

	症例数	既存抗がん剤と比較した延命効果
標準治療抵抗性再燃 前立腺がん	100例	10カ月 の延命効果 (既存抗がん剤平均値: 12カ月→ペプチドワクチンの平均値: 22カ月)
標準治療抵抗性 悪性脳腫瘍	33例	6カ月 (12カ月→18ヶ月)
慢性肝炎・肝硬変	29例	4年間で肝がんへの移行は、0件
非切除進行性 膵がん	21例	4カ月 (6カ月→10カ月)
標準治療抵抗性 肺がん	22例	5カ月 (10カ月→15カ月)
標準治療抵抗性 子宮頸がん	19例	8カ月 (8カ月→16カ月)
標準治療抵抗性 膀胱がん	5例	5カ月 (6カ月→11カ月)
229例		1.5-2倍(平均1.7倍)の延長

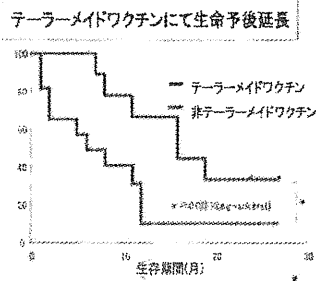


図2 がんペプチドワクチンの臨床効果

進行がん患者を対象とした臨床研究では、従来の抗がん剤治療に比べテラーメイドペプチドワクチン療法により全生存期間が1.5～2倍程度延長された。

岐にわたっている。もっとも高頻度に観察される有害事象としては、ワクチン投与局所の発赤や硬結などの炎症反応であり、全身症状としてはワクチンに関連したGCPで定義される重篤な有害事象は観察されていない¹⁴⁾。

膠芽腫に対するワクチン単独療法の臨床試験では、21例中5例(24%)で腫瘍の部分縮小が認められ、全生存期間の中央値は18カ月であった¹⁵⁾。ちなみにワクチン非投与では12カ月程度が見込まれることから1.5倍の生存期間延長効果と推測される。他のがん種ではワクチン単独療法での著明な臨床効果は認められていない。そこで、化学療法などの他の治療法との併用が必要である。

ホルモン不応性再燃前立腺がんに対しては抗癌剤エストラムスチン(EMP)が標準治療として使用されてきた。EMP不応例に対しワクチンと低用量EMPとの併用療法を実施したところ、全生存期間の中央値は22.1カ月であり、世界標準となりつつあるドセタキセル・ブレドニン併用療法の18.9カ月よりも良好な結果が得られた¹⁶⁾。ランダム化比較試験の結果でも無増悪生存期間が対照群の2.7カ月に対しワクチン併用群では8.5カ月と著明な効果が認められている¹⁷⁾。完全寛解が得られることは稀であるが、膀

胱がんおよび乳がんにおいて得られている。その他のがん種については図2を参照されたい。これらの結果より、ワクチンの臨床効果の特徴は抗癌剤の場合と大きくことなり、腫瘍縮小効果よりも全生存期間の延長が主体であり、かつ患者のQOLを高い状態に維持したまま治療可能であることが理解できよう。

3. 高度医療

高度医療評価制度とは、医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認または適応外使用である医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとする制度で2008年4月に新設された。先進医療の類型であり、第3項先進医療とも呼ばれている。テラーメイドがんペプチドワクチン療法は前立腺がんを適応症として2010年6月1日付で厚生労働省より高度医療(第3項先進医療)として認定された(図3)。具体的には、肝機能や腎機能の低下等の理由によりドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がんであり、かつHLA-A24陽性であるものに限定されている。

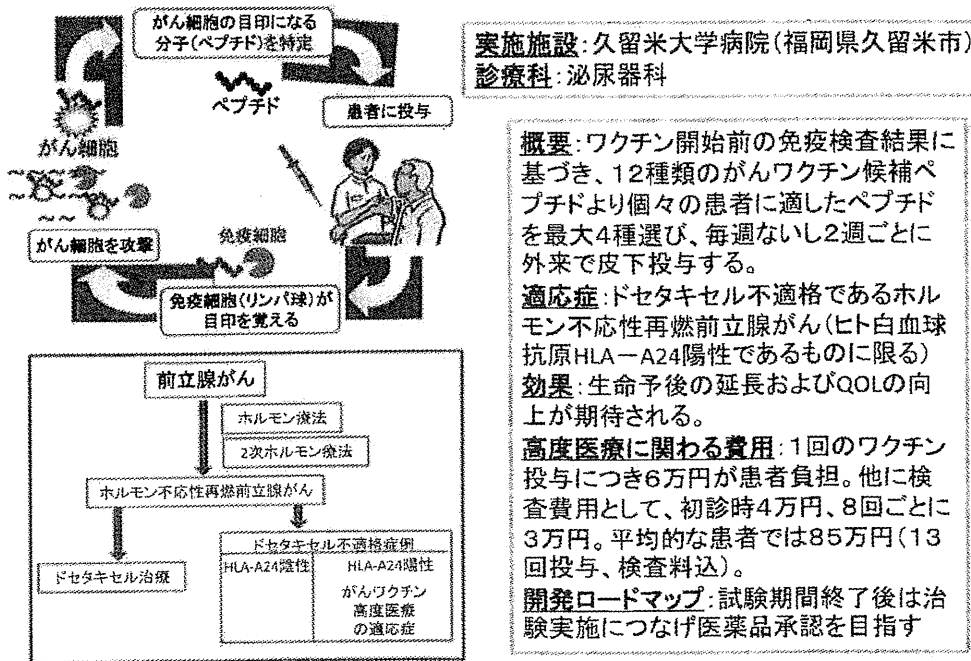


図3 高度医療(第3項先進医療)
腫瘍抗原ペプチドを用いたテララーメイドがんワクチン療法

ワクチンに関わる費用は患者の全額負担であるが、高度医療に認定されたことで併用療法に関しては健康保険が適応されることになり患者の経済的負担軽減に大きく貢献することになった。この制度は海外承認国内未承認薬のドラックラグ解消や適応外使用に対応するために新設されたものであり、国内国外いずれにおいても未承認の薬が薬事承認以外の形で認められた最初のケースとなった。この制度を活用することで混合診療問題が解消されがんワクチンの臨床開発が促進されることが期待される。

4. 企業による開発

久留米大学発ベンチャー企業、(株)グリーンペプチドはHLA-A24陽性の膠芽種およびホルモン不応性再燃前立腺がんを対象としたテララーメイドがんペプチドワクチンの治験(第I相試験および継続投与試験)を2005年より実施した。膠芽種に対してはワクチン単独療法、再燃前立腺がんには低用量エストラムスチンとの併用療法を行った。膠芽種および再燃前立腺がん、それぞれの試験には12名および15名の患者がエントリーし、重篤な有害事象は認められず安全性が確認された。全生存期間の中央値は膠芽種では10.6ヶ月(膠芽種と診断されてから18.9ヶ月)、再燃前立腺がんでは22.9ヶ月であ

った。アカデミアでの臨床研究の結果がGCP下でコントロールされた多施設共同試験においても再確認されたことは実用化に向けて非常に大きな意義を持っている。現在、グリーンペプチドは再燃前立腺がんを対象とした次相試験を計画・準備中である。

おわりに

ペプチドワクチン自体は細胞毒性を有しないことから、直接的な細胞傷害活性を有する従来の抗悪性腫瘍薬の評価基準に当てはまらない部分も多々ある。また、非臨床試験の実施に関しても低分子化合物のガイドラインに従うのかバイオテクノロジー応用医薬品のガイドラインに従うのかなど多くの問題をかかえており、企業開発にとっては大きなリスク要因となっている。今後、がんペプチドワクチンの開発に関する新たなガイドラインの制定が望まれる。

文献

- 1) Rosenberg SA, et al. Nat Med. 2004; 10:909-915.
- 2) Itoh K, Yamada A, et al. Jpn J Clin Oncol. 2009; 39:73-80.
- 3) Yamada A, et al. Exp Ther Med. 2011; 2: 109-117.
- 4) Yoshida K, et al. Oncol Report. 2011; 25:57-62.
- 5) Yajima N, et al. Clin Cancer Res. 2005; 11:5900-5911.
- 6) Noguchi M, et al. Prostate. 2005; 63:1-12.
- 7) Noguchi M, et al. Cancer Immunol Immunother. 2010; 59:1001-1009.
- 8) Terasaki M, et al. J Clin Oncol. in press.
- 9) Noguchi M, et al. Prostate, in press.

