

expressed genes in prevaccination and/or postvaccination PBMCs, including granulocyte-related and erythroid-related genes, were up-regulated after personalized peptide vaccination in the short-term survivors, but not in the long-term survivors. This finding may be explained by the possibility that induction of granulocyte and erythroid gene signatures may be prevented by personalized peptide vaccination in the long-term survivors.

It should also be noted that the levels of the proinflammatory cytokine IL-6 in prevaccination plasma were significantly elevated in the short-term survivors. IL-6 is a multifunctional cytokine that regulates various aspects of immune responses, acute phase reactions, and hematopoiesis. In particular, IL-6 has been reported to be deeply involved in inflammation associated with cancer development and progression.³⁴ There have been many studies describing the correlation between IL-6 levels and prognosis in various types of cancers, including prostate cancer.⁵⁶⁻⁵⁹ Interestingly, IL-6 has been also shown to rapidly generate myeloid-derived suppressor cells from precursors that are present in murine and human bone marrow or PBMCs, in the presence of other cytokines such as GM-CSF,^{60,61} although in the current study, the expression levels of plasma IL-6 were not well correlated with expressions of granulocyte-related genes in the microarray analysis (data not shown). Although the role of IL-6 in the immune responses to cancer vaccines still remains to be clarified, it is possible that the blockage of IL-6 signaling would be beneficial for enhancing the therapeutic efficacy of cancer vaccines.

To the best of our knowledge, this is the first study to characterize gene expression profiles in peripheral blood and thereby identify biomarkers for predicting clinical outcomes after peptide vaccines. Our findings suggest that the widely available gene expression profiling in peripheral blood may permit future development of molecular-based personalized immunotherapies through discrimination between patients with good and poor prognoses. Although our experimental approaches were not novel, the ability to predict patient prognosis on the basis of relatively simple assays with easily available peripheral blood samples would be of importance. It may be possible that the current study would provide important information for defining eligibility and/or exclusion criteria for personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients. Nevertheless, because this is a retrospective study with a limited number of patients, all of whom received personalized peptide vaccination, clinical utility of the identified gene signatures and gene classifier needs to be confirmed in future larger-scale,

prospective trials conducted in defined patient populations receiving or not receiving personalized peptide vaccination. In addition, the gene expression profiles identified in the current study remain to be verified by using other, independent methods for mRNA and/or protein quantification.

FUNDING SOURCES

This study was supported by the grant, Regional Innovation Cluster Program of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (to K.I.).

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES

The authors made no disclosures.

REFERENCES

1. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med.* 2008;358:2704-2715.
2. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2119-2127.
3. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-422.
4. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009;361:1838-1847.
5. Sasada T, Komatsu N, Suekane S, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Overcoming the hurdles of randomised clinical trials of therapeutic cancer vaccines. *Eur J Cancer.* 2010;46:1514-1519.
6. Butterfield LH, Palucka AK, Britten CM, et al. Recommendations from the iSBTc-SITC/FDA/NCI Workshop on Immunotherapy Biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3064-3076.
7. Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1388-1397.
8. Disis ML. Immunologic biomarkers as correlates of clinical response to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2011;60:433-442.
9. Ugurel S, Schrama D, Keller G, et al. Impact of the CCR5 gene polymorphism on the survival of metastatic melanoma patients receiving immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2008;57:685-691.
10. Liu D, O'Day SJ, Yang D, et al. Impact of gene polymorphisms on clinical outcome for stage IV melanoma patients treated with biochemotherapy: an exploratory study. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1237-1246.
11. Leibovici D, Grossman HB, Dinney CP, et al. Polymorphisms in inflammation genes and bladder cancer: from initiation to recurrence, progression, and survival. *J Clin Oncol.* 2005;23:5746-5756.
12. Breunis WB, Tarazona-Santos E, Chen R, Kiley M, Rosenberg SA, Chanock SJ. Influence of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) common polymorphisms on outcome in treatment of melanoma patients with CTLA-4 blockade. *J Immunother.* 2008;31:586-590.

13. Yurkovetsky ZR, Kirkwood JM, Edington HD, et al. Multiplex analysis of serum cytokines in melanoma patients treated with interferon-alpha2b. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2422-2428.
14. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:2645-2652.
15. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1999-2009.
16. Bedognetti D, Wang E, Sertoli MR, Marincola FM. Gene-expression profiling in vaccine therapy and immunotherapy for cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2010;9:555-565.
17. Bogunovic D, O'Neill DW, Belitskaya-Levy I, et al. Immune profile and mitotic index of metastatic melanoma lesions enhance clinical staging in predicting patient survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:20429-20434.
18. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2010;362:1890-1900.
19. Chaussabel D, Pascual V, Banchereau J. Assessing the human immune system through blood transcriptomics. *BMC Biol.* 2010;8:84.
20. Newell KA, Asare A, Kirk AD, et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest.* 2010;120:1836-1847.
21. Itoh K, Yamada A. Personalized peptide vaccines: a new therapeutic modality for cancer. *Cancer Sci.* 2006;97:970-976.
22. Noguchi M, Kakuma T, Uemura H, et al. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59:1001-1009.
23. Terasaki M, Shibui S, Narita Y, et al. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen-A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2011;29:337-344.
24. Noguchi M, Mine T, Komatsu N, et al. Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther.* 2011;10:1266-1279.
25. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009;115:3670-3679.
26. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-1512.
27. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1513-1520.
28. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26:242-245.
29. Shi L, Reid LH, Jones WD, et al. The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol.* 2006;24:1151-1161.
30. Rodriguez PC, Ochoa AC. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev.* 2008;222:180-191.
31. Tartour E, Pere H, Maillere B, et al. Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30:83-95.
32. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med.* 2011;17:320-329.
33. Disis ML. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4531-4538.
34. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008;14:109-119.
35. Davis JM III, Knutson KL, Strausbauch MA, et al. Analysis of complex biomarkers for human immune-mediated disorders based on cytokine responsiveness of peripheral blood cells. *J Immunol.* 2010;184:7297-7304.
36. Sousa I, Clark TG, Holt R, et al. Polymorphisms in leucine-rich repeat genes are associated with autism spectrum disorder susceptibility in populations of European ancestry. *Mol Autism.* 2010;1:7.
37. Haruki S, Imoto I, Kozaki K, et al. Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 2010;31:1027-1036.
38. Balakrishnan L, Milavetz B. Decoding the histone H4 lysine 20 methylation mark. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45:440-452.
39. Dziarski R, Gupta D. Review: Mammalian peptidoglycan recognition proteins (PGRPs) in innate immunity. *Innate Immunol.* 2010;16:168-174.
40. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res.* 2001;61:4756-4760.
41. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. *Cancer Res.* 2009;69:1553-1560.
42. Brandau S, Trellakis S, Bruderek K, et al. Myeloid-derived suppressor cells in the peripheral blood of cancer patients contain a subset of immature neutrophils with impaired migratory properties. *J Leukoc Biol.* 2010;89:311-317.
43. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:162-174.
44. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol.* 2009;182:4499-4506.
45. Peranzoni E, Zilio S, Marigo I, et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:238-244.
46. Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res.* 2011;71:2411-2416.
47. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell.* 2009;16:183-194.
48. Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med.* 2010;16:219-223.
49. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, Lienenklaus S, Weiss S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate

- tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *J Clin Invest.* 2010;120:1151-1164.
50. Wislez M, Rabbe N, Marchal J, et al. Hepatocyte growth factor production by neutrophils infiltrating bronchioloalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma: role in tumor progression and death. *Cancer Res.* 2003;63:1405-1412.
 51. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordmark M, Lundbeck F, von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4709-4717.
 52. Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, Kaiser LR, Albelda SM. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1⁺/CD11b⁺ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6713-6721.
 53. Vincent J, Mignot G, Chalmin F, et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res.* 2010;70:3052-3061.
 54. Ko JS, Zea AH, Rini BI, et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res.* 2009;15:2148-2157.
 55. Lebbink RJ, van den Berg MC, de Ruiter T, et al. The soluble leukocyte-associated Ig-like receptor (LAIR)-2 antagonizes the collagen/LAIR-1 inhibitory immune interaction. *J Immunol.* 2008;180:1662-1669.
 56. Scambia G, Testa U, Benedetti Panici P, et al. Prognostic significance of interleukin 6 serum levels in patients with ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1995;71:354-356.
 57. Nakashima J, Tachibana M, Horiguchi Y, et al. Serum interleukin 6 as a prognostic factor in patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2702-2706.
 58. Okada S, Okusaka T, Ishii H, et al. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1998;28:12-15.
 59. Duffy SA, Taylor JM, Terrell JE, et al. Interleukin-6 predicts recurrence and survival among head and neck cancer patients. *Cancer.* 2008;113:750-757.
 60. Marigo I, Bosio E, Solito S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPbeta transcription factor. *Immunity.* 2010;32:790-802.
 61. Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol.* 2010;185:2273-2284.

