

have been applied in clinical settings and have yielded a high response rate. Molecular-targeted therapy is an ideal method with high specificity and fewer side effects for cancer therapy. Developments in molecular biology have resulted in the discovery of new genes or molecules in cancer patients, and allow oncologists to offer tailored treatments.

An exhaustive microarray analysis using two representative cell lines, an HPC-3H4 cell line with high metastatic potential to the liver and an HPC-3 cell line with a low metastatic potential, if any, to the liver was used to determine the metastasis-related genes of pancreatic cancer for molecular-targeted cancer therapy. The results indicated that the OPN gene was upregulated (11.1-fold) in the highly liver metastatic cell line, thus suggesting that OPN is one of the metastasis-related genes in pancreatic cancer.

Osteopontin is a 44-kDa secreted arginine-glycine-aspartate (RGD) containing glycoprophosphoprotein, and is a member of the small integrin-binding N-linked glycoprotein (SIBLING) family with cell-adhesive and migratory properties, normally produced by osteoblasts, arterial smooth muscle cells, various epithelia, activated T cells, and macrophages.³ Osteopontin is able to bind to signal-transducing receptors (integrin receptors, CD44v).^{4,5} It functions, either in the soluble condition like a cytokine or chemokine, or as an immobilized cell adhesive matrix protein. Osteopontin has been implicated in several distinct steps during complicated processes of tumorigenesis and cancer metastasis. Osteopontin is involved in the proliferation and progression of cancer,¹⁶ the promotion of invasion,¹⁷ binding with matrix metalloproteinases, apoptosis,¹⁸ and the enhancement of the metastatic ability of cancer cells.⁶ In clinical studies, augmented OPN expression has been associated with decreased survival in cancer patients,¹⁹ increased metastatic potential,⁷ and advanced disease staging.²⁰ Importantly, OPN is a tumor marker or a prognostic factor in a variety of malignancies including breast cancer,²¹ lung cancer,²² ovarian cancer,²³ prostate cancer,¹⁶ liver cancer,²⁴ and colon cancer.²⁰ The down-regulation of OPN mRNA expression is associated with the suppression of the metastatic potential of breast cancer or hepatocellular carcinoma.²⁵⁻²⁷

The current study clearly demonstrated that the degree of OPN production was correlated with the metastatic rate of HPC-3 derived cell lines. The results also support the notion that serum OPN has a diagnostic potential as a biomarker for pancreatic diseases, as previously reported.^{28,29}

An HPC-3opn cell line containing an exogenous OPN gene was established to further correlate the association between metastasis and OPN expression. This cell line produced OPN at a similar level to HPC-3H4. As shown in Fig. 1, there was a correlation between the

potential of liver metastasis and OPN production. However, the metastatic rate of HPC-3opn was 0% at 4, 8, and 16 weeks. In fact, the development of cancer metastasis might not be regulated with only a single metastasis-related gene, and complicated genetic alterations and steps might be needed for metastasis formation.³⁰ It should be noted that OPN-induced increase in cell invasiveness is urokinase (urokinase-type plasminogen activator; uPA)-dependent.³¹ Therefore, OPN-induced cell invasion and migration are inhibited by a uPA inhibitor and Abs against uPA or uPA receptor.³¹ The current microarray data (Table 1) provided supporting data in which the uPA receptor was significantly upregulated in highly metastatic HPC-3H4, but not in low metastatic HPC-3. It is possible that transfection of both OPN and uPA allowed HPC-3 cells to be highly metastatic. This should be tested in future studies.

In contrast, HPC-3H4/miOPN was established, in which the production of OPN was suppressed by transfection of an OPN RNAi-expressing vector. Osteopontin production in HPC-3H4/miOPN declined to the same level as that in HPC-3. The metastatic rate of HPC-3H4/miOPN was 25% at 4 weeks, and the metastatic pattern was mild, with a lesser number of metastatic nodules. Therefore, the suppression of liver metastasis was achieved after the silencing of OPN expression by RNAi.