日本バイオセラピー学会推薦

4

日常診療に役立つ 最新腫瘍免疫学

CANCER IMMUNOTHERAPY VOL.8

[最終号]

がん免疫療法が 主流になる時代へ向けて

監修：片野光男先生

九州大学大学院医学研究院先端医療医学部門腫瘍制御学教授/
前日本バイオセラピー学会理事長

執筆：伊東恭悟先生

久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座教授



第一三共株式会社

がん免疫療法が主流になる時代へ向けて



執筆：伊東 恭悟 先生
久留米大学医学部 免疫治療学講座教授

1 はじめに

がん免疫療法は、既刊で諸先生方から解説のあったとおり、キノコ成分や細菌製剤を用いた免疫賦活療法（本シリーズ第4号）やサイトカイン療法（第5号）、養子免疫療法（細胞療法）などの非特異的がん免疫療法と、受動免疫療法（抗体療法、第5号）および能動免疫療法（がんワクチン療法、第7号）の抗原特異的がん免疫療法に分類されます。こうしたがん免疫療法の進歩に伴い、大きな課題となってきた免疫逃避機構の概説は第2号、並行して発展してきた抗がん剤との併用については第6号に詳細が述べられています。

歴史的な俯瞰については第3号でもご紹介がありました。今回は、がん免疫療法と抗がん剤の発展を振り返りつつ、第7号でも取り上げられたがんワクチンのうち、われわれの施設で先進医療として採択された前立腺がんに対するテラーメイドペプチドワクチンの検討をご紹介します。最後に腫瘍免疫学の観点から、日常診療で今すぐ実践可能なポイントと、シリーズ最終号として近未来のがん免疫療法の可能性について述べたいと思います。

2 抗がん剤や抗体製剤のこれまでの発展とがん免疫機構との関連性

近年、抗がん剤による化学療法の開発は日進月歩で進んできました。進行大腸がんの全生存期間を例にとると、フルオロウラシル（5-FU）/ロイコポリン（LV）のみでは10～12カ月でしたが、FOLFIRIやFOLFOXでは19～20カ月に延長されました。さらに、抗VEGF抗体のベバシズマブや抗EGFR抗体のセツキシマブ、パニツムマブなどの抗体製剤が登場したことにより、FOLFIRIやFOLFOXに抗体を併用した治療法では25～28カ月まで延長しています。

しかしながら、同時に、ここまで発展した故の限界や課題にも直面しています。すなわち、その強い副作用や耐性出現のために今後の大幅な抗腫瘍効果が期待できない点や、薬価が殺細胞性抗がん剤に比べて高額であり、医療経済の観点から長期使用に課題を残している点などです。

一方、近年の腫瘍免疫の研究により、がん細胞の体内における生存様式が解明されると同時に、抗がん剤と免疫応答との関連も明らかとなってまいりました。詳細は第6号に譲りますが、

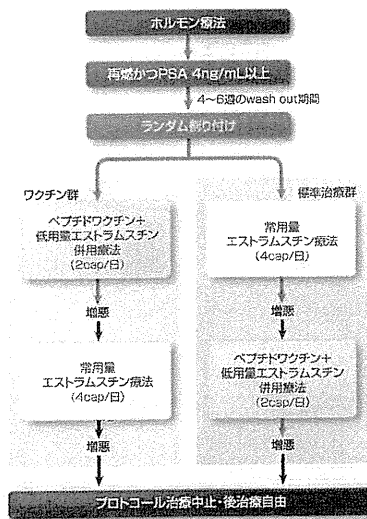
これまでの知見から、一部の抗がん剤が免疫応答を増強したり、免疫抑制性の因子を減少させることなどが確認されています。したがって、免疫抑制性の低い抗がん剤や分子標的治療薬を、医薬品として承認されている免疫療法剤と併用することが、今、実施可能ながん免疫療法であると考えられます。

3 前立腺がんに対するテラーメイドペプチドワクチン

長期生存への可能性

こうしたことからわれわれの施設では、ワクチン単独では強い抗腫瘍効果が期待できない再燃前立腺がんに対し、テラーメイドペプチドワクチン療法と低用量のエストラムステンの併用療法を検討しました（図）。ドセタキセル（Doc）拮抗性の再燃前立腺がんに対し、ペプチドワクチン1低用量エストラ

図 再燃前立腺がんに対するペプチドワクチンと低用量エストラムステンの併用療法の試験概要



野口正典、伊東恭悟、藤田 敏、62、683-8、2008より一部追記

ムスチン（ワクチン群）と常用量エストラムステン単剤（標準治療群）とを比較するランダム化第II相試験を実施した結果、無増悪生存期間（PFS）中央値はワクチン群で8.5カ月であったのに対し、標準治療群では2.8カ月でした（ $p=0.0012$ ）。増悪後にクロスオーバーさせましたが、生存期間中央値（MST）でもワクチン群で有意な延長が認められました（MST：ワクチン群未到達 vs 標準治療群16.1カ月、 $p=0.0328$ ）。

今回の検討のように、免疫抑制の強い抗がん剤単剤群とワクチンを主体とした免疫化学療法群とを比較した場合、多くのペプチドワクチン臨床試験で共通する傾向が確認されつつあります。それは、3年以上の生存者が免疫療法群や免疫化学療法群では多くに認められますが、抗がん剤単剤群では少数であるという点です。この違いは、ペプチドワクチンに限らず他の免疫療法でも頻繁に確認されています。実地臨床では通常の尺度では測りきれない長期生存群（long tail group）を経験しますが、その医学的根拠が明確でないために、他のがん患者にも拡大できないジレンマがあります。しかし、このような成績から、がん免疫療法を主体とすることで長期生存が実現可能であることが示唆されたと考えられます。

4 腫瘍免疫学の観点から日常診療で今すぐ実践できること

がんワクチンをはじめとした新しい免疫療法の多くは未だ保険が適応されておらず、日常診療ですぐには利用できない状況です。患者さんの中には、利用可能になるまでの時間が残されていない方もいます。そこで、進行がんに対して強い効果を持つ治療法ではありませんが、私が考える「腫瘍免疫学の観点から、日常診療で今すぐ実践可能なポイント」を紹介します。

(1) リンパ球数を確保する

がん患者では低栄養、精神的ストレスなどの要因により免疫能が低下する状態を呈します。また、抗がん剤による化学療法を施行中は、免疫抑制の状態に陥らないことが非常に大切です。免疫状態の指標としては、免疫細胞（リンパ球）数が1,000個/mm³未満に減少しないことが推奨されます。

(2) 全身状態を良好に保つ

がん細胞は、非常に「丈夫で元気」です。この頑健な細胞を制圧するには、免疫学的には患者さんの全身状態をより良く保つこと、すなわち免疫力を維持し、強化することが重要となります。その目安は非常に基本的なことですが、「良食良眠良便」―すなわち①普通に食事を摂ることができる、②普通に眠ることができる、③適切に排泄することができることです。

(3) 複合的な治療でがん細胞を制圧する

頑健ながん細胞を制圧するためには、抗がん剤、ホルモン剤、放射線治療や、クレスチンなどの免疫賦活剤を使用する

だけでなく、食事療法や運動療法、漢方薬治療も取り入れるなど、あらゆる手段を複合的に組み合わせて治療することが必要です。

(4) 後悔しない治療法を選択する

その時の状況に応じ、がんの種類や病期に沿った適切な治療法が実施されるべきであることは言うまでもありませんが、その選択を最終的に行うのは患者さんです。がんの治療にかかわるすべての人々―すなわち医師、看護師などの医療従事者、患者さん、その家族がよく話し合い、患者さんが後悔しない治療法を選択できることが重要です。個別化の主役は、患者さんとそのご家族なのです。

5 今後の展望

―近未来のがん免疫療法の可能性

がん免疫療法は、これまでに急速な進歩を遂げており、1970年代から20世紀の終わりまでは非特異的免疫療法が主体でしたが、今世紀に入り、特異的免疫療法が主体になりつつあります。その流れは、免疫学の進歩と密接に関係しています。1975年のモノクローナル抗体の作製が礎となって、25年後には抗体製剤の開発と実地臨床への応用に繋がりました。また、1991年の腫瘍抗原の発見はがんワクチン開発の基礎となりました。現在、理論的根拠に基づいたがんワクチン療法が先進医療に採択される時代を迎えており、これまでのがん研究の成果を踏まえれば、必然的な帰結と思われます。

近年、がんが産生する免疫抑制因子や、高用量の抗がん剤治療や放射線治療も免疫能の低下を招く要因の一つと考えられています。こうしたことから、今後は、薬剤と免疫機構の相互作用を踏まえつつ、生体の免疫能を維持することが可能となるように、併用薬剤の種類や投与量、投与方法を慎重に検討した化学療法と、がんペプチドワクチン療法などのがん免疫療法との併用が、治療の選択肢の一つになってくると考えられます。

がん免疫療法は、有害事象が少なく投与可能です。生存期間の延長のみではなく、再発予防の可能性も示唆されており、このような期待感から今後ますます臨床研究が活発に推進されることでしょう。これまでの成果から考えて、5年以内には複数の治療用がんワクチンが医薬品として承認され、約15年後には現行の抗がん剤のように、日常診療で多くのがん患者にがん免疫療法が実施されていることが推測されます。その頃には、免疫療法ががん医療の主体に、抗がん剤等が補助剤という状況も実現されるでしょう。そして、現在の薬物治療による標準治療のみでは達成が難しい完全治癒への到達に向けて、これからもがん免疫療法の開発が途切れることなく進められることを切に望みます。