がんペプチドワクチンの課題と展望

伊東 恭悟, 由谷 茂*

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
Vol. 42, No. 1 別刷 (2011年)
財団法人 日本公定書協会

がんペプチドワクチンの課題と展望

伊東 恭悟, 由谷 茂*

Current Status and Future Perspective of Cancer Vaccine Development

Kyogo ITOH and Shigeru YUTANI*

1. はじめに

がんワクチン療法は、1990年にかん関連抗原同定法が報告されてから多くの研究開発が実施され、我が国ではテラーメイドペプチドワクチンが高度医療として承認されるまでに至った。企業による治験も進み、今後、3~5年間のうちには医薬品承認される可能性が高く、国民からは第4のがん治療法としての期待が高い。

一方、がんワクチンの安全性に関して不適切な免疫誘導が海外でのがん細胞を用いたワクチン治験で指摘され、また臨床効果を予測するバイオマーカーも未同定であるなど、課題も散見される。更にかん細胞は白血球抗原ロスなどの免疫逃避機構を有するために、ペプチドワクチン療法の限界も明らかになりつつある。

本稿では、今後到来が予想されるペプチドワクチン実用化時代を迎えるにあたって予想される諸課題を取り上げる。

2. ペプチドワクチン療法の原理

免疫学の進歩に伴い、1980年代後半には「がん細胞上の白血球抗原上に結合する9~10個のがん抗原由来のアミノ酸(ペプチド)が患者の免疫系(T細胞)により、がん細胞として認識される」らしいことが予想されるにいたった(Fig.1上)。しかし、T細胞はどのようにがん細胞のどこを認識するのか? その抗原は何か? などに

ついては、まったくの謎であった。

1990年になり Boon 博士らが、ヒトのがん関連抗原の同定法を報告し、がんワクチンの世界に大きな飛躍をもたらした¹⁾。その技術(cDNA expression cloning technique)を用いて次々とヒトのがん関連抗原が同定され²⁻⁶⁾、更に抗体が認識する抗原分子の同定法や、正常細胞とがん細胞のゲノム解析から同定する技術等も相次いで開発され、現在では、がん関連抗原として1000種類以上が同定されている。そのため、がん細胞上の白血球抗原上に結合する9~10個のがん関連抗原由来のアミノ酸(ペプチド)としては、数千にも及ぶことが明らかになっている。それらを大別すると、がん細胞に特異的(遺伝子変異などにより発現)に、もしくは、正常細胞に比べて過剰発現している抗原が大多数をしめる。また、胎児性抗原や精巣のみに発現されている抗原、ウイルス由来抗原などもあげられる(Fig.1下)。

がん細胞の目印となるがん関連抗原は、がん細胞の中で産生と分解を繰り返している。そのがん関連抗原は分解されると短い蛋白質断片(ペプチド)となるが、その一部は主要組織適合抗原(ヒトではヒト白血球抗原, human leukocyte antigen, HLA)分子に結合して、HLA・ペプチド複合体を形成し、がん細胞の細胞膜表面に提示される(Fig.1)。そして複合体が、100個以上の数としてまとまって提示された場合のみ、宿主のT細胞にとって、がん細胞であることの目印になり、認識される。正常細胞では、そのようなHLA・がん関連抗原ペプチ

* 久留米大学 免疫・免疫治療学講座 福岡県久留米市旭町 67 (〒830-0011) Department of Immunology and Immunotherapy, Kurume University School of Medicine 67 Asahimachi, Kurume-shi, Fukuoka 830-0011, Japan

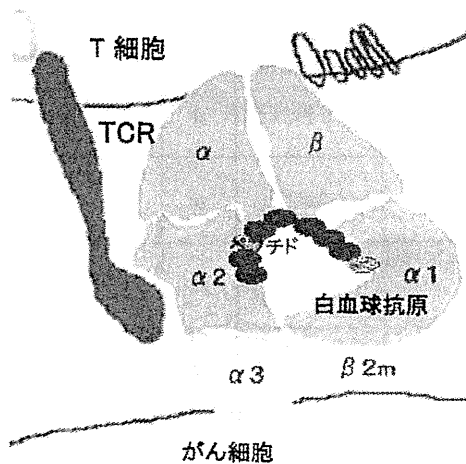


Fig. 1 T細胞のがん細胞認識

がん拒絶抗原（1990年に発見）とその応用
 癌細胞上の白血球抗原上に結合する9個のがん抗原由来のアミノ酸が患者の免疫系（T細胞や抗体）によりがんとして認識される。がん拒絶抗原：①腫瘍細胞に過剰発現している抗原、②胎児性抗原、③変異蛋白、④ウイルス抗原など

ド複合体の数は100個以下であるために、T細胞により認識されることはない。更に、がん細胞上のHLAクラスI分子は、免疫逃避していない場合には、正常細胞と同様に10,000個以上あるために、少なくとも100個の異なるがん抗原ペプチドを提示できると想定されている。

哺乳類では、細胞内での非自己としての危険シグナルをこのような仕組みで宿主免疫系（T細胞）に伝えることができるために、免疫系による非自己細胞の排除が成立している。即ち、宿主（T細胞）は、がん細胞とそうでない正常細胞を、T細胞抗原受容体を介して識別している。T細胞が非自己として認識した場合には、速やかに増殖・分化（活性化、賦活化）する。活性化T細胞は、がん細胞を殺傷し（主にキラーT細胞）、また抗体を産生させるシグナルをB細胞に指令する（主にヘルパーT細胞）と共に、各種サイトカインを産生し（キラーT及びヘルパーT細胞）、マクロファージ、NK細胞をも活性化する。活性化したT細胞は、最短で8時間で2倍に増殖できるために、短期間の間に何十万倍にも増殖できる（クローン増殖）。

ペプチドワクチンは、上記の免疫の仕組みを活用したものといえる（Fig. 2）。まず、①がん細胞の目印になる分子（ペプチド）を化学合成して、添加剤と一緒に、がん患者へ投与する。②免疫担当細胞のうち、抗原提示細胞（樹状細胞、dendritic cell, DC）が捕縛して、局所リンパ節に運び込み、そこで、HLA・ペプチド複合体をT細胞に提示する。③リンパ節に流入してきたT細胞はT細胞抗原受容体を介して、HLA・ペプチド複合体と結合し、特異的に結合可能な抗原エピトープ（数個の

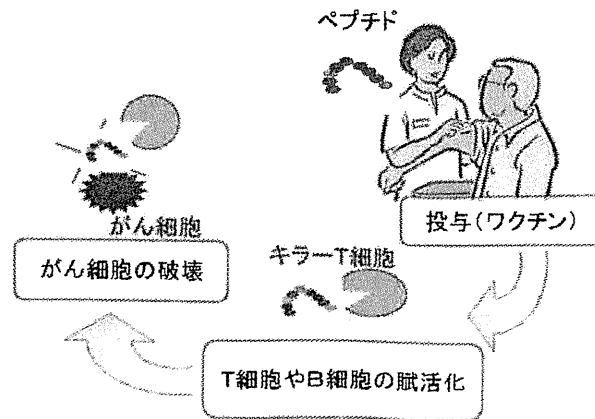


Fig. 2 ペプチドワクチンの原理

アミノ酸から構成）が100個以上提示されている場合に限って、活性化のシグナルを、CD3抗原を介して細胞内に伝達する。④ペプチド特異的に活性化されたT細胞は、リンパ流を経て全身をめぐり、同じHLA・ペプチド複合体を提示しているがん細胞に遭遇した場合には、速やかに攻撃して排除する。

3. ペプチドワクチン療法の特徴と限界

新しい治療法を説明する場合には、その特徴と限界を正しく理解してもらうことが肝要と思われる。特徴としては、ワクチン分子としての最小単位であるために抗原特異性が高いことや、T細胞活性化には最も効率がよいこと、正常細胞への悪影響などの副作用が少ないことがあげられる。実用化の観点からは、ペプチド合成の費用が比較的安価であることも利点としてあげられる。

一方、限界としては、まずHLAのタイプ毎に違うペプチドワクチンを準備しないといけないことや、単一の抗原エピトープであるために、複数のT細胞を活性化するには、複数のペプチドワクチンを必要とすること等があげられる。また、著者が開発中の患者個々人の2次免疫反応を重視し患者毎に異なるペプチドを投与するテラーメイドペプチドワクチン（ワクチン候補プールのなかから投与前の血液中に抗体陽性のペプチドのみを投与する）⁷⁻⁹ 以外は、同一のペプチドワクチンがすべての症例に投与されるために、1次免疫反応からがん免疫が誘導される症例と2次免疫反応から誘導される症例が混在する。そのため、免疫増強が遅延する場合（前者の症例）と早期からの免疫誘導が惹起される症例（後者の症例）が混在するために、開始後しばらくは、コントロール群に比して臨床効果の差異が認められないという短所も存在する。

最も大きな限界は、ペプチドワクチンに限らずがんワ

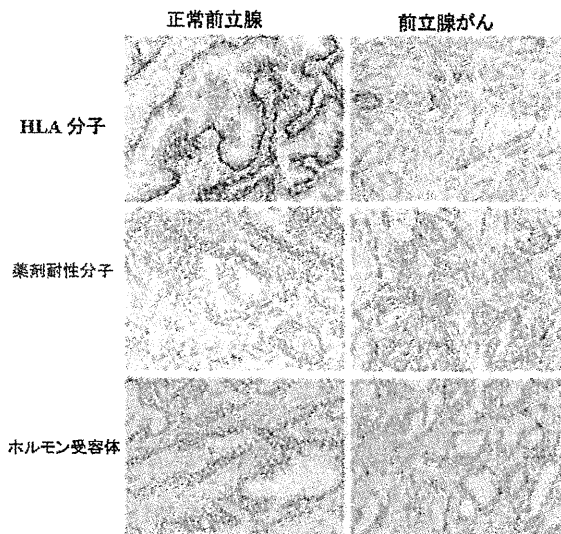
クチン全般の限界ではあるが、HLA 抗原を欠落させたがん細胞には無効であることである。がん細胞は様々な方法で免疫監視機構から逃れることができるために、がん免疫系が正常にもかかわらず、生体ががん細胞を完全に排除できないことが頻りに認められる。がんの免疫逃避機構としては、がん抗原の脱落、HLA 抗原の欠落、接着分子の消失、免疫抑制因子の産生、免疫抑制性の細胞群からなる微小環境の構築などがよく知られている。したがって、がんワクチン療法単独では治療開始当初は有効であるかもしれないが、後期には免疫逃避できるがん細胞 (HLA 抗原を欠落させたがん細胞) が増加して、再びがん細胞が増殖する可能性が高くなる。実際に、白血病細胞を除く多くのがん (肺がん、大腸がん、胃がん、乳がん、など) では、手術時サンプルで 30~50% のがん細胞において、HLA 抗原の欠落が認められる。Fig. 3 (上段) には、根治手術可能であった前立腺がん組織での HLA を消失した細胞を示している。転移がんや進行がんではさらにロスの比率が高いことが予想される。

