

れた(表1)。ワクチン投与(3回)の治療費が93,000米ドルと極めて高価な上に、製造施設が未整備なため年間にわずかに約2,000名しか治療できない状態にあるが、この治療を求めて患者が殺到しているとのことである。ただし、標準治療法との比較試験はいまだ実施されておらず、Provengeの臨床上のインパクトが実際いかにほどであるかについては評価が分かれると推定される。また、“がんワクチン”ではないが、T細胞表面に発現する抑制性分子CTLA-4を阻害する抗体(ipilimumab; Bristol-Myers Squibb社)が悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相ランダム化比較試験において、コントロール群と比較し有意に生存期間を延長することが示され、現在米国および欧州において医薬品承認を申請中とのことである(表1)。ただし、治療を受けた患者のうち臨床効果を示す者が20~25%と限定されているために、治療効果を予測するバイオマーカーの同定が急がれている。さらに、前立腺特異抗原(PSA)と三つの共刺激分子を搭載したウイルスによるワクチンProstvac(Therion Biologics社)が転移性ホルモン不応性前立腺がん症例での第Ⅱ相ランダム化比較試験で良好な成績を示し、国際共同第Ⅲ相試験が計画されている(表1)。

その他のがん治療ワクチンとしては、Oncophage(熱ショック蛋白—ペプチド複合体)がロシアで一部の腎臓がんに対して承認されたことも話題を集めたが、最近のランダム化比較試験では相反する結果も報告されている(表2)。また、大企業GlaxoSmithKline社により肺がんの再発予防ワクチンとしての承認をめざして、がん抗原MAGE-A3を用いた蛋白ワクチンの大規模ランダム化比較臨床試験が実施され、世界中から注目を集めている。さらには、ペプチドワクチン領域においても最近進展がみられている。たとえば、2009年にはヒトパピローマウイルス(HPV)陽性の外陰上皮内腫瘍に対して、HPV-16ウイルス腫瘍性蛋白E6・E7由来の合成長鎖ペプチドワクチンの接種により良好な臨床効果が報告された。この他にも、ペプチドワクチン療法では多数のペプチド投与、抗がん剤との併用など新しいアプローチにより生命予後が改善する可能性も示唆されているが、いまだ企業レベルでのランダム化比較試験の結果は報告されていない。

Ⅲ. がんワクチン開発における問題点

がんワクチンの実用化にはランダム化比較試験において優れた臨床効果を立証することが必要である。これまでに失敗に終わった臨床試験の結果からいくつかの解決すべき問題点が明らかとなっている。以下、その問題点と解決策について私見を踏まえて述べる。

1. 新規ワクチン抗原の同定

がん抗原や免疫反応の特異性・多様性・多重性など、腫瘍免疫の特性を考慮すれば、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”ワクチンによって多数の患者に効果を期待するのは難しい。これまでに多くのがん関連抗原がcDNA発現クローニング法、SEREX法、リバースイムノロジー法、ゲノムレベルでの包括的遺伝子解析手法など、様々な手法で同定されてきたが、すでに十分なワクチン分子が同定されたとはいえず、いっそうの研究が必要と思われる。また、既知のがん関連抗原に関しても、実際にはがん細胞表面でHLA分子と結合して抗原提示され、免疫細胞の標的となり得るか否か、“ペプチドーム”レベルでの検証が必要であろう。

2. 新規アジュバントの開発

これまでは、モンタナイドISA51などのFreund's incomplete adjuvantがペプチドワクチンと併用されることが多かったが、免疫賦活効果が弱いため、熱ショック蛋白(HSP)やtoll-like receptor(TLR) agonistなど、新しいアジュバントの開発が望まれる。また、すでに医薬品として承認されているという利便性からGM-CSFがワクチンと併用されることがこれまでは多かったが、その効果は“double-edged sword”ともいわれ、新規の免疫賦活、調節薬の開発が望まれる。

3. 免疫モニタリング法の確立

がんワクチンの目的はがん細胞に発現する抗原に対する特異的な免疫反応を誘導することにある。したがって、ワクチン投与後にワクチン抗原に対する特異的な免疫反応が誘導されたか否かを検証することが重要である。特にワクチンによって誘導された免疫反応と臨床効果との相関を証明するためには、精確な免疫モニタリング法の確立が必須といえる。しかしながら、投与抗原に対する細胞性免疫反応を測定するために現在頻用されているサイトカイン測定法(ELISA, ELISPOT, 細胞内サイトカイン染色法)、HLA-Multimer法などの免疫モニタリング法は、いずれも再現性や感度上の課題を抱えている。血液中に抗原特異的CTLが存在するとしても、その頻度が低い(一般的には1万個~10万個に1個以下と推定)ために、患者から採取した血液細胞を直接に解析に用いるのは難しく、体外で一定期間抗原と培養する必要がある。研究者により血液細胞の培養条件や測定方法が異なるために再現性や感度上の問題が生じることがわかり、それを克服すべく検査法の標準化に向けて世界中で取り組みが開始されている。