がん免疫療法が主流になる時代へ向けて



執筆：伊東 恭悟 先生
久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座教授

1 はじめに

がん免疫療法は、既刊で諸先生方から解説のあったとおり、キノコ成分や細菌製剤を用いた免疫賦活療法(本シリーズ第4号)やサイトカイン療法(第5号)、養子免疫療法(細胞療法)などの非特異的がん免疫療法と、受動免疫療法(抗体療法、第5号)および能動免疫療法(がんワクチン療法、第7号)の抗原特異的がん免疫療法に分類されます。こうしたがん免疫療法の進歩に伴い、大きな課題となってきた免疫逃避機構の概説は第2号、並行して発展してきた抗がん剤との併用については第6号に詳細が述べられています。

歴史的な俯瞰については第3号でもご紹介がありましたが、今回は、がん免疫療法と抗がん剤の発展を振り返りつつ、第7号でも取り上げられたがんワクチンのうち、われわれの施設で先進医療として採択された前立腺がんに対するテラーメイドペプチドワクチンの検討をご紹介し、最後に腫瘍免疫学の観点から、日常診療で今すぐ実践可能なポイントと、シリーズ最終号として近未来のがん免疫療法の可能性について述べたいと思います。

2 抗がん剤や抗体製剤のこれまでの発展とがん免疫機構との関連性

近年、抗がん剤による化学療法の開発は日進月歩で進んできました。進行大腸がんの全生存期間を例にとると、フルオロウラシル(5-FU)/ロイコボリン(LV)のみでは10~12カ月でしたが、FOLFIRIやFOLFOXでは19~20カ月に延長されました。さらに、抗VEGF抗体のベバシズマブや抗EGFR抗体のセツキシマブ、パニツムマブなどの抗体製剤が登場したことにより、FOLFIRIやFOLFOXに抗体を併用した治療法では25~28カ月まで延長しています。

しかしながら、同時に、ここまで発展した故の限界や課題にも直面しています。すなわち、その強い副作用や耐性出現のために今後の大幅な抗腫瘍効果が期待できない点や、薬価が殺細胞性抗がん剤に比べて高額であり、医療経済の観点から長期使用に課題を残している点などです。

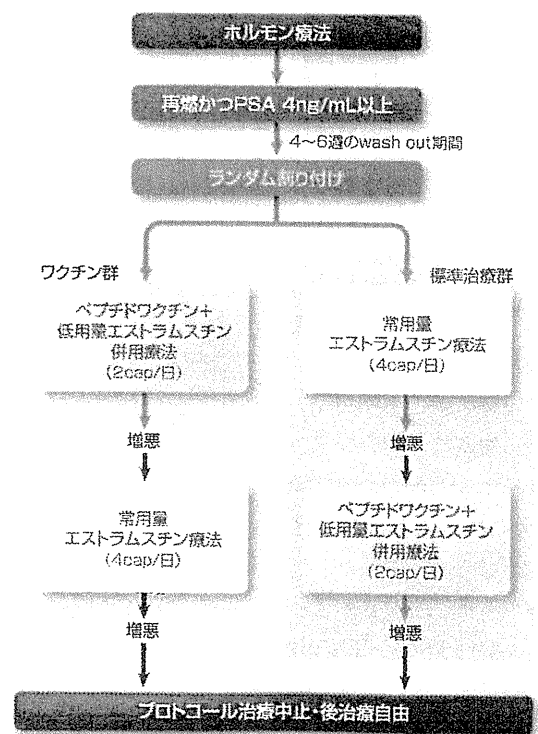
一方、近年の腫瘍免疫の研究により、がん細胞の体内における生存様式が解明されると同時に、抗がん剤と免疫応答との関連も明らかとなってきました。詳細は第6号に譲りますが、

これまでの知見から、一部の抗がん剤が免疫応答を増強したり、免疫抑制性の因子を減少させることなどが確認されています。したがって、免疫抑制性の低い抗がん剤や分子標的治療薬を、医薬品として承認されている免疫療法剤と併用することが、今、実施可能ながん免疫療法であると考えられます。

3 前立腺がんに対するテラーメイドペプチドワクチン 長期生存への可能性

こうしたことからわれわれの施設では、ワクチン単独では強い抗腫瘍効果が期待できない再燃前立腺がんに対し、テラーメイドペプチドワクチン療法と低用量のエストラムスチンとの併用療法を検討しました(図)。ドセタキセル(Doc)抵抗性の再燃前立腺がんに対し、ペプチドワクチン+低用量エストラ

図 再燃前立腺がんに対するペプチドワクチンと低用量エストラムスチン併用療法の試験概要



ムスチン(ワクチン群)と常用量エストラムスチン単剤(標準治療群)とを比較するランダム化第II相試験を実施した結果、無増悪生存期間(PFS)中央値はワクチン群で8.5カ月であったのに対し、標準治療群では2.8カ月でした($p=0.0012$)。増悪後にクロスオーバーさせましたが、生存期間中央値(MST)でもワクチン群で有意な延長が認められました(MST: ワクチン群未到達 vs 標準治療群16.1カ月、 $p=0.0328$)。

今回の検討のように、免疫抑制の強い抗がん剤単独群とワクチンを主体とした免疫化学療法群とを比較した場合、多くのペプチドワクチン臨床試験で共通する傾向が確認されつつあります。それは、3年以上の生存者が免疫療法群や免疫化学療法群では多くに認められますが、抗がん剤単独群では少数であるという点です。この違いは、ペプチドワクチンに限らず他の免疫療法でも頻繁に確認されています。実地臨床では通常の尺度では測りきれない長期生存群(long tail group)を経験しますが、その医学的根拠が明確でないために、他のがん患者にも拡大できないジレンマがあります。しかし、このような成績から、がん免疫療法を主体とすることで長期生存が実現可能であることが示唆されたと考えられます。

4 腫瘍免疫学の観点から 日常診療で今すぐ実践できること

がんワクチンをはじめとした新しい免疫療法の多くは未だ保険が適応されておらず、日常診療ですぐには利用できない状況です。患者さんの中には、利用可能になるまでの時間が残されていない方もいます。そこで、進行がんに対して強い効果を持つ治療法ではありませんが、私が考える「腫瘍免疫学の観点から、日常診療で今すぐ実践可能なポイント」を紹介します。

(1) リンパ球数を確保する

がん患者では低栄養、精神的ストレスなどの要因により免疫能が低下する状態を呈します。また、抗がん剤による化学療法を施行中は、免疫抑制の状態に陥らないことが非常に大切です。免疫状態の指標としては、免疫細胞(リンパ球)数が $1,000$ 個/ mm^3 未満に減少しないことが推奨されます。

(2) 全身状態を良好に保つ

がん細胞は、非常に「丈夫で元気」です。この頑健な細胞を制圧するには、免疫学的には患者さんの全身状態をより良く保つこと、すなわち免疫力を維持し、強化することが重要となります。その目安は非常に基本的なことですが、「良食良眠良便」—すなわち①普通に食事を摂ることができる、②普通に眠ることができる、③適切に排泄することができることです。

(3) 複合的な治療でがん細胞を制圧する

頑健ながん細胞を制圧するためには、抗がん剤、ホルモン剤、放射線治療や、クレスチンなどの免疫賦活剤を使用する

だけでなく、食事療法や運動療法、漢方薬治療も取り入れるなど、あらゆる手段を複合的に組み合わせて治療することが必要です。

(4) 後悔しない治療法を選択する

その時の状況に応じ、がんの種類や病期に沿った適切な治療法が実施されるべきであることは言うまでもありませんが、その選択を最終的に行うのは患者さんです。がんの治療にかかわるすべての人々—すなわち医師、看護師などの医療従事者、患者さん、その家族がよく話し合い、患者さんが後悔しない治療法を選択できることが重要です。個別化の主役は、患者さんとそのご家族なのです。

5 今後の展望

—近未来のがん免疫療法の可能性

がん免疫療法は、これまでに急速な進歩を遂げており、1970年代から20世紀の終わりまでは非特異的免疫療法が主体でしたが、今世紀に入り、特異的免疫療法が主体になりつつあります。その流れは、免疫学の進歩と密接に関係しています。1975年のモノクローナル抗体の作製が礎となって、25年後には抗体製剤の開発と実地臨床への応用に繋がりました。また、1991年の腫瘍抗原の発見はがんワクチン開発の基礎となりました。現在、理論的根拠に基づいたがんワクチン療法が先進医療に採択される時代を迎えており、これまでのがん研究の成果を踏まえれば、必然的な帰結と思われます。

近年、がんが産生する免疫抑制因子や、高用量の抗がん剤治療や放射線治療も免疫能の低下を招く要因の一つと考えられています。こうしたことから、今後は、薬剤と免疫機構の相互作用を踏まえつつ、生体の免疫能を維持することが可能となるように、併用薬剤の種類や投与量、投与方法を慎重に検討した化学療法と、がんペプチドワクチン療法などのがん免疫療法との併用が、治療の選択肢の一つになってくると考えられます。

がん免疫療法は、有害事象が少なく投与可能です。生存期間の延長のみではなく、再発予防の可能性も示唆されており、このような期待感から今後ますます臨床研究が活発に推進されることでしょう。これまでの成果から考えて、5年以内には複数の治療用がんワクチンが医薬品として承認され、約15年後には現行の抗がん剤のように、日常診療で多くのがん患者にがん免疫療法が実施されていることが推測されます。その頃には、免疫療法ががん医療の主体に、抗がん剤等が補助剤という状況も実現されるでしょう。そして、現在の薬物治療による標準治療のみでは達成が難しい完全治癒への到達に向けて、これからもがん免疫療法の開発が途切れることなく進められることを切に望みます。