もっと厄介なことに、がん細胞は免疫療法からの逃避に限らず、薬剤耐性分子の発現などによる抗がん剤治療からの逃避や、ホルモン受容体消失によるホルモン療法から逃避することがよく知られている¹⁰⁾。これらはがん細胞の頑健性 (cancer robustness) といわれる¹¹⁾。Fig. 3 の前立腺がん標本では、免疫抵抗性 (HLA クラス I 抗原消失もしくは発現低下) のがん細胞が根治手術時にすでに 50% 以上存在するほかに、多数の薬剤抵抗性のがん細胞 (Fig. 3 中段) やホルモン受容体消失のがん細胞 (Fig. 3 下段) も一緒に存在することがわかる。ただし、個々の抵抗性は重複しない場合が多い¹²⁾。

これらより前立腺がんに対して臨床効果を挙げるためには、ワクチン療法、ホルモン治療及び抗がん剤治療の併用が必要とされる⁸⁾。このコンセプトは前立腺がんに限らず他の固形がん種でも同様である。したがって、抗がん剤やホルモン療法などとの併用療法が、推奨される。

4. ペプチドワクチン療法の有害事象 (副作用)

がんワクチン療法は一般的には比較的有害事象が少ない療法と言われているが、それは、抗がん剤や放射線治療に比べてのことといえる。真に有害事象がないのか、現在の診断技術では検出できないのかは、いまだ確定されていないと思われる。医薬品承認の過程で明らかにされたいと思われるが、例えば患者にとって不都合な免疫誘導などは、その方法・手段がないことから、見逃されてきたともいえる。がんワクチン療法の承認や普及のためには、がんワクチン療法によりがん細胞に対する適切な



がん細胞ではHLAロス、薬剤耐性分子出現、ホルモン受容体ロスを認める
 Fig. 3 がんワクチン療法の限界とその克服 (文献 10 より)
 ・がんは治療抵抗性がん細胞から構成されている。免疫抵抗性 (HLA クラス I 抗原消失) の細胞、ホルモンレセプター消失の細胞及び抗がん剤抵抗性のがん細胞などである。
 ・個々の抵抗性は重複しない場合が多い。
 ・免疫を抑制しないレベルの抗がん剤・ホルモン剤とワクチンとの併用により臨床効果を高めることができる。

免疫賦活効果が誘導されたか否かの検証と同時に、逆に患者にとって不都合な免疫誘導がなされ、既存の免疫力が抑制されたのか否かの検証が不可欠といえる。不都合な免疫誘導がなされた場合には、既存のがん特異免疫や感染防御免疫の抑制の結果として、ワクチン投与群の早期死亡や早期のがん増悪が想定される。久留米大学においては、全ての患者さんに同じタイプのワクチンを投与する臨床試験にて類似の経験があった¹³⁾。そのため、久留米大学では全ての患者さんに同じタイプのワクチンを投与する臨床試験を中断して、個々の患者さんに適したワクチン投与を行うテーラーメイドペプチドワクチン臨床試験を続けている。

ペプチドワクチンではないが、がんワクチンが必ずしも安全ということはないことが次々と報告されている。例えば、最近では進行性再燃前立腺がんに対するがんワクチン療法 VITAL2 比較試験結果があげられるかもしれない。そこでは、ワクチン投与群で対照群に比して多くの死亡者がでた。ホームページ情報を検索する限り、どのような有害作用による死亡であるのか判断できない¹⁴⁾。また、B 細胞リンパ腫に対する抗イデオタイプ抗体をワクチンとして用いるランダム化比較試験も、3つの試験のうち2つにおいて有効性が立証できないのみならず、投与群がコントロール群よりも予後不良という結果が出たために、見直しが要求されている¹⁵⁾。2009年9月に発表された、米国 FDA の指針 (Clinical Considera-

tions for Therapeutic Cancer Vaccines: Draft guidance) を見る限り、科学的混乱に対しての方針が出されているとは判断しがたい¹⁶⁾。これらの臨床試験では“両刃の剣”といわれる GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) が、アジュバントとして一般的に使われていた。その GM-CSF がランダム化比較試験不成功の原因としてあげられているが、その理由についても明確な回答は得られていない¹⁷⁾。現在、世界で汎用されている有害作用チェックリスト (CTCAE ver 4.0) 掲載の診断技術では、特定できていない可能性がある。これらから見ても、がんワクチン療法標準化に向けては、がん免疫や感染特異免疫抑制の有無を検証する診断技術の開発が不可欠である。

久留米大学で実施してきたテラーメイドペプチドワクチン 500 例のワクチン関連有害事象について述べる。対象は進行がん症例であり、がん種は前立腺がんを中心に 30 種類に及んだ。評価は CTCAE ver 3.0 で行った。その結果、ワクチン関連の有害事象としては、80%において軽度もしくは中等度の投与部皮膚反応が認められた。また、軽度の発熱が 5%において認められた。一方、ワクチン関連の重篤な有害事象 (CTCAE グレード 3 以上) は、6 例において認められた (Table 1)¹⁸⁾。いずれもグレード 3 であった。内訳は、局所皮膚反応 1 例、投与部蜂窩織炎 1 例、頭頸部浮腫 1 例、大腸炎 1 例及び直腸出血、膀胱腫瘍 1 例であった。膀胱腫瘍症例は進行子宮頸がん症例で放射線直腸炎を合併しており、著明な腫瘍縮小を認めたのちに膀胱腫瘍をきたし、汎発性腹膜

炎を発症して、手術を必要とした症例である¹⁸⁾。それ以外の 5 例はワクチン投与中断により軽快した。6 例の臨床効果は 2 PR (partial response, 著効) 及び 4 SD (stable disease, 不変) であり、いずれも臨床効果を認めた症例であった。更に、グレード 3 の有害事象をきたした時の末梢血サンプルでは、ペプチド特異的細胞性免疫及び液性免疫が著しく増加していた (Table 2)。

これらより、ペプチドワクチンは必ずしも安全とは言えないと判断される。現在、汎用されている CTCAE ver 4.0 での評価による重篤な有害事象は、我々の経験で判断するかぎり、500 例中 6 例のみと稀であるが、強いペプチド特異的免疫賦活及び優れた臨床効果を伴っていることを特徴としていた。今後、症例をかさねての評価が必要と思われる。

5. ペプチドワクチン療法の免疫賦活能と臨床効果

米国で実施された悪性黒色腫を対象としたペプチドワクチン臨床試験は、当初、ペプチドに対する細胞性免疫能 (キラー T 細胞誘導能や遅延型過敏反応) の誘導があまり認められず、臨床効果もほとんど期待できないという発表が相次ぎ、Rosenberg 博士らが 2004 年にそれらをまとめて報告した¹⁹⁾。それを契機として、米国や欧州では、企業や大学でのペプチドワクチン開発の波は止まってしまった感がある。

しかし 2004 年頃より、臨床効果や優れた免疫反応の報告が相次いでなされてきた^{7-9, 20-23)}。個別化してのペプ

Table 1 ワクチン投与に関連した重篤な有害事象

Case ID	age at entry	Sex	Disease	Total vac. Times	Onset of SAE (vac. times)	SAE	CTCAE grade	Clinical outcomes ^{d)}		
								BCR	PFS	OS
K-GEM-005	73	F	膵がん	77	48	注射関連部位の蜂窩織炎	3	SD	803	1123
K-GEM-008	54	M	膵がん	23	19	注射部位の潰瘍	3	SD	153	362
EBO-112P	77	M	前立腺がん	104	102	頭頸部の浮腫	3	PR	437	2430
EBL-002	61	M	非小細胞肺癌	23	7	大腸炎	3	SD	323	668
EBG-101	68	F	子宮頸がん	10	10	直腸出血	3	PR	323	323
GY-II-004	75	F	子宮頸がん	29	25	膀胱穿孔	3	SD	789	804

500 例中 6 例 (全て有効例)。レベル 3 中止にて回復 (文献 17 より)

Table 2 有害事象発生時免疫反応性 (文献 17 より)

症例	投与ペプチド	IFN-産生量 (pg/mL)		抗体量	
		投与前	有害事象時	投与前	有害事象時
K-GEM-005	SART3-109	- (0)	- (0)	130	20,936
	Lck-486	- (0)	1419, 553 (2)	69	1,116
	PTHrp-102	- (0)	- (0)	113	14,500
	EZH2-291	- (0)	2266, 1075, 684, 381 (4)	10	29
K-GEM-008	SART3-109	- (0)	299 (1)	184	3,929
	Lck-486	- (0)	- (0)	62	161
	HER2/neu-553	47 (1)	553, 190, 133 (3)	20	24,555
	PTHrp-102	- (0)	- (0)	36	38
EBO-112P	SART3-309	59, 130 (2)	4076, 2691, 2102, 1324 (4)	10	23,960
	Lck-246	136, 100 (2)	2950, 2198, 1197 (3)	25	26,434
	UBE2V-43	- (0)	876 (1)	120	26,231
	UBE2V-85	- (0)	>5000, >5000 (2)	113	20,258
EBL-002	SART2-93	123 (1)	262, 190, 123, 96 (4)	<10	<10
	SART3-315	336 (1)	269 (1)	<10	<10
	Lck-208	100, 65 (2)	229, 118, 77, 52 (4)	<10	<10
	Lck-486	112 (1)	257, 123, 96 (3)	<10	<10
EBG-101	Lck-422	142 (1)	>5000, >5000, 905, 842 (4)	<10	<10
	MAP-432	130, 103, 41 (3)	>5000, 524 (2)	<10	<10
	UBE2V-43	- (0)	2597, 2477, 402 (3)	244	28,567
	Lck-246	- (0)	>5000, >5000, 227 (3)	196	20,273
GY-II-004	SART2-93	- (0)	395, 145 (2)	10	25
	SART3-315	- (0)	785, 144 (2)	11	215
	SART3-109	77 (1)	192 (1)	248	29,511
	Lck-208	- (0)	- (0)	134	19,159