一方、久留米大学では多数の検体をhigh throughputに解析できるLUMINEX法を用いて、血漿中の抗原特

異的な液性免疫反応、すなわち抗原特異的 IgG 抗体を測定し免疫反応の指標としている。T 細胞から指令を受けた抗原特異的 B 細胞が形質細胞に分化して血液中に大量の抗体を産生するが、抗体測定技術としてすでに確立されている ELISA 法、LUMINEX 法を、免疫モニタリングの一手法として活用すれば再現性や感度上の課題は解決されるものと推定される。

4. 新規バイオマーカーの開発

ある特定のがんワクチンの治療効果は患者のがん種、病期や免疫状態によって異なり、すべての症例に治療効果を期待できない。たとえば、リンパ球増殖に関連する遺伝子群・抗原提示に関連する遺伝子群に突然変異や機能阻害がある症例や、免疫系からの逃避に関連する遺伝子群が作動している症例などにはワクチンの治療効果はあまり期待できない。また、がん細胞による宿主免疫系の抑制が強い場合には、免疫抑制の解除が必要になる。したがって、がんワクチンが医薬品として一般化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須である。現在、臨床的有用性の確立したバイオマーカーは存在しないが、世界中でがんワクチンの効果予測に有用なバイオマーカーの同定が盛んに試みられている。たとえば、抗がん剤分野で最近臨床応用されている遺伝子解析による pharmacogenomics のように、がんワクチン分野においても患者の治療適格性をゲノム・エピゲノムレベルで事前に診断する“vaccine genomics”の開発が望まれる。

5. 患者の選択・除外基準の再検討

がんワクチン療法ではワクチン投与前の免疫状態、特にワクチン抗原に対する既存免疫の有無が重要であるが、一般的には適格・除外基準として評価されていない。たとえば、抗がん剤治療の分野では、患者個々に最適な薬剤の開発をめざして pharmacogenomics など比較的新しい概念も採用され、抗がん剤感受性、過敏反応性などが選択・除外基準として考慮されつつある。一方、がんワクチン開発では従来からの薬剤開発に準じた基準が採用されることがほとんどである。臨床試験における症例選択・除外基準として、がん細胞の抗原発現量を解析することはあっても、宿主の免疫系については配慮されていない。投与予定のワクチンに対して免疫記憶がまったく存在しない場合には一次免疫反応から免疫誘導が開始されるため、特異免疫を付与するまでの期間は長期に及び、ワクチン開始初期においてがんが進行する可能性がある。また、投与するワクチン抗原に対する免疫寛容の有無などもワクチンの臨床効果に直接反映する。以上のような観点から、がんワクチン臨床試験にはがん特異免疫能へ配慮した適格・除外基準の設定が望まれる。

6. ワクチンに対する臨床効果の評価、判定基準の再検討

ワクチンに対する臨床効果の評価基準として、一般的には RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) や WHO 基準など従来の抗がん剤開発に準じた基準が採用され、既存の腫瘍サイズの変化、新病変出現の有無、などによって臨床効果が判定されることが多い。しかし、腫瘍サイズの変化と生命予後とが必ずしも相関しない、特に腫瘍サイズは変化しないで長期生存する患者(いわゆる“long SD”)が多く存在することや、生命予後にまったく関与しない新病変の出現を認めることが多い、など現基準の問題点も明らかとなり、がんワクチンの臨床的評価に特化した新しい基準の確立が望まれている。最近では、免疫療法患者の実際の臨床経過をもとにして考案された新しい基準“immune-related Response Criteria (irRC)”なども提唱されている。

IV. ワクチン特有の有害事象“不都合な免疫誘導”

がん患者個々の免疫状態は遺伝的に異なり、また病状とともに変化する。したがって、症例毎に異なるがん免疫の多様性、多重性を無視して“共通ワクチン”を開始すると一部の症例において予期せぬ結果も想定される。ここでは、“ワクチン投与により、患者に現存するがん特異免疫機能とまったく異なる特異免疫機能を生体内に誘導し、結果としてがん増殖を促進させる免疫反応”を“不都合な免疫誘導”と定義する。たとえば、がんワクチンにより強力な免疫賦活指令がだされると、既存の抗腫瘍免疫細胞との間でいわゆる“パイ”の奪い合いが起り、既存の抗腫瘍免疫の抑制によりがん細胞の増殖が加速される可能性がある。すなわち、“不都合な免疫誘導”による既存の抗腫瘍免疫や感染防御免疫の抑制の結果として、ワクチン投与患者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もすべての患者に同じタイプのワクチンを投与する“共通ワクチン”の臨床試験において類似の経験があった。その結果、“共通ワクチン”の臨床試験を中断して、個々の患者に適したワクチン抗原を投与する“テーラーメイド型”のペプチドワクチンを開発し、実施している。