VI. がんワクチン療法の進歩

がんワクチン療法の現状と展望

峯 孝志¹ 寺崎泰宏¹ 伊東恭悟²

Current status and prospects of cancer vaccine therapy

¹Takashi Mine, ¹Yasuhiro Terazaki, ²Kyogo Itoh¹Multidisciplinary Treatment Center,²Department of Immunology and Immunotherapy,
Kurume University School of Medicine

Abstract

Cancer vaccine is proceeding to a promising therapy against cancer since 1990 when expression cloning method of tumor associated antigens was reported. Clinical trials showed immunological therapies contribute to prolonged survival in patients with cancers, such as prostate cancer and melanoma, so that FDA approved a dendritic cell vaccine in USA, and peptide vaccines are developing energetically in recent years in Japan. Peptide vaccines have advantages immunologically and economically as a cancer vaccine spreads all over the world, because CTL epitope peptides of tumor associate antigen has a highly antigen-specificity, and can be synthesized uniformly in large quantities for easy handing agents. However it has weak points, such as limited effectiveness in clinical responses due to cancer cells escaped from cancer immunity and possibility of unfavorable immune responses. For development of cancer peptide vaccines, biomarkers related with clinical effects and methods to measure favorable and unfavorable immune responses are necessary about vaccine alone and combination with multidisciplinary modalities in large scale phase III studies.

Key words: peptide vaccine, immunological biomarker, randomized study

はじめに

がんに対するワクチン療法の研究は不活化されたがん細胞を移植し、能動免疫を獲得させ、がん細胞再移植を拒絶させたことに端を発した。急速な進展を見せたのは1990年にがん関連抗原(tumor associate antigen: TAA)の同定法が報告¹されてからである。細胞傷害性T細

胞(cytotoxic T lymphocyte: CTL)は、がん細胞上に提示される抗原を認識し、細胞を傷害できる。この抗原を同定できるようになったことで基礎ならびに臨床研究が盛んに行われるようになった。

現在、実臨床において利用可能ながんワクチン療法として、樹状細胞(dendritic cell: DC)を体外にて活性化し、体内に戻すワクチンが米国

¹久留米大学 薬学治療センター ²同 免疫学・免疫治療学講座

にて認可されているが、費用が高く、汎用することは困難である。感染症へのワクチンを含め、ワクチンは安価で容易に多くの対象に用いられることが重要である。国内では、その課題を克服すべく、より広く用いることが可能となるペプチドワクチンの開発が盛んに行われている。

1. CTL によるがん退縮

自己の免疫細胞を体外で活性化し用いる養子免疫療法(免疫細胞療法)は以前から研究されていたが、自己細胞であるゆえに臨床試験として成立し難かった。しかし、米国で認可された Dendreon Corporation の sipuleucel-T(Provenge) は、自己免疫細胞である DC にかん関連抗原の一つである prostatic acid phosphatase (PAP) ペプチドを提示させ、体内で PAP 特異的 CTL を誘導・増殖させ、がん細胞への傷害を惹起させるワクチンであり、前立腺癌患者の予後を延長することが示されている。同療法の確立・認可は CTL によるがん治療が有効であることの証左の一つといえる。DC ワクチンは有望なツールの一つであるが、自己細胞を抽出することから、均一性を保ち難い生物製剤であり、施行可能な施設が限定され、手技的にも費用が高価であることなどから、世界的に一般化・汎用することは困難である。

CTL 抑制を解除することでがん退縮を図る治療法も研究開発されている。その中でも転移性悪性黒色腫の臨床試験において有効性を示した抗 cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) 抗体 ipilimumab が注目される²⁾。CTL の活性化を抑制する受容体 CTLA-4 をモノクローナル抗体で阻害することで、CTL の活性を促すことを主な作用機序としている。これによって転移性悪性黒色腫患者の予後延長が示された。しかし、同じ試験において、MAGE ペプチド併用による上乗せ効果は認められていない。抗原性が元々高い悪性黒色腫における至適な抗原刺激や抗原選択の重要性など、多くの検討課題が残されている。

我が国では CTL を活性化させてがんを退縮させるペプチドワクチンの研究開発が進んで

いる。

2. がんワクチン療法の種類

感染症へのワクチンは感染防御、予防を目的とするものが主で、病原体の活動(体細胞への侵入や増殖)を阻害するために結合する抗体を産生させることがワクチンの作用である。一方、がんワクチン療法では主にがん細胞を拒絶(細胞死)させる免疫を惹起させる。CTL などの細胞性免疫が自己から発生したがん細胞を傷害することで効果を発揮するものである。そのため、がんワクチンには細胞性免疫を誘導する抗原が主に用いられる。抗原を投与するワクチンでは、用いる抗原の形態によって、種類を分けることができる。

①がん細胞ワクチン、がん細胞溶解物ワクチン

②核酸(DNA, RNA)ワクチン

③がん関連タンパクワクチン

④TAA ペプチドワクチン

①より④に向かうに従って、投与する抗原の形態が小さくなり、抗原特異性(がん細胞特異性)が高くなる。

これとは別に DC に抗原を取り込ませて体内に投与する DC ワクチンがある。抗原提示細胞である自己 DC を用いる免疫細胞療法の技術を要する。抗原自体は①～④が用いられる。

3. ペプチドワクチン療法の特徴と限界

TAA ペプチド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。T細胞活性化に最も効率がよく、正常細胞への悪影響が少ないと考えられる。比較的安価に高純度、均一性を保ちつつ大量に合成できることから、最も製剤化・実用化可能なワクチンである。

一方、限界も有している。HLA 型ごとに結合できるペプチドが異なるため、HLA 型ごとに適合するペプチドワクチンを準備しなければならない。また、同一患者体内において、がん細胞を攻撃できる T細胞は複数種類が存在するが、投与されるペプチド 1種類につき、抗原エピソードも一つのみが与えられるため、複数の T細胞

7. 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報告はほとんどみられないが、著者らの研究グループでは前立腺癌症例に対するランダム化比較試験を実施し、優れた臨床効果(無増悪生存期間中央値: ワクチン群 8.5 カ月 vs 標準治療群 2.8 カ月, $p=0.0012$), 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 カ月, $p=0.0328$)⁴⁾。この結果を受け、同ワクチンは高度先進医療に採択されている。他の研究グループや諸外国でも現在ランダム化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)オンコセラピーの膵臓癌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。2010年11月の中間解析の結果、同社より順調な試験継続実施が発表されている。

おわりに

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、実用化への期待が高まっている。しかし、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、他治療法と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解し、がん種や病期に適したワクチン療法を選択することが求められる。

■ 文 献

- 1) van der Bruggen P, et al: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254(5038): 1643-1647, 1991.
- 2) Hodi FS, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(8): 711-723, 2010.
- 3) Homma S, et al: Differential levels of human leukocyte antigen-class I, multidrug-resistance 1 and androgen receptor expressions in untreated prostate cancer cells: the robustness of prostate cancer. *Oncol Rep* 18(2): 343-346, 2007.
- 4) Noguchi M, 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* 59(7): 1001-1009, 2010.
- 5) Mochizuki K, et al: Immunological evaluation of vaccination with pre-designated peptides frequently selected as vaccine candidates in an individualized peptide vaccination regimen. *Int J Oncol* 25(1): 121-131, 2004.
- 6) Cell Genesys Halts VITAL-2 GVAX Trial in Advanced Prostate Cancer. (<http://www.drugs.com/news/cell-genesys-halts-vital-2-gvax-trial-advanced-prostate-cancer-13371.html>)
- 7) Bendandi M: Idiotype vaccines for lymphoma: proof-of-principles and clinical trial failures. *Nat Rev Cancer* 9(9): 675-681, 2009.
- 8) Slingluff CL Jr, et al: Effect of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor on circulating CD8+ and CD4+ T-cell responses to a multi-peptide melanoma vaccine: outcome of a multicenter randomized trial. *Clin Cancer Res* 15(22): 7036-7044, 2009.
- 9) Yoshida K, et al: Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Analysis of 500 cases. *Oncol Rep* 25(1): 57-62, 2011.
- 10) Rosenberg SA, et al: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10(9): 909-915, 2004.
- 11) Terasaki M, 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* 29(3): 337-344, 2011.
- 12) Barve M, et al: Induction of immune responses and clinical efficacy in a phase II trial of IDM-2101,

- a 10-epitope cytotoxic T-lymphocyte vaccine, in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26(27): 4418-4425, 2008.
- 13) Jain N, et al: Synthetic tumor-specific breakpoint peptide vaccine in patients with chronic myeloid leukemia and minimal residual disease: a phase 2 trial. *Cancer* 115(17): 3924-3934, 2009.
 - 14) Karbach J, et al: Tumor-reactive CD8+ T-cell responses after vaccination with NY-ESO-1 peptide, CpG 7909 and Montanide ISA-51: association with survival. *Int J Cancer* 126(4): 909-918, 2010.
 - 15) Oka Y, et al: WT1 peptide vaccine for the treatment of cancer. *Curr Opin Immunol* 20(2): 211-220, 2008.
 - 16) Honma I, et al: 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.
 - 17) Miyazawa M, et al: Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 101(2): 433-439, 2010.
 - 18) Noguchi M, et al: Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* 10(12): 1266-1279, 2011.
 - 19) Janetzki S, et al: "MIATA"-minimal information about T cell assays. *Immunity* 31(4): 527-528, 2009.
 - 20) Hida N, et al: A simple culture protocol to detect peptide-specific cytotoxic T lymphocyte precursors in the circulation. *Cancer Immunol Immunother* 51(4): 219-228, 2002.