チド投与、多数ペプチド投与、抗がん剤との併用などが、生命予後延長に確実に寄与している。久留米大学では、テラーメイドペプチドワクチン臨床試験における進行性膠芽腫や子宮頸がんでの成績を発表した。標準治療抵抗性膠芽腫症例 21 例中細胞性免疫増強が 15 例、抗体増加例が 14 例にみられ、臨床効果においても PR 5 例、SD 8 例、PD (progression disease, 増悪) 8 例と、良好な成績を報告した⁹⁾。その優れた臨床成果は、企業による治験においても確認された⁸⁾。標準治療抵抗性子宮頸がん症例 19 例においても、大多数の症例で細胞性及び液性免疫増強を認め、臨床効果においても 4 PR、7 SD、8 PD であり、全生存期間 (中央値) 492 日と良好な成績を報告した¹⁰⁾。日本では、大阪大学、慶応大学、札幌医大、三重大学、東京大学等の、大学を中心としての臨床研究にて良好な免疫反応と臨床効果が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。米国では 10 種類ペプチドの混合ワクチン投与で、肺がん症例において全生存期間の延長に寄与していることが報告された¹¹⁾。

しかしながら、いずれの報告も第 I 相試験・早期第 II 相試験として実施された小規模臨床試験であり、今後 3~5 年間でのランダム化比較試験による臨床効果 (抗腫瘍効果や生命予後延長) の検証が不可欠になる。もしランダム化比較試験での臨床効果が確認されれば、実用化されるものと期待される。抗体医薬開発がピークを過ぎた感があることから、製薬企業のがんワクチン開発が、

今後更に進むものと推測される。

6. ペプチドワクチン療法の用法・用量

ペプチドワクチンの抗がん作用は、生体の免疫を賦活することを通じてのみ発揮されるため、従来の抗がん剤等と全く異なる。ペプチドは抗がん剤のように直接がん細胞を殺傷せず、また抗体医薬と異なりがん細胞と結合する能力もなく、更に分子標的薬の一部のように、血管などに作用することもない。したがって用法・用量については、過去の開発経験に学ぶことがほとんどできないので、手さぐりの進行しているといえる。

ペプチドワクチン療法の用法については、現在、臨床試験で多くの試みがなされている段階である。投与ルートとしては主に皮下投与と皮内投与方法があり、また投与ペプチド数は単剤から 10 種類ペプチドまでが、また投与間隔については毎週もしくは隔週投与がこれまで報告されている^{1-4, 15-20)}。一方ペプチド選択の方式にも 2 種類ある。がん種ごとに共通のペプチドを投与する方式¹⁵⁻²⁰⁾と、久留米大学方式のように、多数のペプチドを予め準備して投与前の免疫反応に応じて投与するテラーメイド型の方式である¹⁻¹⁰⁾。前者はがん抗原重視型であり、後者は免疫反応重視型といえる。

用量についてはペプチドあたり 1~10 mg までの報告がなされているが、いずれも抗がん剤のような MTD

(maximal tolerable dose) は報告されていない。しかし、MAD (maximal acceptable dose) は4ペプチド投与の場合にはペプチドあたり3.0 mgとの報告がなされている²⁹⁾。今後、多くの知見がえられるものと思われるが、多様な用法・用量が想定される。

7. ペプチドワクチン療法のバイオマーカー

がんワクチンが医薬品としての条件の一つである反証可能性を獲得するためには、臨床効果と相関するバイオマーカーの開発が必要である。がんワクチン療法に限らずがん免疫療法には、過去において予後予測可能な検査データとしては、投与前白血球数のみという前時代的なものしかなかった。がん抗原の多様性、免疫反応の多様性・多重性、免疫誘導の複雑性を考慮した場合には、その免疫療法への予後予測可能なバイオマーカーの開発が不可欠といえる。

ペプチドワクチン療法においては、バイオマーカーとしてペプチド特異的細胞性免疫もしくは液性免疫が生命予後と相関することも明らかになりつつある^{30,31)}。ただし、投与ペプチドに対する細胞性免疫反応 (CTL 反応) の測定技術はいまだ世界標準のものが無いので、実施施設でのばらつきが大きな課題になっている³²⁾。これまでの細胞性免疫反応 (CTL 反応) には以下のような方法が存在する。

- ・遊離インターフェロン測定法
- ・⁵¹Cr-遊離法
- ・CTL-前駆細胞算出法
- ・ELISPOT 法
- ・細胞内サイトカイン染色法
- ・HLA-Multimer 法

これらのいずれもが、再現性や感度上の課題を抱えているといえる。それは血液中には、例え抗原特異的 CTL が存在するとしても、抗原特異的 CTL 前駆細胞は1万~110万個に1個くらいしか存在しないことに由来するといえる³³⁾。したがって、たとえワクチン療法により10倍ないしは100倍に賦活化されたとしても、1%以下である。世界水準の確立に向けた呼び掛けが現在なされているので、その成果が注目される³⁴⁾。

一方、久留米大学では抗原特異的な液性免疫反応即ち抗原特異的 IgG 抗体を、多くの検体数でも簡便に測定できる LUMINEX 法を用いて測定して、バイオマーカーとして活用している^{35,36)}。T細胞から指令をうけた抗原特異的 B細胞は、形質細胞に分化して大量の抗体を産生する。ELISA 法、LUMINEX 法をはじめとして抗体測定技術はすでに確立されているため、抗体がバイオマ-

ーカー活用されれば、再現性や感度上の課題は解決するものと推定される。実際に、テラーメイドペプチドワクチン症例500例でのバイオマーカー解析では、抗原特異的 IgG 抗体と生命予後の相関性は、統計学的に、抗原特異的キラー T細胞活性の10倍以上の感度であった³⁷⁾。

8. ペプチドワクチンのランダム化比較試験

ペプチドワクチンのランダム化比較試験の論文発表は調べた限りでは学会発表を除くと出されていなかった。最近になり、久留米大学では前立腺がん症例に対するがんワクチンのランダム化比較試験を実施して、極めて優れた臨床効果について発表することができた (無増悪生存期間中央値: ワクチン群 8.5 か月 vs 標準治療群 2.8 か月, $p=0.0012$) (Fig. 4)³⁸⁾。全生存期間の比較においてもワクチン群が勝っていた (全生存期間中央値: ワクチン群未到達 vs 標準治療群 16.1 か月, $p=0.0328$)。

このがんワクチンは、患者個々人の投与前のがん免疫力を重視したテラーメイド型ペプチドワクチンでありランダム化比較試験の結果が良好であったため、2010年5月18日には高度先進医療に採択されたものと判断される。久留米大学ではテラーメイドペプチドワクチン臨床試験を2001年から開始していたので、2010年になりランダム化比較試験成績の発表が可能になった。

我が国の他施設や諸外国でも現在、ランダム化比較試験が実施されており、近々発表されるものと予想され、その臨床成果が期待される。とりわけ、東京大学発のバイオベンチャーである(株)オンコセラピー社の、膀胱がんに対するペプチドワクチンランダム化比較試験 (治験) に、世界初のペプチドワクチン実用化の期待が集まっている。150余の症例登録はすでに終了し、2010年11月中旬になり中間解析が行われ順調な経緯をたどっており、試験継続との発表が企業側からなされた。

9. まとめ

1975年にモノクローナル抗体の作成ができるようになり、その23年後(1997年)以降、がんに対する抗体薬の日常治療での活用が可能になった。したがって、「がん抗原ペプチド」の発見が1990年であることから、がんワクチンが日常の治療で活用できる時代は2013年過ぎかとも予想される。がんペプチドワクチン療法はこの5年間に飛躍的な進展がみられている。しかし、たとえ実用化されたとしてもがんワクチン特有の有害事象や限界を正しく理解し、各種標準治療を組み合わせた複合的な治療が望まれる。また、各種ワクチン療法の特徴を理

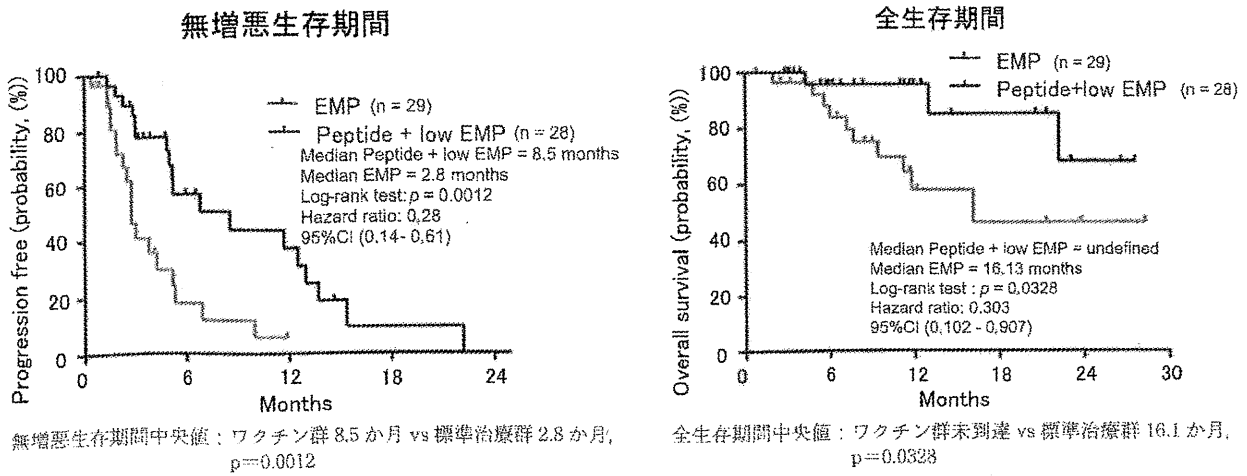


Fig. 4 再発前立腺がんへのペプチドワクチンのランダム化比較試験 (文献 8 より)

解して、がん種や病期に適合したワクチン治療法を選択することが求められる。

文 献

- 1) Van der Bruggen P, et al.: *Science*, **254**, 1843 (1990).
- 2) Cheever MA, et al.: *Clin. Cancer Res.*, **15**, 5323 (2009).
- 3) Kawakami Y, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **91**, 3515 (1994).
- 4) Yang D, et al.: *Cancer Res.*, **59**, 4056 (1999).
- 5) Ito M, et al.: *Cancer Res.*, **61**, 2038 (2001).
- 6) Shichijo S, et al.: *J. Exp. Med.*, **187**, 288 (1998).
- 7) Yajima N, et al.: *Clin. Cancer Res.*, **11**, 5900 (2005).
- 8) Noguchi M, et al.: *Cancer Immunol. Immunotherapy*, **59**, 1001 (2010).
- 9) Terasaki M, et al.: *J. Clin. Oncol.*, 2010, in press.
- 10) Homma S, et al.: *Oncol. Res.*, **18**, 343 (2007).
- 11) Kitano H.: *Nature*, **426**, 125 (2003).
- 12) Mochizuki K, et al.: *Int. J. Oncol.*, **25**, 121 (2004).
- 13) website: <http://www.drugs.com/news/cell-genesys-halts-vital-2-gvax-trial-advanced-prostate-cancer-13371.html>.
- 14) Bendandi M.: *Nature Reviews Cancer*, 2009; **9**, 675 (2009).
- 15) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry; Clinical Con-

siderations for Therapeutic Cancer Vaccines, draft guidance. 2009, September.