Moreover, the inhibitory effect of liver metastasis was assessed using the anti-OPN Ab. The dose of the anti-OPN Ab was based on the results of a previous report.¹⁰ The metastatic rate in the control group was 100% at 4 weeks. On the other hand, in the group given the anti-OPN antibody, 50% of the mice showed complete inhibition of liver metastasis.

Therefore, these results might lead to the development of novel antimetastatic agents against pancreatic cancer metastasis. Previous reports^{32,33} suggested that OPN was associated with the adhesion between tumor cells and the vascular endothelium, and that OPN was associated with such adhesion in various metastatic steps. Binding of OPN to cell-surface integrins might influence the ability of the tumor cells to bind to extracellular matrix components and thereby affect their ability to invade surrounding tissue. This might explain why the suppression and blockage of OPN clearly inhibited liver metastasis, as shown in the current study, although further study is needed to clarify the role of OPN in the development of pancreatic cancer metastasis.

Conclusion

The present study suggests that the expression of the OPN gene plays an important role in pancreatic cancer

progression, and is the first to demonstrate that the inhibition of OPN is effective in reducing the liver metastasis of pancreatic cancer *in vivo*. In addition, these results suggest that the OPN RNAi and anti-OPN Ab could be used for novel therapeutic strategies for the inhibition of pancreatic cancer metastasis. However, this study represents observations made in just one cell line. Further studies to assess the clinical impact of the OPN-Ab in pancreatic cancer metastasis are therefore needed in other cell lines before any definitive conclusions can be made.