たとえば、Cell Genesis 社、武田薬品工業の実施した GVAX 前立腺がんワクチンの第 III 相臨床試験の結果も“不都合な免疫誘導”が関与しているかもしれない。ホームページ上の情報だけではどのような原因、有害事象が関与したのか判断できないが、ワクチン投与群で対照群に比して多くの死亡者がでた。このワクチンで使用された GM-CSF は、他の臨床試験においてもアジュバントとしてしばしば使用されてきたが、この試験と同様に患

者の予後が悪化したとの報告も散見され、その効果は“double-edged sword”ともいわれる。その原因は、現在汎用されている有害作用チェックリスト (CTCAE ver4.0) 掲載の診断技術では特定できない“不都合な免疫誘導”による可能性も否定できない。

がんワクチン療法は一般的には比較的有害事象の少ない治療法といわれ、ワクチン特有の有害事象といえる“不都合な免疫誘導”は、その検出手段がないことから無視されてきた。しかし、がんワクチン療法の実用化・普及のためには、がんワクチンによりがん細胞に対する特異免疫が誘導されたか否かを検証すると同時に、“不都合な免疫誘導”により既存の抗腫瘍免疫や感染特異免疫が抑制されているか否かを検証する新しい診断技術の開発が不可欠であろう。

V. がんワクチン療法の限界と他治療との併用

がん細胞は様々な方法で免疫監視機構から逃れるため、がん免疫系が正常にもかかわらず、がんを完全に排除できず病態が進行することも多い。免疫系からの逃避のメカニズムとして、がん抗原やHLAの低下・消失、接着分子の脱落、免疫抑制因子の産生などが治療によりしばしば誘導される。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な場合でも、逃避するがん細胞の増加とともに無効となることも多い。また、がん細胞は免疫系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脱落によるホルモン療法からの逃避など、他の治療法に対しても抵抗を示すことがある。たとえば、前立腺がんでは免疫抵抗性(HLAクラスI抗原消失もしくは発現低下)を示すがん細胞が根治手術時に、すでに腫瘍組織内の50%以上を占める。また、同じ腫瘍組織のなかには、ホルモンレセプターを消失したがん細胞、抗がん剤抵抗性遺伝子を獲得したがん細胞なども同時に存在するが、個々の抵抗性は重複しない場合も多い。したがって、いずれかの治療法に抵抗を示すがん細胞に対しても、ワクチン療法、ホルモン療法、抗がん剤治療を併用すれば治療効果

を期待できる。特に最近では抗がん剤が、①“immunogenic cell death”の誘導、②抗原提示細胞の活性化、③免疫抑制性細胞群の阻害、などを介して、免疫療法の治療効果を相乗的に高める可能性が示唆されており、がんワクチンと抗がん剤との併用が盛んに臨床的に試みられている。

おわりに

1954年に長野泰一博士らによりインターフェロンがサイトカインとして初めて報告されたが、その後四半世紀を経て1980年代に各種サイトカインが日常臨床で使用できるようになった。また、1975年にはモノクローナル抗体の作製法が論文発表され、その四半世紀後(2000年)に各種がんに対するモノクローナル抗体薬が日常臨床で一般的に使用されるようになった。一方、“がん抗原ペプチド”の発見は1991年であるが、同様に推察すると、がんワクチンが日常臨床で活用できるのは四半世紀後(2016年)と予想される。したがって、期待と失望を繰り返してきたがんワクチン開発においても、今後5年間に飛躍的な進展を期待したい。そのためには、がん細胞・免疫系の多様性・多重性やがん細胞側の逃避現象など、腫瘍免疫の特性に関する理解を深めて、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やバイオマーカー開発に反映させることが肝要であろう。また、各種ワクチン療法の特徴を理解してがん種や病期に適合したワクチン療法を選択するとともに、がんワクチン特有の有害事象や限界を正しく理解し、各種標準治療と組み合わせた集学的治療法の開発が望まれる。

参考文献

- ▷ Itoh K, Yamada A, Mine T, *et al*: Recent advances in cancer vaccines: an overview. *Jpn J Clin Oncol* 39: 73-80, 2009.
- ▷ Sasada T, Komatsu N, Suekane S, *et al*: How to overcome the hurdles of randomized clinical trials of therapeutic cancer vaccine. *Eur J Cancer* 46: 1514-1519, 2010.
- ▷ Couzin-Frankel J: Immune therapy steps up the attack. *Science* 350: 440-443, 2010.

