樹状細胞療法
樹状細胞+抗原ペプチド, 蛋白, DNA
樹状細胞+自己腫瘍溶解物
腫瘍破壊によるワクチン療法
放射線, 温熱, 凍結, PDT など
修飾がん細胞ワクチン
免疫増強法
アジュバント
熱ショック蛋白
受動免疫法
細胞移入/養子免疫療法
腫瘍浸潤リンパ球
活性化リンパ球
TCR 遺伝子導入リンパ球
ミニ移植

PDT: photodynamic therapy

## 2 コンセンサス

免疫療法全体を振り返った2004年のメタアナリシスによるとメラノーマに対する免疫療法の奏効率は3%と振るわない<sup>1)</sup>。しかしながら、最近5年間に発表された臨床研究の結果を詳細にみていくことにより、成績不振を打開するヒントをみいだすことが可能である。高用量IL-2療法は、単独でも16%の奏効率が認められる<sup>2)</sup>が、gp100 210Mとのコンビネーションでは22~24%に上昇する<sup>3,4)</sup>。Tregを抑制する工夫として、非骨髄破壊性/骨髄破壊性前処置と養子免疫療法のコンビネーションがきわめて優れた治療成績をあげている<sup>5)</sup>ことが示唆しているように、Tregなどの免疫回避機構を打開する手法が今後の免疫療法の開発のなかで重要な位置を占めていることは疑う余地がない。その1つであるCTLA4モノクローナル抗体療法は、Tregを抑制することにより、抗腫瘍免疫応答を回復・促進させる治療法であり、単剤では用量依存性に抗腫瘍効果がみられ、3mg/kg/週, 10mg/kg/3~4週または15mg/kg/3月の投与スケジュールで12~17%の奏効率が得られている<sup>6,7)</sup>。そして他の免疫療法と共通する点として、臨床効果が数カ月から数年の長期にわたり持続する点も確認された。さらに、gp100

などのペプチド併用で 12.5%<sup>8)</sup>や高用量 IL-2 併用で 22%<sup>9)</sup>, 樹状細胞ワクチン併用で 25%<sup>10)</sup>の奏効率が報告されていることから, 単剤よりも IL-2 やワクチン併用によって, より優れた治療効果を期待できる.

### 3 エビデンス

#### 1) Atkins MB, et al (J Clin Oncol. 1999; 17: 2105-16)<sup>2)</sup>

目的: 転移性メラノーマに対する高用量 IL-2 の静脈内投与による治療効果と毒性の評価.

対象: 米国における 270 名の転移性メラノーマ患者 (1985~1993 年).

方法: 多施設共同での後ろ向き臨床研究.

結果: 米国 NCI を含む多施設において, 60 または 72 万 IU/kg の IL-2 の静脈内投与が 8 時間毎に 14 回行われた. 奏効率は, CR が 6.2%, PR が 9.6% で, CR+PR は 16% であった. その効果は 4~106 カ月 (中央値 9 カ月) 持続した. そのうち, CR の 59% は 7 年にわたり無増悪生存を維持し, 長期生存に寄与した. その毒性は, 肺水腫や消化器症状など Grade 4 のものが 1~3% 発生したが速やかに回復し, 治療を継続することが可能であった. しかし, 6 例 (2%) が敗血症で亡くなった.

#### 2) Rosenberg SA, et al (Nat Med. 2004; 10: 909-15)<sup>1)</sup>

目的: 免疫療法の有効性の検討.

対象: 米国 NCI を含む多施設において, ペプチドワクチン, ウイルスワクチン, 遺伝子導入腫瘍細胞ワクチン, 樹状細胞ワクチン, 熱ショック蛋白ワクチンを受けた 765 症例のがん患者. うち 661 例のメラノーマ症例.

方法: メタアナリシス.

結果: 評価した 765 例全体の奏効率は 3.8% であった. そのうちメラノーマ症例 661 例の奏効率は 3% であった. 著者らは, この低い奏効率がすなわちがんワクチン療法の終着点を告げるものではなく, 抜本的な改善の必要性を強く示唆すると論じ, 制御性 T 細胞などによる免疫回避機構を打破するための CTLA-4 モノクローナル抗体療法やリンパ球除去+養子免疫療法によってがん免疫療法の新たな展開が期待できるとしている.

#### 3) Smith FO, et al (Clin Cancer Res. 2008; 14: 5610-8)<sup>3)</sup>

目的: 高用量 IL-2 の静脈内投与と単独, または, 高用量 IL-2 とワクチンのコンビネーションで治療された転移性メラノーマ患者について, 4 年以上の生存に関連する予後因子の特定および奏効率の評価.

対象: 米国における 684 名の転移性メラノーマ患者 (1985~2006 年).

方法: 多施設共同での後ろ向き臨床研究.