References

- Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: Limitations of surgery and evaluation of new therapeutic strategies. *Surg Today* 2009;39:466–75.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. *JAMA* 2007;297:267–77.
- O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, Schwartz SM, et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1648–56.
- Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, Cantor H. Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin(Eta-1). *Science* 1996; 271:509–12.
- Bayless KJ, Davis GE. Identification of dual $\alpha 4\beta 1$ integrin binding sites within a 38 amino acid domain in the N-terminal thrombin fragment of human osteopontin. *J Biol Chem* 2001;276:13483–9.
- Oates AJ, Barraclough R, Rudland PS. The identification of osteopontin as a metastasis-related gene product in a rodent mammary tumour model. *Oncogene* 1996;13:97–104.
- Hotte SJ, Winquist EW, Stitt L, Wilson SM, Chambers AF. Plasma osteopontin: associations with survival and metastasis to bone in men with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:506–12.
- Nishimori H, Yasoshima T, Denno R, Shishido T, Hata F, Honma T, et al. A new peritoneal dissemination model established from human pancreatic cancer cell line. *Pancreas* 2001; 22:348–56.
- Shishido T, Yasoshima T, Hirata K, Denno R, Mukaiya M, Ura H, et al. Establishment and characterization of human pancreatic carcinoma lines with a high metastatic potential in the liver of nude mice. *Surg Today* 1999;29:519–25.
- Nishimori H, Yasoshima T, Hata F, Denno R, Yanai Y, Nomura H, et al. A novel nude mouse model of liver metastasis and peritoneal dissemination from the same human pancreatic cancer line. *Pancreas* 2002;24:242–50.
- Nomura H, Nishimori H, Yasoshima T, Hata F, Sogahata K, Tanaka H, et al. A new experimental mouse model of peritoneal dissemination of human gastric cancer cells: analysis of the mechanism of peritoneal dissemination using cDNA microarrays. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:748–54.
- Nomura H, Nishimori H, Yasoshima T, Hata F, Tanaka H, Nakajima F, et al. A new liver metastatic and peritoneal dissemination model established from the same human pancreatic cancer cell line: analysis using cDNA microarray. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:391–99.
- Yamaguchi K, Ura H, Yasoshima T, Shishido T, Denno R, Hirata K. Establishment and characterization of a human gastric carcinoma cell line that is highly metastatic to lymph nodes. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:113–20.
- Ohno K, Hata F, Nishimori H, Yasoshima T, Yanai Y, Sogahata K, et al. Metastatic-associated biological properties and differential gene expression profiles in established highly liver and peritoneal metastatic cell lines of human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:623–31.
- Yamamoto N, Sakai F, Kon S, Morimoto J, Kimura C, Yamazaki H, et al. Essential role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in a murine model of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2003;112:181–8.
- Thalmann GN, Sikes RA, Devoll RE, Kiefer JA, Markwalder R, Klima I, et al. Osteopontin: possible role in prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 1999;5:2271–7.
- Wu Y, Denhardt DT, Rittling SR. Osteopontin is required for full expression of the transformed phenotype by the ras oncogene. *Br J Cancer* 2000;83:156–63.
- Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int* 1999;56:571–80.
- Rudland PS, Platt-Higgins A, El-Tanani M, De Silva Rudland S, Barraclough R, Winstanley JH, et al. Prognostic significance of the metastasis-associated protein osteopontin in human breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:3417–27.
- Agrawal D, Chen T, Irby R, Quackenbush J, Chambers AF, Szabo M, et al. Osteopontin identified as lead marker of colon cancer progression, using pooled sample expression profiling. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:513–21.
- Kim YW, Park YK, Lee J, Ko SW, Yang MH. Expression of osteopontin and osteonectin in breast cancer. *J Korean Med Sci* 1998;13:652–7.
- Shijubo N, Uede T, Kon S, Maeda M, Segawa T, Imada A, et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Osteopontin in Stage I Lung Adenocarcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 1269–73.
- Kim JH, Skates SJ, Uede T, Wong KK, Schorge JO, Feltmate CM, et al. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 2002;287:1671–9.
- Ye QH, Qin LX, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, et al. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2003;9:416–23.
- Mi Z, Guo H, Russell MB, Liu Y, Sullenger BA, Kuo PC. RNA aptamer blockade of osteopontin inhibits growth and metastasis of MDA-MB231 breast cancer cells. *Mol Ther* 2008;17:153–161.
- Sun BS, Dong QZ, Ye QH, Sun HJ, Jia HL, Zhu XQ, et al. Lentiviral-mediated miRNA against osteopontin suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1834–42.
- Zhao J, Dong L, Lu B, Wu G, Xu D, Chen J, et al. Down-regulation of osteopontin suppresses growth and metastasis of hepatocellular carcinoma via induction of apoptosis. *Gastroenterology* 2008;135:956–68.
- Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Rahman A, et al. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:487–91.
- Kolb A, Kleeff J, Guweidhi A, Esposito I, Giese NA, Adwan H, et al. Osteopontin influences the invasiveness of pancreatic cancer cells and is increased in neoplastic and inflammatory conditions. *Cancer Biol Ther* 2005;4:740–6.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
- Tuck AB, Hota C, Chambers AF. Osteopontin (OPN)-induced increase in human mammary epithelial cell invasiveness is urokinase (uPA)-dependent. *Breast Cancer Res Threat* 2001;70: 197–204.

32. Behrend EI, Craig AM, Wilson SM, Denhardt DT, Chambers AF. Reduced malignancy of ras-transformed NIH 3T3 cells expressing antisense osteopontin RNA. *Cancer Res* 1994;54: 832-7.
33. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM, Teti A, Grano M, Colucci S, et al. Recognition of Osteopontin and related peptide by $\alpha\nu\beta3$ integrin stimulates immediate cell signals in osteoclasts. *J Biol Chem* 1991;266:20369-74.

道医シリーズ第47篇(生涯教育シリーズXIX)

がん治療の新たな展開

監修/札幌医科大学医学部臨床検査医学講座教授
北海道医師会常任理事

渡邊直樹

3452

北海道医師会

がん治療の新たな展開

4. 癌ワクチン・免疫療法の実際と展望

札幌医科大学医学部外科学第一講座
 札幌医科大学医学部病理学第一講座

平田公一郎
 九富五郎
 奥谷浩一
 亀嶋秀和
 鶴間哲弘
 齋藤慶太
 久木田和晴
 鳥越俊彦*
 佐藤昇志*

要旨

最近の約4分の1世紀における腫瘍免疫学の進歩は目覚ましく、免疫療法の臨床応用に広く工夫がみられている。その代表的な背景として、免疫細胞の分離・培養・増殖・活性化などによるin vitroでの修飾化技術の向上、腫瘍細胞上の標的分子の特定とその抗体による細胞傷害作用・MHCクラスIあるいはII上に結合するがん抗原の特定とそれを認識するCTLの活性化および抗腫瘍作用の確認、などについては飛躍的な進歩がみられるに至っている。その過程で免疫細胞療法が実臨床の場へ提案され、1980年代初めにNIHがCTLを用いた免疫細胞療法の臨床研究を認可して以来、同法を応用した臨床研究の爆発的普及がみられている。