- 16) Slingluff CL, et al.: *Clin. Can. Res.*, **15**, 7036 (2009).
- 17) Yoshida K, et al.: *Oncol. Rep.*, **25**, 57 (2010).
- 18) Tsuda N, et al.: *J. Immunother.*, **27**, 60 (2004).
- 19) Rosenberg SA, et al.: *Nature Med.*, **10**, 909 (2004).
- 20) Jain N, et al.: *Cancer*, 3924 (2009).
- 21) Barve M, et al.: *J. Clin. Oncol.*, **27**, 4418 (2008).
- 22) Hattori T, et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **58**, 1843 (2009).
- 23) Karbach J, et al.: *Int. J. Cancer*, **126**, 909 (2010).
- 24) Oka Y, et al.: *Curr. Opin. Immunol.*, **20**, 211 (2008).
- 25) Honma I, et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **58**, 1801 (2009).
- 26) Miyazawa M, et al.: *Cancer Sci.*, **101**, 433 (2010).
- 27) Noguchi, et al.: *Prostate*, Sep. 28 (2010) [Epub a head of print].
- 28) Mine T, et al.: *Clin. Cancer Res.*, **10**, 929 (2004).
- 29) Itoh K, et al.: *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **39**, 73 (2009).
- 30) Sasada T, et al.: *Eur. J. Cancer*, **46**, 1514 (2010).
- 31) Noguchi et al.: *Cancer Biol. Ther.*, 2010, in press.
- 32) Janetzki S, et al.: *Immunity*, **31**, 527 (2009).
- 33) Hida N, et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **51**, 219 (2002).

Newton

GRAPHIC SCIENCE MAGAZINE ニュートン

36ページ特製小冊子つき

創刊 30 周年

2号連続記念企画

大宇宙

— 前編 —

宇宙はどれほど広いのか

FACE

8

2011

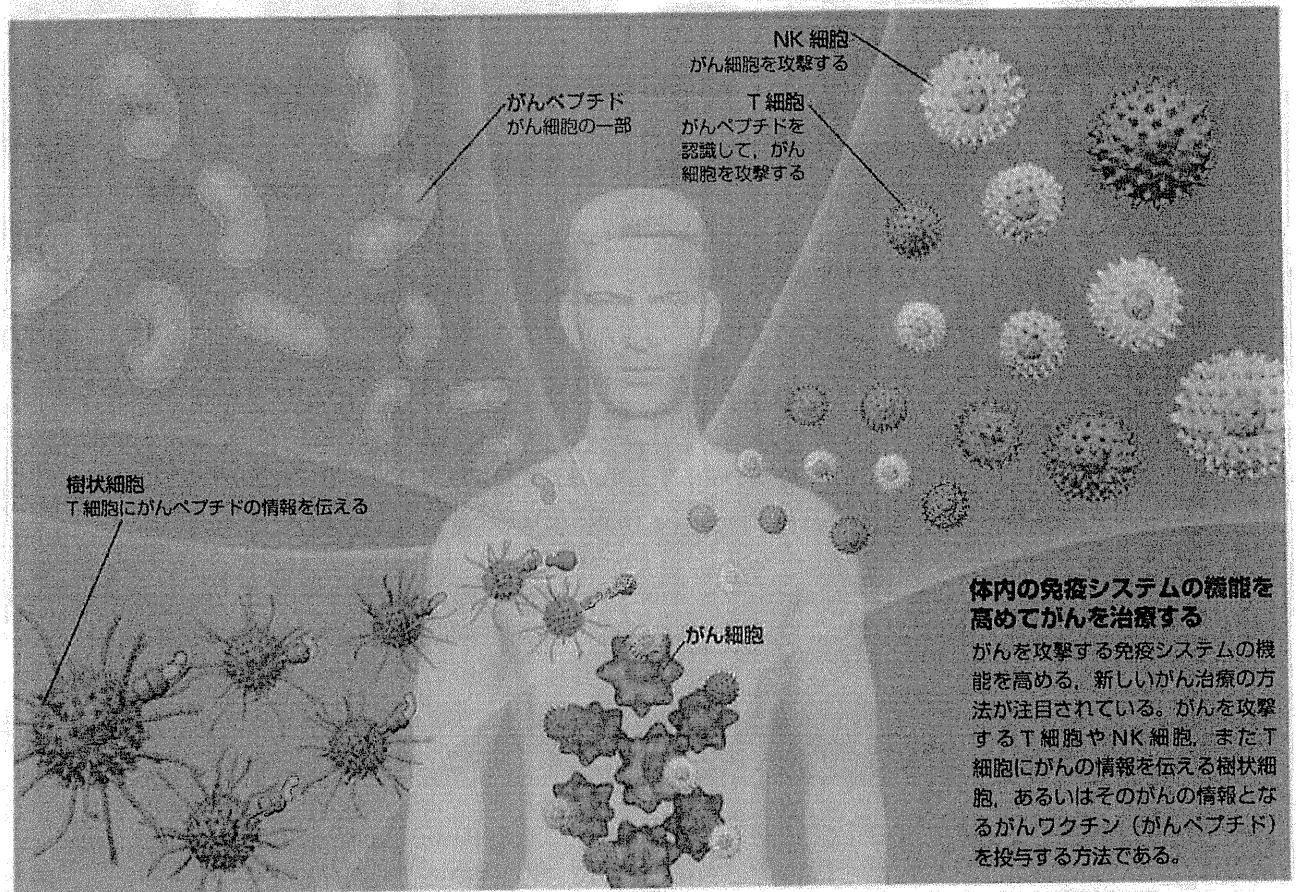
免疫を利用した新しい治療

免疫細胞とがんワクチンを使って、がんを攻撃するシステムを体内に構築

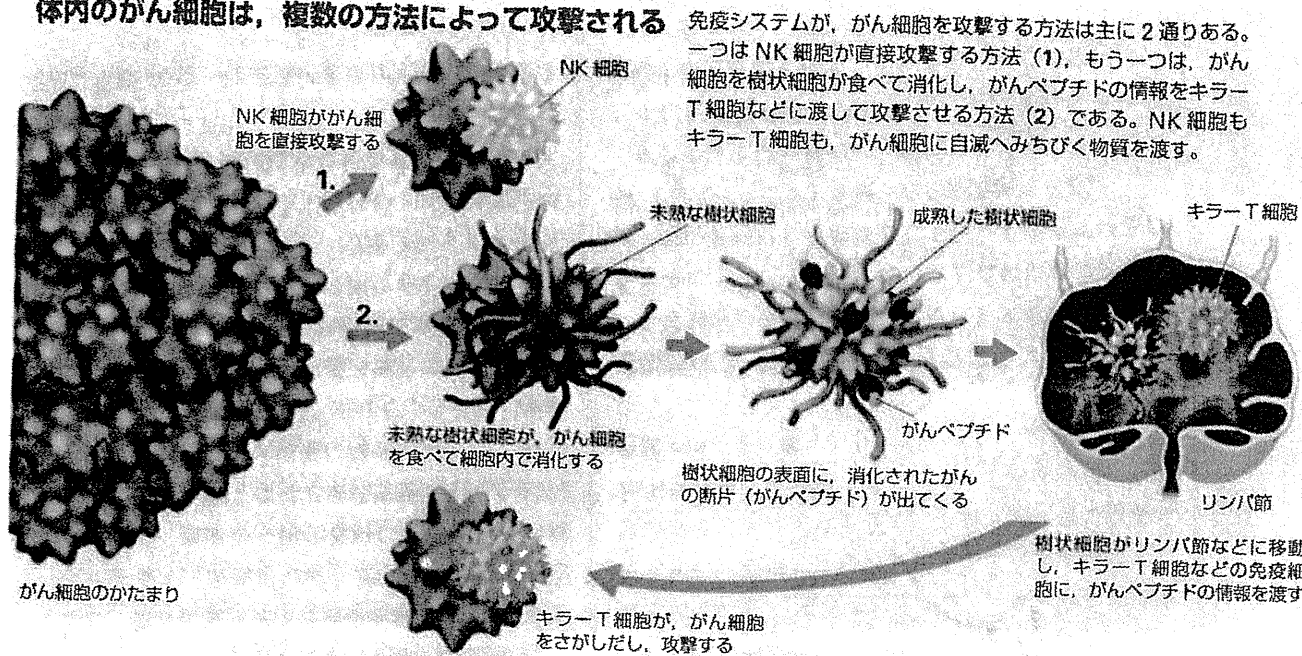
外科手術、放射線治療、抗がん剤治療につづき、新しい第四のがんの治療方法として大きな期待を集めているのが、体内にそなわる免疫システムを利用した治療法だ。自分の免疫細胞を体の外でふやして機能を高め、ふたたび体内にもどす「免疫細胞治療」と、がん細胞の一部である「がんワクチン」を体内に入れて免疫反応を活性化させる治療がある。これまでの治療法とあわせて使い、がんの再発防止や縮小を助けるものとして注目されている。

協力 後藤重則
瀬田クリニック東京院長

伊東恭悟
久留米大学医学部教授



体内のがん細胞は、複数の方法によって攻撃される



免疫システムが、がん細胞を攻撃する方法は主に2通りある。一つはNK細胞が直接攻撃する方法(1)、もう一つは、がん細胞を樹状細胞が食べて消化し、がんペプチドの情報をキラーT細胞などに渡して攻撃させる方法(2)である。NK細胞もキラーT細胞も、がん細胞に自滅へみちびく物質を渡す。