特集

進化するがん免疫療法(ワクチン療法, 細胞療法, 抗体療法)

ペプチドワクチン を用いた免疫療法

3) 前立腺がんワクチン*

守屋 普久子**
野口 正典**,**,*
末 金 茂 高**
伊 東 恭 悟***

Key Words : prostate cancer, cancer peptide vaccination

はじめに

近年, 前立腺がんは罹患率・死亡率ともに上昇している。現在, 前立腺がんの標準治療法には, 手術療法, 放射線療法, ホルモン療法の3種類がある。これらの治療で治療抵抗性となった場合, 多くの施設では抗がん剤での治療を選択する。しかし, 抗がん剤は副作用が強く, 特に体力の衰えた高齢者は長期の治療継続が困難な症例も少なくない。

このような中で, 第4の治療法として注目されるのが, ペプチドワクチン療法である。久留米大学病院では, 1998年から外来患者を対象に, テーラーメイドがんペプチドワクチン療法を行っている。本稿では, 当院におけるテーラーメイドがんペプチドワクチン開発の経緯と成果, 今後の展望について述べてみたい。

がんワクチン療法

がん免疫療法は, 非特異的がん免疫療法と抗原特異的がん免疫療法に分類される。前者はキノコ成分や細菌製剤を用いた免疫賦活療法、サ

イトカイン療法, 養子免疫療法(細胞療法)に分かれる。また後者は, 受動特異的免疫療法(抗体療法)と能動特異的免疫療法(ワクチン療法)に分類される。1991年にBoon¹⁾らにより免疫系が認識できる「がん抗原ペプチド」が発見され, 特異的免疫療法の分野での臨床研究が急速に進んだ。

そもそもワクチンとは, その病気の原因となるもの(微生物や抗原)を体内に投与して免疫系に記憶させ, 免疫誘導によって微生物や抗原を体内から排除する治療法であり, 感染症予防として用いられている。がんワクチンとは, 増殖できないようにしたがん細胞そのものや, がん細胞由来の抗原ペプチドを投与し, がん細胞に対する特異的免疫力を高めることで, がんを治療する方法である。

がんワクチン療法は, これまでも単一ペプチド療法や樹状細胞ワクチン療法(樹状細胞を患者の体外でPAP, PSAあるいはPSMAペプチドなどで刺激して戻す方法)など, さまざまな試みが行われている²⁻⁴⁾。当院のペプチドワクチン療法は, これらのワクチン療法と異なり, テーラーメイドに複数のペプチドを選択して投与する方法を特徴としている。

* Personalized peptide vaccination for prostate cancer.

** Fukuko MORIYA, M.D., Ph.D., Masanori NOGUCHI, M.D., Ph.D. & Shigetaka SUEKANE, M.D., Ph.D.: 久留米大学医学部泌尿器科学講座(〒830-0011 久留米市旭町67); Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Kurume 830-0011, JAPAN

*** Kyogo ITOH, M.D., Ph.D.: 久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座

**** 久留米大学先端癌治療研究センター臨床研究部門

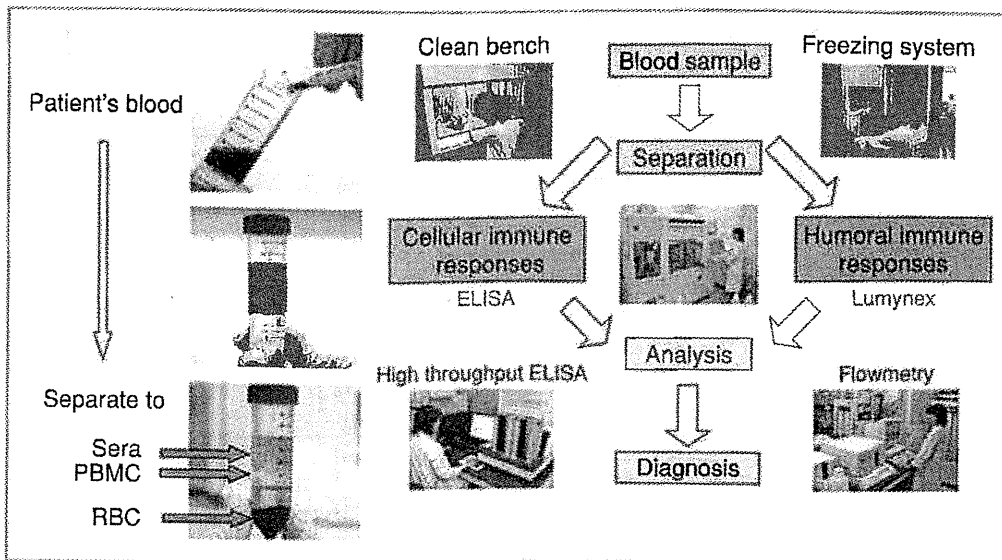


図1 テーラーメイドペプチドワクチンにおける血液スクリーニング
PBMC : peripheral blood mononuclear cells(末梢血単核球), RBC : red blood cells(赤血球)

テーラーメイドペプチドワクチン療法

がんワクチンの主体は、T細胞の1種のcytotoxic T lymphocyte (CTL)である。抗原提示細胞である樹状細胞に貪食されたがん抗原は、細胞内で8~10個のアミノ酸のペプチドにプロセッシングされ、HLA-クラスI抗原上に提示される。それによって、CD8陽性リンパ球が刺激され、CTLを誘導し、同じ抗原ペプチドを提示しているがん細胞を攻撃する^{19,20}。CTLには、現在ある自分のがん細胞に反応している活性化CTL(activated T cell)と、以前反応していたCTL(memory T cell)、そして、反応可能であるがこれまでに反応したことがないCTL(naïve T cell)の3種類がある。このうちnaïve T cellを単一ペプチドで刺激しても免疫応答を得るのに時間がかかる。そこで、あらかじめmemory T cellに認識されたがん抗原をワクチン投与前に調べ、それらをペプチドワクチンとして投与するのである。

当院でも、ペプチドワクチンの開発当初は、疾患に特定した1種類のペプチドのみを投与していた。しかし、担がん患者、特に進行がん患者では免疫能が低下しており、免疫誘導にかなりの時間を要するため、免疫能を賦活している間に患者が死亡するケースが多く、期待する効果が得られなかった。そこで、より効果のある

方法を模索しているとき、患者の血液から、ワクチン投与前の末梢血にがん抗原ペプチド特異的CTL前駆体が存在していることが発見され、2000年からは、ペプチドワクチン投与前に末梢血中のペプチド特異的CTL前駆体の検出および、投与前血漿中のペプチド特異抗体を測定し、陽性反応のあるペプチド上位4種類までを選択して投与するようになった。これが「テーラーメイド」の由来である(図1)。

この方法によって、より早くよりの確な免疫応答を得られるようになり、臨床効果も得られるようになった。実際に非テーラーメイド投与に比べて、テーラーメイドワクチンを投与することで、早期のかつ強力な免疫賦活が大多数(70~90%)の症例で認められている^{19~20}。

また、ペプチドワクチンによって、局所に免疫誘導がなされることも立証されている。われわれは前立腺がん根治手術前の症例を対象に、個々人に適切なペプチドを活用したペプチドワクチン投与の第II相臨床試験を実施した。その結果、術前のペプチドワクチン投与群では非投与群に比べて、がん局所に二次免疫を担当する活性化Tリンパ球の優位な浸潤を認めた。これによりペプチドワクチンは、がん局所の二次免疫を賦活化することが示唆されたといえる²¹。