結果: 684 例のうち 305 例には高用量 IL-2 単独の治療が行われ, 379 例には IL-2 と

ペプチドワクチンが行われた。その結果、奏効率は、IL-2 単独の患者群が 12.8% であったのに対し、gp100 210M ペプチドワクチンとのコンビネーションが行われた群は 22% と有意に優れていた ( $p=0.01$ )。gp100 210M が含まれないペプチドワクチンとのコンビネーションによる奏効率は 13.8% であったことから、IL-2 と gp100 210M ワクチンとのコンビネーションの有用性が確認された。また、皮膚または皮下転移のみの患者においても治療成績が有意に良好であった。

4] Sosman JA, et al (J Clin Oncol. 2008; 26: 2292-8)<sup>4)</sup>

目的: メラノーマ抗原の改変ペプチドである gp100 210M は、高用量 IL-2 との併用により優れた臨床成績を上げている。この第 II 相臨床試験では、IL-2 の異なる投与スケジュールを設定し比較検討する。

対象: HLA-A\*0201 陽性の 131 例の進行期メラノーマ患者 (1998~2003 年)。

方法: 多施設共同での前向き臨床研究 (第 II 相臨床試験)。

結果: HLA A\*0201 拘束性のペプチド gp100 210M が 3 週毎に計 4 回皮下投与され、同時に 60 万単位 /kg の IL-2 が 8 時間毎に投与された。異なる IL-2 の投与回数とスケジュールによって 3 つのグループが設定された。評価可能であった 121 例患者の奏効率は、11 例の CR と 9 例の PR を含む 16.5% であった。3 群のうち、初回と 2 回目に IL-2 の投与が行われた群の OR が 23.8% で最も優れていた。

5] Engell-Noerregaard L, et al (Cancer Immunol Immunother. 2009; 58: 1-14)<sup>11)</sup>

目的: これまで行われた樹状細胞療法の有効性の評価、および、投与方法やヘルパー抗原の比較検討、免疫モニタリングと臨床効果の相関を検討。

対象: 多施設の 626 例のメラノーマ患者。

方法: メタアナリシス。

結果: これまで世界中で行われた 626 例の樹状細胞療法の治療成績のまとめによると、CR+PR は約 9%、SD を含めると約 30% であった。投与経路はリンパ節内投与と皮下投与の治療成績が皮内投与や静脈内投与のそれよりも優れており、ヘルパー抗原の併用をした群が併用しない群よりも優れていた。また免疫モニタリングでは、遅延型過敏反応よりも IFN  $\gamma$  産生細胞の数の上昇が臨床効果と相関していた。

6] Rosenberg SA, et al (Curr Opin Immunol. 2009; 21: 233-40)<sup>5)</sup>

目的: 養子免疫療法 (ACT) における骨髄非破壊性免疫抑制前処置および骨髄破壊性免疫抑制前処置の有効性の評価。

対象: 米国 NCI の転移性メラノーマ患者 93 名。

方法: 前向き臨床研究。

結果: 再発メラノーマに対し、シクロホスファミドとフルダラビンによる骨髄非破壊性免疫抑制前処置に高用量 IL-2 を併用した腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) による ACT

を実施したところ、43例中4例のCRを含む21例(49%)に奏効した。このACTに、全身放射線照射(TBI)の前処置を組み合わせることにより、2GyのTBI併用で25例中2例のCRを含む13例(52%)、12GyのTBI併用では25例中7例のCRを含む18例(72%)に奏効した。しかもCRの13例のうち12例ではCR持続期間が18から75カ月と長期間持続するという、きわめて優れた効果を認めた。

Dudley ME, et al (J Clin Oncol. 2008; 32: 5233)

Dudley ME, et al (J Clin Oncol. 2005; 23: 2346)

7] Johnson LA, et al (Blood. 2009; 114: 535-46)<sup>12)</sup>

目的: メラノーマ反応性のT細胞受容体(TCR)を遺伝子導入したリンパ球を用いた遺伝子治療の有効性の評価。

対象: 米国NCIの転移性メラノーマ患者36名(2007~2008年)。

方法: 前向き臨床研究。

結果: 米国NCIにて、MART-1 A2ペプチド拘束性およびgp100 A2ペプチド拘束性T細胞レセプターを、それぞれ20例と16例の転移性メラノーマ患者に対して、レトロウイルスを用いて遺伝子導入した自己末梢血リンパ球を用いた養子免疫を行ったところ、それぞれの奏効率は30%と19%(1例のCRを含む)であった。一部の患者には正常メラノサイトが免疫系に破壊される現象も認められた。メラノーマ特異性の高いTCRを発現したT細胞による腫瘍拒絶の効果が確認された。

8] Camacho LH, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: 1075-81)<sup>6)</sup>

目的: 進行期メラノーマ患者に対するCTLA4モノクローナル抗体トレメリムマブ投与における有害事象の調査と治療効果の評価。

対象: テキサス大学MD Andersonがん研究所病院など米国の8施設のIII期とIV期のメラノーマ患者(第I相試験28例, 第II相試験89例)。

方法: 多施設共同での前向き臨床試験。

結果: 第I相試験においては、3mg/kg/month投与群, 6mg/kg/month投与群, 20mg/kg/month投与群が設定された。第II相試験においては、10mg/kg/month投与群41例と15mg/kg/month投与群43例について評価が行われた。いずれの群においてもCR1例+PR3例がみられ、奏効率は8/84例(約10%)であり、SDを含めると32/84例(約38%)であった。CR+PR+SDの32例中12例は6カ月以上効果が持続した。

9] Wolchok JD, et al (Lancet Oncol. 2010; 11: 155-64)<sup>7)</sup>

目的: 進行期メラノーマに対するCTLA4モノクローナル抗体イピリムマブ単剤の抗腫瘍効果と有害事象の調査。

対象: 切除不能のIII期およびIV期の12カ国・217名のメラノーマ患者(2006~