私たちの体内には、外から侵入してくる細菌やウイルスなどの病原体から身を守る「免疫システム」がそなわっている。この免疫システムは、体の外から侵入してくる“よそ者”だけを攻撃するわけではない。自分自身の体内から生まれた、“身内の厄介者”を攻撃することもできるのだ。

その厄介者とは「がん細胞」である。がん細胞は、もともと正常だった細胞に異常が生じて、体内で無秩序にふるようになった細胞である。異常にふえていくがん細胞は、しだいに臓器をおかしていく。

本シリーズでは、前号までに、がんの主な治療方法である外科手術、放射線治療、そして抗がん剤治療を紹介してきた。これら三つの主な治療方法に加え、もともと体内にそなわる免疫システムの機能を高めるやり方で、がんを治療しようとする方法が、現在、「第四の治療法」として注目を集めている。

がん細胞は免疫細胞の連携プレーによって攻撃される

もともと免疫システムは、私たちの体内でがん細胞を攻撃する能力がある。いったいどのように攻撃しているのだろうか。

がん細胞を攻撃する方法は、大きく二つに分かれる。一つは、つねに体内を循環して攻撃相手をさがしている「ナチュラルキラー細胞(NK細胞)」とい

う免疫細胞が、がん細胞を直接攻撃する方法である(上図の1)。NK細胞はがん細胞をみつけると、自滅にみちびく反応を引き起こす物質を渡す。

もう一つの攻撃は、がん細胞への攻撃をうながす「樹状細胞」と、がん細胞を直接攻撃する「キラーT細胞」という免疫細胞の連携プレーによって行われる(上図の2)。樹状細胞はつねに体内を循環しており、キラーT細胞はリンパ節などに多く存在する細胞だ。

まず、未熟な樹状細胞が、弱ったがん細胞を食べる。食べられたがん細胞は、未熟な樹状細胞の体内で消化され、細かい断片になる。このがんの断片「がんペプチド(非常に短いタンパク質の断片)」は、細胞内の通路を通過して細胞の表面に出てくる。このとき、直接顔を出すわけではなく、細胞表面に散らばっている、タンパク質でできた多くの“手”の上に乗って姿をあらわすのだ。

やがて、未熟な樹状細胞は成熟し、近くにあるリンパ節などに移動する。ここにはさまざまな免疫細胞が多く存在している。その中でも、厄介者のがん細胞を直接攻撃するのは「キラーT細胞(「T細胞」という免疫細胞の一種)」だ。キラーT細胞は、自分の表面上の“手”を使い、樹状細胞から出ているがんペプチドを“認識”する。そして、次々にふえていく。

こうして、攻撃するべき相手を知った大量のキラ

—T細胞は、血液やリンパ液の流れによってがん細胞をさがす。リンパ液とは、血管からしみでた液体成分で、体内にはりめぐらされたリンパ管を流れるものだ。

体内の細胞は、自分自身の一部を乗せた“手”を表面に出している。がん細胞も、表面上に“手”をもち、がんペプチド、つまり自分自身の一部を乗せている。キラーT細胞は、がん細胞の表面上のがんペプチドを“認識”して、それが以前、樹状細胞から出ていたものと同じであることを知ると、その細胞を攻撃すべき相手と理解する。そして、NK細胞と同じように自滅へみちびくのだ（NK細胞ががん細胞をみつける方法はあとでのべる）。

しかし、私たちが本来もっている免疫システムの力だけではがん細胞に強いダメージはあたえられない。このため、がん治療では、この機能を人工的に高める必要がある。

体の外で免疫細胞をきたえ直す

私たちの体内にそなわる免疫システムの機能を高め、利用するがん治療は、すでに19世紀の終わりころにあった。ヒトに感染する細菌の一部をがん組織（がん細胞のかたまり）に注入したことが、最初の治



療だったといわれる。

1980年代になると、患者の免疫細胞を体の外で一度“きたえ直す”「免疫細胞治療」がはじめられた。これは、患者の血液から取り出した免疫細胞に薬を加えて、ふやし、機能を高めたあと、ふたたび患者の体内にもどす方法だ。

この治療がはじまった当時は、血液中に含まれる免疫細胞ががん細胞を殺すことはわかっていたものの、どんな免疫細胞がはたしているのか、くわしくはわかっていなかった。しかし1990年代の終わりころから、さまざまな種類の免疫細胞と、それらの機能を高める分子の存在が明らかになってきた。免疫細胞治療を専門に行う瀬田クリニック東京の後藤重則院長は、「免疫の研究が大きく進歩したおかげで、患者さんのがんの性質や体の状態に合わせて、治療に最適な免疫細胞を選んで投与できる時代になりました」と語る。現在、免疫細胞治療に使われている免疫細胞は、NK細胞、樹状細胞、T細胞である。

キラーT細胞の目をこまかすがん細胞はNK細胞が攻撃

では実際、患者に適した免疫細胞はどのようにして選ばれているのだろうか。最も大きな基準となるのは、患者のがん細胞が、免疫システムから“かくれる”しくみをもっているかどうかである。キラーT細胞の攻撃を受けるうちに、みつけられないよう、みずからの目印をかくすがん細胞が出てくるのだ。

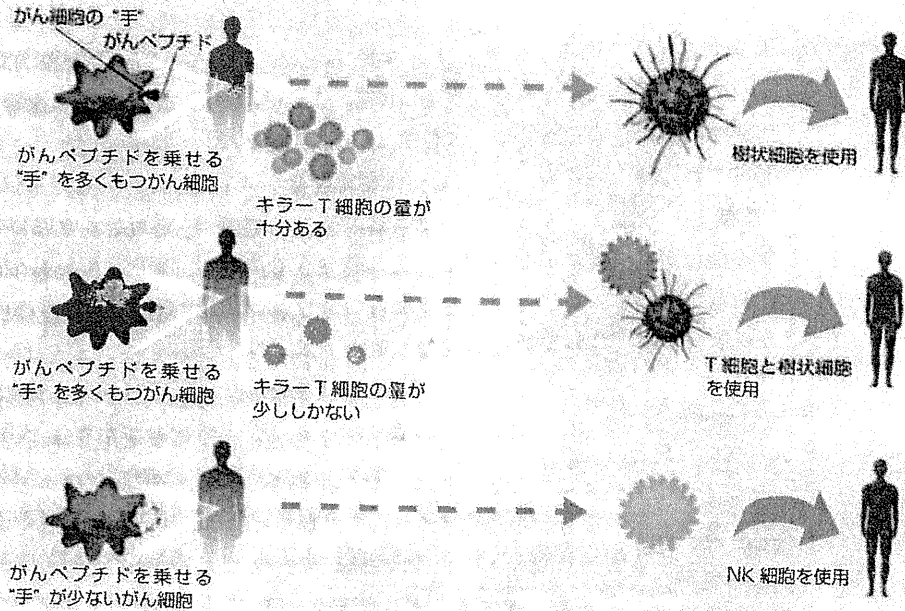
この目印とは、がん細胞の表面上の“手”の上にあるがんペプチドである。このように、“手”の数の減ったがん細胞があらわれると、“手”の上のがんペプチドを“認識”して攻撃するキラーT細胞や、キラーT細胞の攻撃をうながす樹状細胞をいくら体内に投入しても、がん細胞は攻撃されない。

しかし幸いなことに、このような、目印をかくしたがん細胞をみつけることを得意とする免疫細胞がいる。NK細胞である。正常な細胞は表面に10万～100万個もの“手”をもつ。NK細胞は、逆にこの“手”の少ない状態を目印にして、攻撃すべき細胞をみつけているのだ。がん細胞はしたたかであるが、免疫システムも負けてはいない。

瀬田クリニック東京では、免疫細胞治療を行う前に、患者のがん組織を使った「免疫組織染色検査」

免疫細胞治療では、治療ケースごとに適した細胞を選んでいる

患者のがんの性質や、体の状況によって、免疫細胞治療で使う細胞の種類はことなる。体内のがん細胞が、がんペプチドを乗せる“手”を表面に多く出しており、かつ十分な量のキラーT細胞をもつ患者には樹状細胞が使われる。一方、キラーT細胞の量が少ない患者には、T細胞も樹状細胞とあわせて使われる。なお、樹状細胞が作成できないケースでは、T細胞のみで治療する場合もある。T細胞にも2種類あり、いっしょに使う抗がん剤などの相性によって使い分けられる。また、体内のがん細胞が、がんペプチドを乗せる“手”を少ししか表面に出していないときはNK細胞が使われる。



という方法で、患者のがん細胞にどれだけ“手”が出ているのかを調べる。“手”がほとんどない場合は、NK細胞が治療に使われる。反対に“手”が多くみつかった場合は、樹状細胞やT細胞を使うことになる。

樹状細胞を使った治療を行ううえでは、患者の体内に存在するキラーT細胞の数が問題になる。体内に十分なキラーT細胞がない患者に、樹状細胞をいくら投与しても、実際に攻撃を行う細胞がないため意味はない。そのため、このような患者にはT細胞をあわせて投与する。体内に十分なキラーT細胞がある場合は、樹状細胞単独での治療も効果的だ。

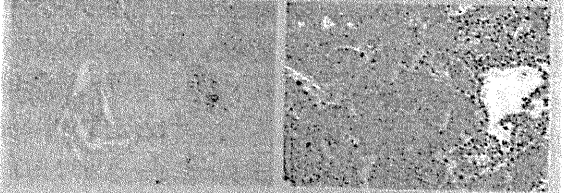
しかし、樹状細胞は血中の免疫細胞の1%にも満たないほど少なく、治療用に取りだすことがむずかしい。このため、血液から樹状細胞に成長する前の細胞「単球」を取りだし、体外で樹状細胞に成長させる。