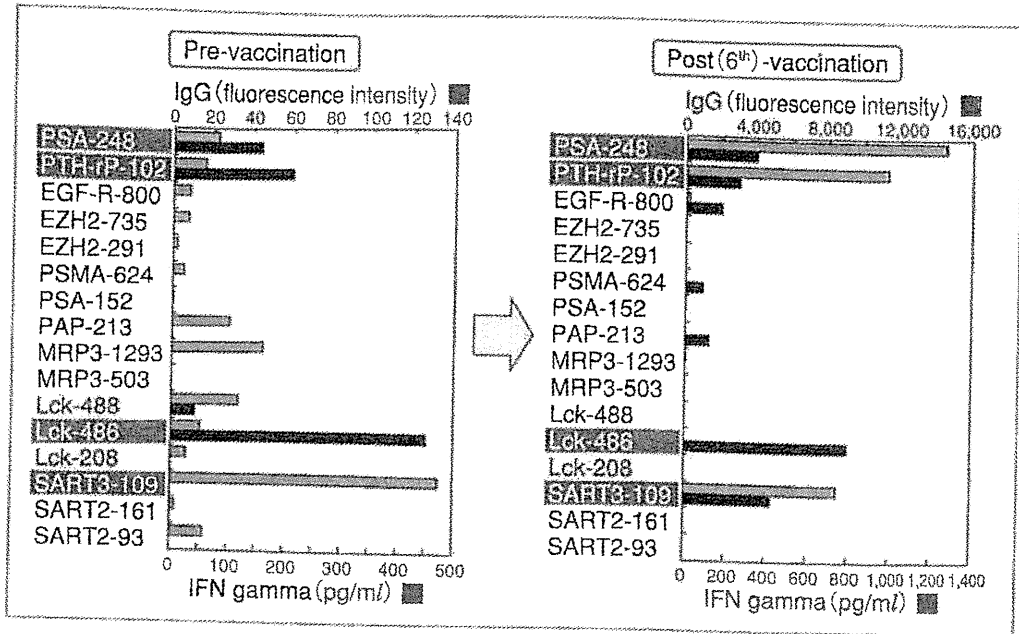


図2 ペプチド選択例と投与6回後の免疫応答
 ペプチドは、投与前患者のPBMCと血清よりCTL反応、IgG反応良好なものが候補ペプチドより選択される。PSA-248, PTH-rP-102, LCK-486がCTL反応ならびにIgG反応が良好なことで選択され、SART3-109はIgG反応が高いことから選択されている。投与6回後の同様の検査で投与ペプチドに対する免疫増強が確認された。

当院におけるペプチドワクチン投与の実際

現在われわれが準備しているペプチドは、これまでの研究結果より有効性が高いと考えられる31種類(HLA-A24陽性患者に対して14種類、HLA-A2陽性患者に対して12種類、HLA-A26陽性患者に対して4種類、HLA-A3、-A11、-A31、-A33陽性患者に対して9種類)である。

1クール毎のペプチドワクチン投与回数は、臨床試験によって異なるが、おおむね6回から8回である。1クール終了するたびに、末梢血中のペプチド抗体を測定し、免疫賦活の程度を確認する。そして次クールに投与するペプチドは、前クールで反応のあったペプチドを再選択する。これまでの経験から、患者の免疫能を上げるためには、最低2クール(約4か月間)が必要と考えている(図2)。

ペプチドワクチン自体は、それぞれを油性アジュバンドにけん濁して投与する。こうすることにより、ペプチドが長期間皮下にとどまる。

有害事象として最も多くみられるのは、注射部位の発赤や腫脹であるが、そのほとんどがgrade

2までである。そのほかの有害事象は表1の通りである。有害事象のほとんどがgrade 2以下であり、ペプチドワクチンは安全に投与できることが立証されている。

臨床試験

久留米大学では、現在、肝がん、乳がん、婦人科がん、脳腫瘍など、さまざまながん種とさまざまな病期に対してペプチドワクチンを投与している。その中でも前立腺がんが最も臨床試験が進んでいる。現在までに当院泌尿器科において去勢抵抗性前立腺がんの診断で、臨床試験に参加した患者は、200人近くに上っている。その中には、臨床効果として骨転移やリンパ節転移が消失したり縮小した症例もある(図3)。臨床試験の結果を紹介する。

ワクチンを投与するにあたり、単独では臨床効果の弱いことが判明していたため、まずペプチドワクチンと低用量エストラムスチン併用療法の比較臨床試験を実施した。結果は既報であるので²²⁾、そちらを参照されたい。

次にわれわれが取り組んだのが、ドセタキセル抵抗性再燃前立腺がんに対するテーラーメイ

表1 有害事象

	G1	G2	G3	G4	Total
Injection site reaction	5	34	0	0	39
Fatigue	2	5	0	0	7
Appetite loss	0	5	0	0	5
Bone pain	2	5	2	0	9
Oedema peripheral	0	3	0	0	3
Renal failure	0	0	2	0	2
White blood cell count decreased	2	0	0	0	2
Lymphocyte count decreased	5	6	4	0	15
Hemoglobin decreased	3	8	1	0	12
Hypoalbuminemia	7	4	0	0	11
AST increased	12	0	2	0	14
ALT increased	5	0	0	0	5
Blood triglycerides increased	5	0	0	0	5

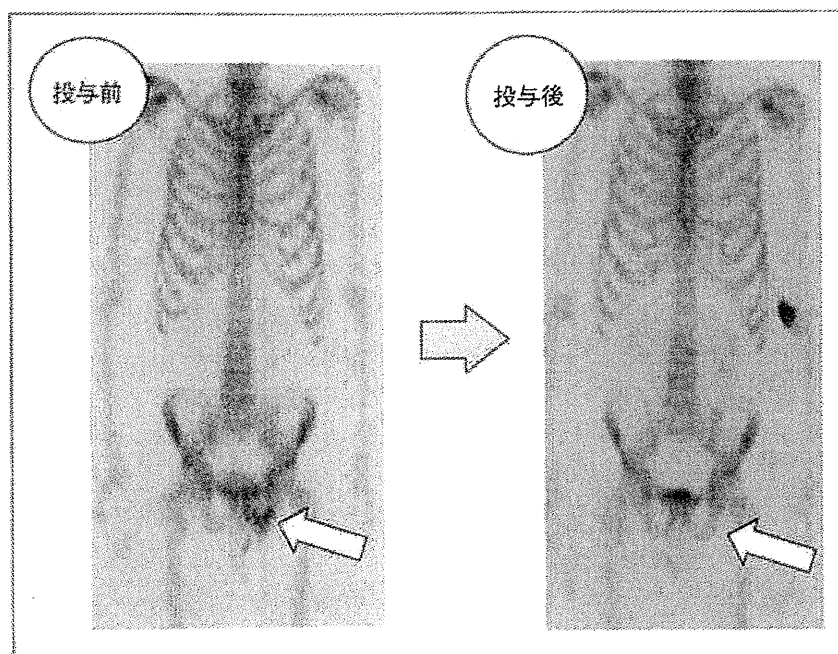


図3 骨転移消失症例

ドペプチドワクチン第II相臨床試験である。ワクチン投与後の全生存期間は、ドセタキセル投与群は、50%生存期間(MST)が14.8か月であるのに対して、ドセタキセル未投与群は、解析段階でMSTに達しなかった(図4)。また、ドセタキセルでprogressionと判定されてからの全生存期間は、ワクチン未投与群がMST 10.5か月であるのに対して、ワクチン投与群は17.8か月と延長していた(図5)。これらの結果から、ワクチン投与による生命予後の延長が示唆された。

今後の課題と展望

ペプチドワクチン療法にも克服すべき課題は多い。それらの課題と今後の展望について、最後に述べたい。

1. 汎HLAペプチドワクチンの開発

現在のペプチドワクチンでは、HLAの型に合わせたワクチンの準備が必要であり、治療薬の汎用性に欠けるという弱点がある。この弱点を克服するため、現在、多数のHLAクラスIA分子(HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A26, -A31, -A33)拘束性CTLエピトープを含む20種類のペプチドか

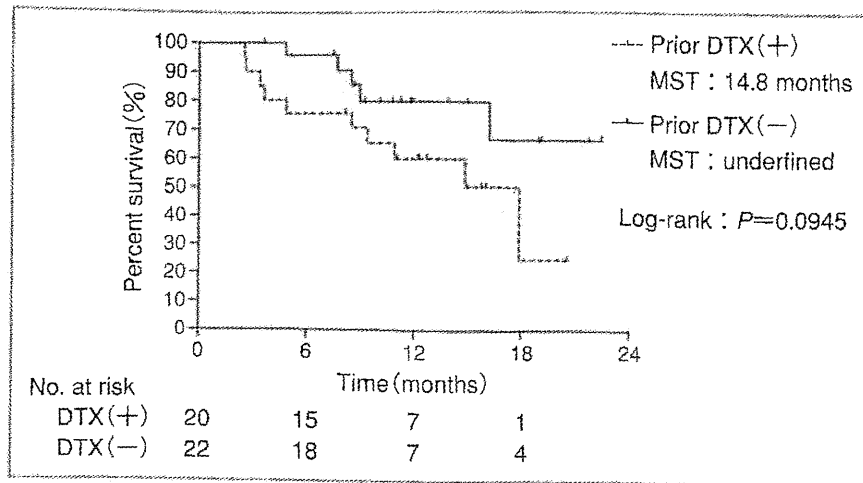


図4 ワクチン投与後の全生存期間

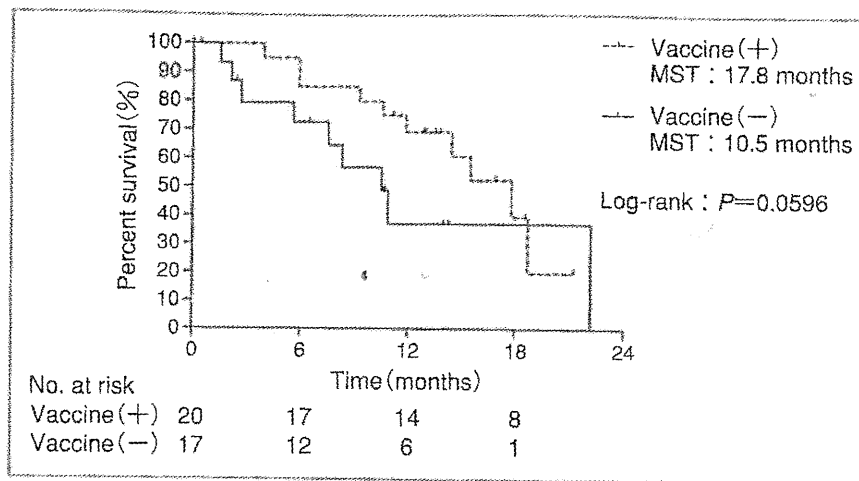


図5 ドセタキセルprogression後の全生存期間

ら構成される混合ペプチドワクチンを開発している。

2. 免疫逃避機構

がん細胞はさまざまな方法で免疫監視機構から逃れる。そのため、がん免疫系が正常にもかかわらず、生体はがん細胞を完全に排除できないようになる。免疫逃避機構としては、がん抗原の脱落、HLAの消失、接着分子の消失、免疫抑制因子の産生などが知られている。したがって、免疫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、逃避できるがん細胞が増加すると、無効になることが多い。さらに、がん細胞は免疫療法からの逃避に限らず、薬剤耐性遺伝子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。