さらにこのとき、樹状細胞にはNK細胞やT細胞には行われない特別な“教育”がほどこされる。手術で患者から取りだしたがん組織の断片や、人工的に合成されたがんペプチドを樹状細胞にあたえるのだ。こうして樹状細胞は、キラーT細胞などに伝える敵の情報を教えこまれるわけだ(102ページにイラスト)。しかしこのような、がんの情報となる物質が手に入らない場合は、樹状細胞を使わずにT細胞のみを投与する。

現在、年間5000～1万人の患者が免疫細胞治療を

治療前がん細胞の“手”を染めて量を調べる

“手”が消失しているがん組織 “手”が多数出ているがん組織



がん組織(がん細胞のかたまり。写真では水色に見える)に、がん細胞の“手”にくっつく、褐色の色素のついたタンパク質を反応させた写真。がん細胞の表面に“手”がほとんど出ていないケース(左)と、“手”が多く出ているケース(右)の差は明らかだ。患者には治療前にこの検査が行われる。

は始めている。「免疫細胞治療は、手術や放射線治療とちがいで、検出できないような小さながん組織でも見のがすことはありません。手術で取り残したような小さながんを攻撃できるため、手術後のがんの再発防止のために使うのが効果的です」(後藤院長)。

感染症のように、がんにも「ワクチン」がある

免疫細胞治療は、がん細胞を攻撃する“兵隊たち”を体内に送りこむ方法であった。この治療方法と並び、免疫を利用した治療として注目を集めているのが、「がんワクチン」を使った治療方法である。

ワクチンとは一般的に、毒性をなくしたり、弱めたりした病原体を体内に投与して、その病原体を排除する治療法を指す。これをあらかじめ体内に入

れておくと、体内の免疫システムが、その病原体への攻撃準備をととのえる。このため、いざ強力な病原体に侵入されたときには、免疫システムがすばやく強力にはたらくのだ。つまりワクチンは、免疫細胞に攻撃相手の情報を覚えこませるために使われる。

がんのワクチンには予防ワクチンと治療ワクチンがある。予防ワクチンの中身は一般的なワクチンと似ており、がんを引き起こすような病原体（ウイルスなど）のタンパク質やペプチドである。これを体内に入れておき、病原体が感染したときの攻撃態勢をととのえておく。予防ワクチンには現在、子宮頸がんをおこすヒトパピローマウイルス、肝がんの原因となるB型肝炎ウイルスの一部が使われている。

一方、治療ワクチンには加工したがん細胞や、がんに関係したタンパク質、遺伝子、そしてキラーT細胞の目印としてがん細胞の表面に出るペプチドが使われる。がんは体の外からくる病原体とちがいで、もともと体内に存在しているものだ。がんのかたまりが見つかった段階でのがん細胞の数(100億個以上)にくらべて、がん細胞を攻撃する免疫細胞は少ない。治療ワクチンは、がん細胞を攻撃する免疫細胞をふやすために、体外からがんの情報を免疫細胞にあたえる方法だ。

1990年、ベルギーの免疫学者、テリー・ブーン博士らは、メラノーマ（皮膚などにできるがん）から、

はじめてのがんペプチド「MAGE1」を発見した。現在もさまざまな方法でがんペプチドの探索は行われており、数千ものがんペプチドが見つまっている。

一人一人の体内ではたらくがんペプチドを調べる

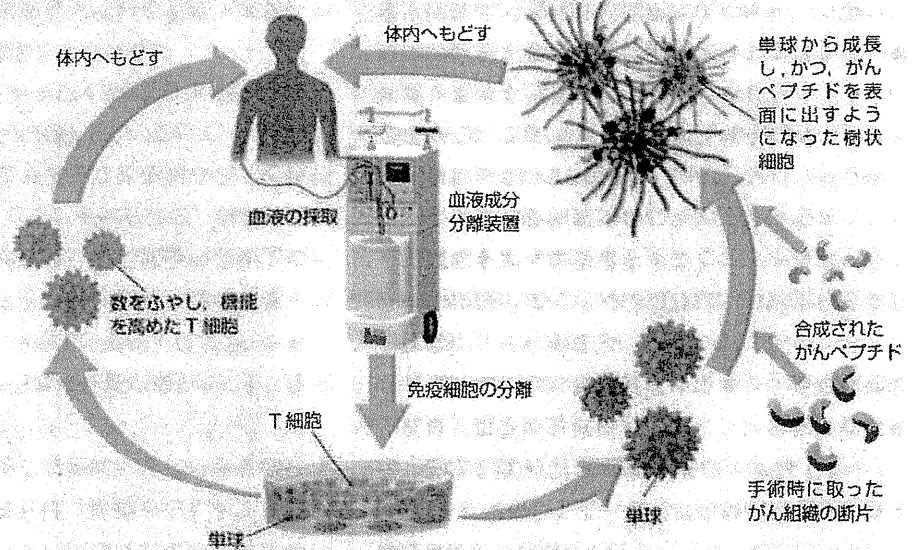
ところで、実際に患者の体内で、キラーT細胞の目印として使われているがんペプチドは、がん化した細胞（器官）の種類によってことなる。また、がん細胞の表面でがんペプチドを乗せる“手”（HLA）の形（HLA型）がことなれば、乗るがんペプチドの種類もことなる。HLAは全部で100種類以上あり、個人差がある。一般的に、同じ種類のがんで、同じHLA型をもつヒトには、共通のペプチドを使う。

さらに、患者一人一人に合わせたがんペプチドを投与するテラーメイド型のがんワクチン治療が、福岡県の久留米大学で行われている。この方法では、まず患者のHLA型を調べ、そのHLA型が乗せることのできる10～20種類のがんペプチドを候補にあげる。そして、候補のうち、体内で免疫システムが目印として使っているがんペプチドを調べるのだ。

テラーメイド治療の研究を行っている久留米大学医学部の伊東恭悟教授は、「同じ種類のがんにかかっている、一人一人、体内にあらわれるがんペプチドはちがいます。これを調べ、すでに体内で、攻撃態勢のととのっているペプチドを投与します。こ

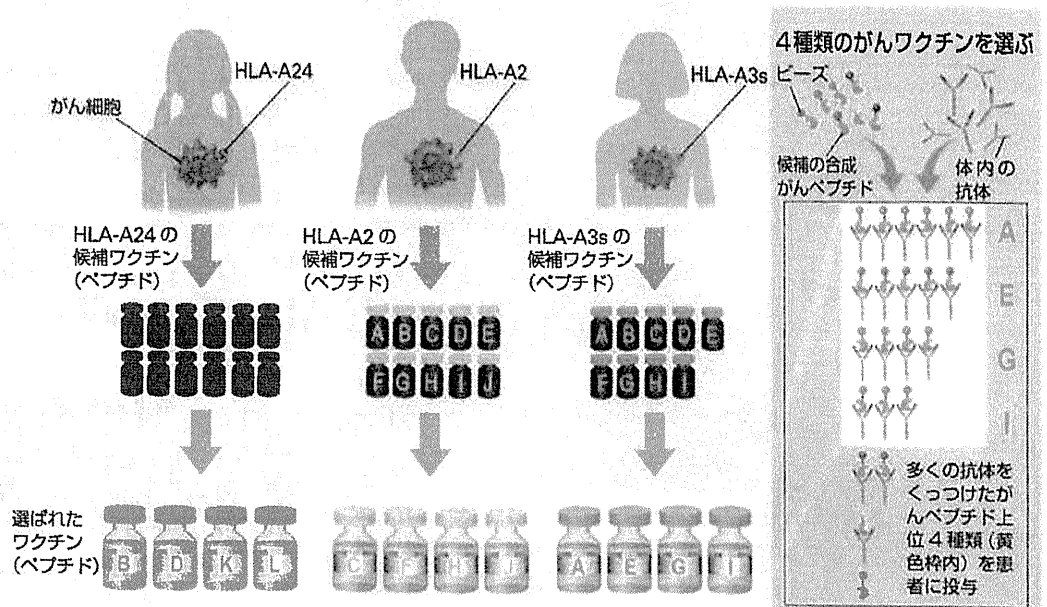
体外で自分の免疫細胞をふやし、機能を高めて体内にもどす免疫細胞治療

患者の血液から免疫細胞を取りだし、ふたたび体内にもどすまでの治療の流れを示した。樹状細胞は、単球の段階で取りだし、体外で樹状細胞に成長させる。また、手術時に取りだされたがん組織の断片や合成がんペプチドをあたえ、キラーT細胞などに情報として伝えるべきがんペプチドを表面に出させる。



一人一人に最適ながんワクチンを投与する「テーラーメイドがんワクチン治療」

(左) テーラーメイドがんワクチン治療では、患者のがん細胞の表面の“手”の形（HLA型）が調べられる。そして、そのHLA型が乗せられる複数のがんペプチドの中から、体内の抗体が多くつく上位四つのがんペプチドをワクチンとして投与する。(右) 抗体がどのがんペプチドとどれくらいくっついているかを調べるために、抗体にまぜるペプチドには、種類ごとに色をかえた“ビーズ”をつけておく。そして“ビーズ”の色の量を検出することで、多くの抗体をくっつけたがんペプチドを見つける。



うしたほうが、一から攻撃態勢をつくりあげるよりもすばやく、強力な攻撃を期待できるのです」と語る。

体内で攻撃準備のととのっているがんペプチドを知るためには、「B細胞」という免疫細胞が出す、血中の「抗体」を使う。攻撃するべき相手にくっつくタンパク質だ。

まず、患者の血液を採取し、そこに含まれる抗体と、複数の候補ペプチドをまぜて反応させる。このとき、ペプチドの種類ごとに、それぞれことなる色の“ビーズ”を化学結合させておく。その後、抗体をつけた各色のビーズの量をはかる。その結果、どのビーズ、すなわちどの種類のペプチドが、血中の抗体と最も多く反応したのかがわかる。体内では、抗体と多く反応したペプチドに対する攻撃態勢ができていくことになる。こうして、反応量の多かった上位四つのペプチドを投与するのだ。

「患者さんは、つねに免疫力を高めておくべきなので、がんワクチンはどんなときでも使うべきです。体の状態をよくするために使うのもよいし、手術後にがんを再発させないため、また、がんを大きくしないために使うのもよいでしょう」(伊東教授)。

これまでのがん治療とあわせて使うのがよい

ここまでに紹介してきた免疫細胞治療やがんワクチンは、今後、医療の現場でどのように使われてい

くのだろう。「免疫治療はほかの治療法より格段に副作用が軽く、体力のない患者さんにも使えます。また、抗がん剤より効き目が長くつづきます」と後藤院長は語る。「しかし攻撃力が弱く、効き目が出るまでに時間がかかります。免疫治療はまだ、これまでのがん治療にかわるものでなく、あわせて使われていくものです」(後藤院長)。実際、免疫治療と抗がん剤治療の組み合わせが、患者の生存期間の延長や、がん組織の縮小をみちびくデータが報告されている。

しかし、免疫治療が普及するにはまだ時間がかかりそうだ。2010年、アメリカではじめて、「プロベンジ」というがんワクチンが正式な医薬品として承認された。前立腺がんの患者に使われるものである。

一方、日本では現在、ほとんどのがん免疫治療が承認されておらず、健康保険は適用されない。前立腺がんのテーラーメイドがんワクチンのみ、一部の費用が保険適用される。「一日も早くわが国で、さまざまながんワクチンに健康保険が適用されるよう、臨床試験を成功させたいと思います」(伊東教授)。

今、日本人の3人に1人ががんで亡くなっている。本シリーズでは外科手術、放射線治療、抗がん剤治療の最新技術、および新たに台頭してきた免疫を利用する治療方法を紹介してきた。今後、がんのしくみの解明や治療技術の向上が進み、さらにレベルアップした治療法が開発されることを期待したい。

(担当：編集部 遠津早紀子)

【 テーラーメイドがんペプチドワクチン 】

Personalized peptide vaccine for cancer

山田 亮¹⁾・伊東 恭悟²⁾

Akira Yamada Kyogo Itoh

Key words

がんワクチン, ペプチドワクチン,
テーラーメイド, メモリー,
臨床研究, 高度医療

要 約

従来型ペプチドワクチンは免疫が誘導されるまでに長時間を要し、かつその免疫レベルは低い。この間がんは進行し、結果として臨床効果に結びつかないことが想定された。この問題を解決するために、個々の患者の免疫メモリーに対応する抗原ペプチドを用いるテーラーメイドがんペプチドワクチン療法を開発し、臨床研究を実施してきた。その結果、種々のがんに対し全生存期間の延長効果があることが示された。再燃前立腺がんについてはランダム化比較試験でも進行抑制効果が確認された。この結果を受け、国内外ともに未承認の薬としては初めて高度医療にテーラーメイドがんペプチドワクチン療法が認定された。臨床研究の成果はベンチャー企業へと技術移転され、第1相および継続投与試験が再燃前立腺がんおよび膠芽種を対象として実施され、臨床研究の結果が多施設共同試験によっても確認された。現在、企業による次相試験の準備が行われている。

はじめに

がん免疫療法は基礎免疫学の進歩とともに大きな変遷をとげてきた。腫瘍抗原の実態が不明であった時代においては天然物由来成分により非特異免疫を増強する試みがなされた。溶連菌製剤OK-432（ピシバニール）やキノコ由来のレンチナン、クレスチンなどが抗悪性腫瘍薬として一世を風靡した。これらの薬剤は主としてマクロファージやNK細胞等の自然免疫系を活性化するものであった。サイトカインの遺伝子クローニングが行われその実態が明らか

にされると天然物からサイトカインへと主役が移っていった。インターロイキン2（IL2）の点滴やリンパ球を体外でIL2とともに培養、活性化後に体内に戻す活性化リンパ球療法やLAK（リンホカイン活性化キラー）療法が開発された。これらはIL2によりNK細胞やT細胞を非特異的に活性化するものであった。80年代中頃にT細胞抗原受容体が発見され、細胞傷害性T細胞（Cytotoxic T-lymphocyte, CTL）により認識されるヒトのがん抗原の同定法が91年に確立されると、非特異免疫の増強から特異免疫の増強へとパラダイムシフトが起こった。これ以降多くのヒトがん抗原ペプチドが同定され、それらを抗原とするがんペプチドワクチン療法の開発によりがん特異免疫を誘導することが可能になった。

がん免疫療法に対する世間の認識は必ずしも肯定的なものばかりとは限らない。その背景には高価な健康食品を薬事法すれすれで販売するビジネスや、営利目的のクリニックに対する批判がある。これらのビジネスでは、薬事承認のためのエビデンスを収集する臨床試験を実施する必要性はない。がんペプチドワクチンの開発は、これらとは一線を隔れており非営利目的のアカデミアが中心となって薬事承認を目指した開発が進められている。

以下、久留米大学グループによるテーラーメイドがんペプチドワクチン開発の現状と実用化に向けての課題を述べる。

1. テーラーメイドペプチドワクチンとは

米国やヨーロッパでメラノーマ患者をはじめとし

1) 久留米大学先端癌治療研究センターがんワクチン分子部門 2) 久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座

1) Cancer Vaccine Development Division, Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy

2) Department of Immunology and Immunotherapy, Kurume University School of Medicine

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

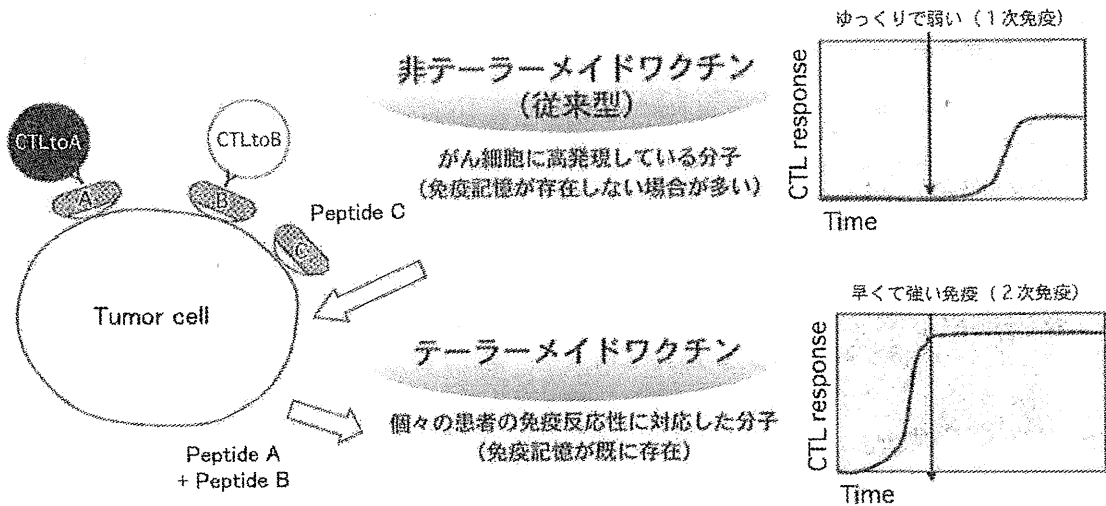


図1 テーラーメイドペプチドワクチンとは

患者の体内にはワクチン投与前からがん抗原ペプチドに対する免疫記憶が存在している。個々の患者の免疫記憶に対応する抗原ペプチド（テーラーメイドペプチドワクチン）を投与することにより迅速に高レベルの抗腫瘍免疫を誘導することが可能となる。

で多種のがんを対象としたペプチドワクチンの臨床試験が多数実施されてきたが臨床効果はほとんど得られていない。それらはがん細胞に高発現している抗原由来のペプチド1-2種を用いたものである。我々のグループでも初期のペプチドワクチン療法の臨床試験では特定のがんにおいて優先的に高発現している抗原1種、例えば肺癌患者に対してはサイクロフィリンB、大腸がんにはSART3を用いたペプチドワクチン療法を実施したが、臨床効果は全く認められなかった。この原因としては、患者体内における免疫が誘導されるまでに長い時間を要すること、この間がん細胞は増殖を続け、結果として臨床効果に結びつかなかったことが想定された。

ワクチン投与開始前よりペプチド反応性のCTLおよびヘルパーT細胞のメモリーT細胞が存在していることが見いだされたことより、このメモリーT細胞に対応する抗原ペプチドを患者にワクチンとして投与すれば2次免疫応答として早期より強いレベルの免疫応答が誘導され臨床効果を得ることが可能と考えられた(図1)。この場合、個々の患者によりメモリーが異なるため、投与されるワクチンペプチドも異なってくる。それ故、我々はこのメモリーに対応する抗原ペプチドを最大4種用いるワクチン療法をテーラーメイドワクチン(英語ではPersonalized vaccine)と呼ぶことを提唱している。

メモリーに対応する抗原ペプチドの選択は、本来CTL反応性を検査すればよいわけだが、検出感度を上げるために2週間程度の培養が必要であり、かつ

血液サンプルの輸送条件や保存状態なども検査結果に大きく影響することから再現性の高い結果を得ることは困難である。われわれはCTL誘導に必要なヘルパーT細胞(Th1)はIgGのドミナントサブクラスであるIgG1およびIgG2産生にも促進的に作用することから、抗ペプチドIgG抗体を測定することにより間接的にTh1細胞のメモリーを同定、ワクチンに使用するペプチドを選択している。

2. アカデミアにおける臨床研究

HLA-A24およびHLA-A2陽性の患者を対象とした臨床試験を実施してきた。これらのHLA型に対応するワクチン候補ペプチドは約30種からなっている。これらの中から個々の患者に最適なペプチドを最大4種選択し、フロイントの不完全アジュバント(Montanide ISA51)とともにエマルジョンとして皮下投与した。2000年10月から開始され、ワクチン候補ペプチドの入れ替えなどを経て500症例以上が試験に参加している。2007年からはHLA-A2、-A3スーパータイプ(-A3、-A11、-A31、-A33)、-A24、および-A26陽性の患者を対象とした汎HLA型対応ペプチドワクチンの臨床試験を実施している。日本人の99%以上がこれらのいずれかのHLA型を有することから、これらに対応するペプチドセット31種の中から選択することにより日本人ほぼ全員に対応可能となった。対象となったがんの内訳は、前立腺がんが最も多く、次いで大腸がん、膵がんなど多