前立腺がんはその典型であり、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。また、多数のホルモンレセプター消失のがん細胞、および抗がん剤抵抗性のがん細胞が存在する。したがって、前立腺がんに対して臨床効果を上げるためには、ワクチン療法、ホルモン療法、抗がん剤の併用が有効である²³⁾。

おわりに

われわれが目指しているのは、テーラーメイドペプチドワクチンの創薬化である。一日も早く、創薬化が実現するよう、臨床試験に取り組んでいきたい。

文 献

- 1) 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.
- 2) Fong L, Brockstedt D, Benike C, et al. Dendritic cell-based xenoprotein vaccination for prostate cancer immunotherapy. *J Immunol* 2001 ; 167 : 7150.
- 3) Barrou B, Benoît G, Ouldakaci M, et al. Vaccination of prostatectomized prostate cancer patients in biochemical relapse, with autologous dendritic cells pulsed with recombinant human PSA. *Cancer Immunol Immunother* 2004 ; 53 : 453.
- 4) 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.
- 5) Wang RF, Rosenberg SA. Human tumor antigens for cancer vaccine development. *Immunol Rev* 1999 ; 170 : 85.
- 6) Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 1998 ; 4 : 321.
- 7) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004 ; 10 : 909.
- 8) 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.
- 9) Tsuda N, Mochizuki K, Harada M, et al. Vaccination with predesignated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J Immunother* 2004 ; 27 : 60.
- 10) Mochizuki K, Sato Y, Tsuda N, et al. Immunological evaluation of vaccination with pre-designated peptides frequently selected as vaccine candidates in an individualized peptide vaccination regimen. *Int J Oncol* 2004 ; 25 : 121.
- 11) Itoh K, Yamada A. Personalized peptide vaccines : a new therapeutic modality for cancer. *Cancer Sci* 2006 ; 97 : 970.
- 12) Gohara R, Imai N, Rikimaru T, et al. Phase I clinical study of cyclophilin B peptide vaccine for patients with lung cancer. *J Immunother* 2002 ; 25 : 439.
- 13) Mine T, Gohara R, Hida N, et al. Immunological evaluation of CTL precursor-oriented vaccines for advanced lung cancer patients. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 548.
- 14) Tanaka S, Harada M, Mine T, et al. Peptide vaccination for patients with melanoma and other types of cancer based on pre-existing peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors in the periphery. *J Immunother* 2003 ; 26 : 357.
- 15) Sato Y, Shomura H, Maeda Y, et al. Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 802.
- 16) Sato Y, Maeda Y, Shomura H, et al. A phase I trial of cytotoxic T-lymphocyte precursor-oriented peptide vaccines for colorectal carcinoma patients. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 1334.
- 17) Sato Y, Fujiwara T, Mine T, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with a 5-fluorouracil derivative (TS-1) for advanced gastric or colorectal carcinoma patients. *Cancer Sci* 2007 ; 98 : 1113.
- 18) Yamamoto K, Mine T, Katagiri K, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination for patients with pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2005 ; 13 : 875.
- 19) Yanagimoto H, Mine T, Yamamoto K, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination with gemcitabine for pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2007 ; 98 : 605.
- 20) Takedatsu H, Yoshimoto K, Okamura T, et al. Immunological evaluation of vaccination of peptides derived from epithelial cancer-related antigens in two patients with hematological malignancy. *Int J Oncol* 2005 ; 26 : 1605.
- 21) Noguchi M, Yao A, Harada M, et al. Immunological evaluation of neoadjuvant peptide vaccination

before radical prostatectomy for patients with localized prostate cancer. *Prostate* 2007 ; 67 : 933.

- 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.

- 23) Noguchi M, Mine T, Yamada A, et al. Combination therapy of personalized peptide vaccination with low-dose estramustine phosphate for metastatic hormone refractory prostate cancer patients : an analysis of prognostic factors in the treatment. *Oncol Res* 2007 ; 16 : 341.

*

*

*

がんワクチン臨床開発の現状と今後の展望

笹田 哲朗 伊東 恭悟*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 38(4): 503-508, April, 2011〕

Current Status and Future Perspective of Cancer Vaccine Development: Tetsuro Sasada and Kyogo Itoh (Dept. of Immunology and Immunotherapy, Kurume University School of Medicine)

Summary

The field of cancer vaccines has moved forward dramatically, along with the progressive increase in basic knowledge of tumor immunology. During the last 20 years, a number of tumor-associated antigens have been identified, some of which have been clinically examined in patients, demonstrating encouraging results as immunotherapy against various types of cancers. However, most of the randomized clinical trials conducted to gain approval for official clinical use of the antigens have failed, due to an inability to demonstrate their meaningful therapeutic benefit to patients over other existing treatments, with the exception of the dendritic cell (DC)-based vaccine (Provenge[®]), which has recently been approved as the first therapeutic cancer vaccine in the US. Such unexpected results have shed light on several important issues to solve in regard to further development of cancer vaccines. In particular, more attention should be paid to the fact that the characteristics of tumor cells and the immunological status against cancers differ widely among patients. Of note, the recent failure of cancer vaccines in clinical trials may be explained, at least in part, by the existence of a vaccine-specific adverse event; an induction of an "inconvenient immune response," that inhibits pre-existing host immunity. Development of a novel criteria and reliable biomarkers for selecting adequate patients and vaccine antigens would be a breakthrough for further cancer vaccine development. In this review, we will summarize the current status of cancer vaccine development and discuss how to overcome negative issues raised in recently conducted clinical trials of therapeutic cancer vaccines. **Key words:** Cancer vaccine, Clinical trial, Induction of inconvenient immune response, **Corresponding author:** Tetsuro Sasada, Department of Immunology and Immunotherapy, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan

要旨 腫瘍免疫学の進歩とともに、がんワクチン療法は飛躍的な発展を遂げつつある。特にここ20年間にがん関連抗原が相次いで分子レベルで同定され、それらを標的としたがんワクチンの臨床応用が可能となった。初期・中期の臨床試験では従来では認められなかった優れた臨床効果が確認され、多くの後期ランダム化比較試験が実施されている。2010年4月には、自己樹状細胞を用いたがんワクチン Provenge が米国FDAより初めて承認され、この分野における画期的な第一歩といえる進展があった。一方、その他の後期ランダム化比較試験のほとんどで有意な臨床効果を立証できず、原点に立ち戻っての科学的・医学的検証が求められている。特にがん細胞や免疫系の多様性・多重性、ワクチンによる“不都合な免疫誘導”など、腫瘍免疫・がんワクチンの特性を再認識し、その知識を患者やワクチン抗原選択のための新しい基準の確立、バイオマーカー開発に反映させることが望まれる。この総説では、国内外のがんワクチン臨床開発の現状を総括した後、がんワクチン実用化のために今後克服すべき問題点について考察する。

はじめに

がん免疫療法は外科療法、化学療法、放射線療法に次ぐ、新世代がん治療法として注目を浴びてきた。特に1991年にベルギーのBoon博士らが細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte; CTL)の認識するがん関連抗

原を報告して以来、各種がん関連抗原が相次いで分子レベルで同定され、それらを標的とした“がんワクチン”の臨床応用が可能となった。1990年代後半からの初期(第I相)・中期(第II相)臨床試験では従来では認められなかった優れた臨床効果が確認され、2000年代に入り多くの後期ランダム化比較試験が実施されている。基礎

* 久留米大学医学部・免疫・免疫治療学講座

研究や初期・中期臨床試験の多くはアカデミア（大学・研究所）やベンチャー企業により開始されたが、製薬企業によるランダム化後期臨床試験へと展開され、現在承認をめざした開発競争も激化している。2010年4月には、自己樹状細胞を用いた“がんワクチン”が初めて米国のFDAにより承認されたが、その他の後期臨床試験のほとんどでワクチン治療の臨床効果を立証できていない。今後“がんワクチン”が第四のがん治療法として公認されるには、原点に立ち戻っての科学的・医学的検証が求められている。この総説では、国内外でのがんワクチン臨床開発の現状を総括した後、がんワクチン実用化のために今後克服すべき問題点について考察する。

I. 本邦におけるがんワクチン開発の現状

1. アカデミアにおけるがんワクチン開発

本邦のがんワクチン開発では、一貫してアカデミア（大学や研究所）が基礎研究・臨床研究（トランスレーションリサーチ）の両面において牽引役を果たしてきた。1980年代より腫瘍免疫に関する基礎研究が盛んとなり多くの優れた研究論文が発表されるとともに、研究会、学会にて活発な発表・討論がなされてきた。その結果、本邦のがんワクチン開発は基礎・臨床研究両面において世界のトップレベルにあるといえる。

これまでの研究開発の成果として、平成20年度から新設された先端医療開発特区（スーパー特区）を活用した研究事業に、以下の三つのがんワクチン関連の研究課題が採択された。

①「迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発」（研究代表者：東京大学 中村祐輔）は、80以上の大学や研究機関・国立がんセンターの関連部署が結集したプロジェクトである。具体的には、東京大学医科学研究所、久留米大学、札幌医科大学、国立がんセンター東病院が、ゲノム・遺伝子研究を介した扁平上皮がんへのペプチドワクチン、免疫学的研究を基盤としたテラーメイドペプチドワクチン、熱ショック蛋白ワクチン、肝臓がんへのグリピカン3ペプチドワクチン、などの開発を実施している。

②「複合がんワクチンの戦略的開発研究」（研究代表者：三重大学 珠玖洋）は、三重大学、札幌医大、岡山大学、産業医大、東京大学、慶應義塾大学、北海道大学、金沢大学、理化学研究所を中心とした、免疫効果増強技術を加味したがんワクチン開発プロジェクトである。具体的には、ナノパーティクル包埋MAGE-A4蛋白ワクチン、サーバイピンペプチドワクチン、Th1細胞療法、などの実用化研究を実施している。

③「免疫先端医薬品開発プロジェクト」（研究代表者：

大阪大学 岸本忠三）では、大阪大学が中心になり、新規アジュバントの開発、制御性T細胞除去療法の開発や、WT-1ペプチドワクチン開発を実施している。

本邦ではこれら先端医療開発特区（スーパー特区）に採択された研究チームが中心となり、ワクチン開発における様々な問題点の克服をめざして高水準の基礎・臨床研究を展開している。

2. 製薬企業におけるがんワクチン開発

前述のごとく、本邦でのがんワクチン開発はアカデミアが主体となって推進されてきたが、製薬企業も国内外のバイオベンチャーとアライアンスを締結し実用化に向けて動きだしている。たとえば、キリンビールと米国Dendreon社とのアライアンスにより、国立がんセンターで再燃前立腺がん症例に対して前立腺関連抗原(PAP)とサイトカイン(GM-CSF)との融合蛋白をパルスした自己樹状細胞による免疫療法Provenge (Sipuleucel-T)の第I相臨床試験が実施された。その後、日本での開発は中止になったが、米国での治験は継続され、2010年4月に米国FDAにより“がん治療薬”として初めて承認されるに至った。最近では、武田薬品工業と米国Cell Genesis社とのアライアンスによる、GM-CSF遺伝子を導入したがん細胞株ワクチン“GVAX”が話題になった。Cell Genesis社が実施した第II相臨床試験までは良好な成績が報告されていたが、その後の二つのランダム化第III相比較試験はいずれも成績不良で開発中止となった。

本邦の製薬企業によるペプチドワクチンの臨床開発は最近加速している。たとえば、大日本住友製薬は大阪大学で開発されたWT-1ペプチドワクチンの実用化を開始している。また、扶桑薬品、大塚製薬、塩野義製薬はオンコセラピー社とアライアンスを締結して、東京大学医科学研究所で開発されたペプチドワクチンの第II相・第III相臨床試験を膀胱がんなどに対して実施中である。臨床試験への患者登録も順調に進んでいるとのことで、ランダム化比較試験による生命予後延長が確認されれば、今後数年のうちに“がん治療薬”として実用化されるものと期待される。抗体医薬品開発では欧米に先んじられ、そのピークを過ぎた感もあることから、製薬企業によるがんワクチン開発が今後さらに進むものと推測される。

3. 久留米大学における“テラーメイド型”ペプチドワクチン

筆者の所属する久留米大学は、1999年よりペプチドワクチンの臨床試験を開始し、すでに1,000例を超える様々ながん種の患者を治療してきた。初期には、同一のワクチンを患者の免疫能に関係なく投与する“共通型”

表1 有効性を証明できたランダム化比較試験

ワクチン名 (会社, 組織)	免疫原	対象疾患	病期
Provenge (Dendreon) テラーメイド型 (久留米大学)	自己樹状細胞, PAP+GM-SCF ペプチド (複数)	前立腺がん 前立腺がん	転移, ホルモン療法抵抗性 転移, ホルモン療法抵抗性
PROSTVAC-VF (Therion Biologics)	PSA, 共刺激分子	前立腺がん	転移, ホルモン療法抵抗性
Ipilimumab (Bristol-Myers Squibb)	抗CTLA抗体	悪性黒色腫	転移

表2 有効性を証明できなかったランダム化比較試験

ワクチン名 (会社, 組織)	免疫原	対象疾患	病期
Melacine (Corixa)	同種細胞株 (可溶化液)	悪性黒色腫	アジュバント
Canvaxin (CancerVax)	同種細胞株	悪性黒色腫	転移, アジュバント
PANVAC-VF (Therion Biologics)	CEA, MUC-1, 共刺激分子	膵臓がん	転移
Oncophage (Antigenics)	Vitespen (熱ショック蛋白質)	腎細胞がん	転移, アジュバント
Oncophage (Antigenics)	Vitespen (熱ショック蛋白質)	悪性黒色腫	転移
GM2-KLH21 (EORTC*)	GM2-KLH21	悪性黒色腫	アジュバント
TroVax (Oxford BioMedica)	MVA-5T4	腎細胞がん	アジュバント
MyVax (Genitope)	Id-KLH+GM-CSF	Non-Hodgkin リンパ腫	アジュバント
FavID (Favrille)	Id-KLH+GM-CSF	Non-Hodgkin リンパ腫	アジュバント
GVAX (CellGenesys)	GM-CSF 産生同種細胞株	前立腺がん	転移
Theratope (Oncothyreon)	sTn-KLH	乳がん	転移

*EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ワクチンを実施したが、治療効果のある患者が限定的であったために、より治療効率を高める目的で患者個人の免疫状態に応じてワクチン抗原を選択する“テラーメイド型”ワクチンを開発し実施している。がん抗原や免疫反応の多様性・多重性、免疫誘導の複雑性など、腫瘍免疫・がんワクチンの特性を考慮した新しい方法であり、従来の“共通型”ワクチンと比較して良好な成績が得られている。特に、ホルモン不応性再燃前立腺がんにおける第II相ランダム化比較試験において、エストラムスチン (抗がん剤・ホルモン剤) 単独治療群よりもエストラムスチン・ペプチドワクチン併用治療群の予後が有意に改善するとの臨床効果を確認した (表1)。この結果を基に2010年5月には久留米大学の“テラーメイド型”ペプチドワクチンが、国内外の未承認医療薬としては全国では初めて高度医療 (第3項先進医療) に前立腺がんを適応症として承認された。一方、ワクチンの個別化選択には多数のワクチン抗原を準備する必要があるため、製薬企業とのアライアンスを得難い状況にあり、後期のランダム化比較試験はいまだ開始されていない。

II. 世界でのがんワクチン開発の現状

1990年代後半から2000年代前半にかけて、欧米で多くのがんワクチンの第I相・第II相臨床試験が実施され、良好な成績が報告された。それらの結果を基に、第III相ランダム化比較試験が実施され大きな期待が寄せられたが、残念ながらそのほとんどでワクチン療法の有効性が

立証されていない (表2)。さらに深刻なことには、コントロール群のほうが臨床効果において有意に勝っていたという成績も相次いで発表され、科学的混乱および企業撤退を招いている。たとえば、武田薬品工業とCell Genesis社の“GVAX”ワクチンでは、最近の二つのランダム化比較試験のいずれもワクチン投与群がコントロール群よりも予後不良という結果となり中断となった。同様に、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たランダム化比較試験においても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でたために、見直しを要求されている。このような結果を受けて、2009年9月には米国FDAよりこれまでのがんワクチン臨床試験で明らかとなった問題点を克服するための指針 (Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines: Draft guidance) が発表されたが、科学的混乱に対しての十分な解決策がだされているとはいえない。

一方、期待どおりの良好な成績を取ったランダム化比較試験の結果も少数ながら報告されている。特に2010年にはがん治療ワクチン分野において画期的な第一歩といえる進展があった。前述の自家樹状細胞によるワクチン療法 Provenge が、無症状な転移性ホルモン不応性前立腺がん症例でのランダム化比較試験においてコントロール群に比べて有意な生存期間の延長 (25.8 か月 vs 21.7 か月, $p=0.03$) を証明し、2010年4月には米国FDAによって“がんワクチン”としては初めて承認さ