日本でも1980年代半ばよりLAK T細胞を用いた養子免疫療法の普及がみられ、さらに樹状細胞を用いた免疫細胞療法が加わり、各種固型がんや血液腫瘍に対する臨床試験が高度先進医療として実施されてきた。結果的には、際立った効果を得たという十分な結果は得られていない。本邦での免疫学的治療法については上記の動きが主流で先行し、がん特異的ワクチン療法を目的としたがん抗原の探究研究の動きはごく少数の研究者に限られた時期があった。しかし、近年では、次々に数多くのがん特異的抗原の同定が進み、それにともないphase I 臨床研究が数多く成されている。また同法における免疫逃避機

構と、その機構に対する解決策が徐々に明らかになり、それを試みる臨床研究も行われるに至っている。

今後は手術後の補助療法としての再発・転移予防策への応用に大きな期待が寄せられている。また、免疫細胞療法、ワクチン療法に共通して言えることは毒性や有害事象については、さほど重篤な事例が発生しないことである。今後の一層の研究展開に期待がもたれている領域といえよう。

はじめに

免疫療法において、細胞障害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) の高い認識システムを確立するにあたって、がんペプチドワクチンはその中核を成す分子である。すなわち、がんペプチドはCTLの機能を有効に発揮させる役割を果たす。また腫瘍組織内やがん性胸水中の腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocyte: TIL) の局所での増殖を可能にすることで、免疫作用機序がin situにおける自然な形で増幅可能となった^{1,2)}。すなわち抗原とCTLを制御・修飾することにより、強い腫瘍排除機構の構築を可能にすることが明らかにされつつある。

分子生物学的制御法とその臨床応用が広く研究されている今日、大きな期待の寄せられている抗原分子は数多く、続々と臨床試験が行なわれている。多くのワクチンの抗原分子の構造が明らかにされ、そのkeyともなるペプチド形成にかかわる遺伝子構造も把握されるに至っており、人工的にペプチド分子を造り出すことが可能となり³⁾、実践的ながん治療法としての発展に期待が寄せられている。

1. がんペプチドワクチンの作用機構

がんペプチドワクチン療法は、T細胞による免疫学的制御法のひとつとして能動免疫制御法のひとつとして存在する。T細胞はその機能によって分類され、なかでもヒトがん細胞が提示するがん抗原認識リセプターを有するT細胞をCTLと総称し、CD8陽性細胞として捉えられ、ヘルパーT細胞であるCD4陽性細胞からのサイトカインなどの刺激によってその機能が促進されることが知られている⁴⁾。前者は

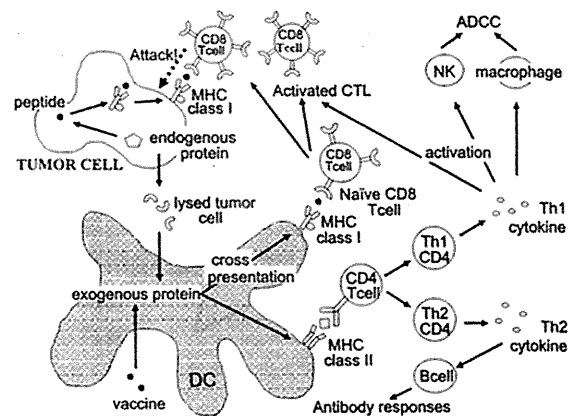


図1 腫瘍細胞の認識・排除機構

human lymphocyte antigen (HLA) クラス I 拘束性に、後者はクラス II 拘束性のがん抗原を認識することが明らかになっている⁵⁾。

がん抗原については、がん細胞が一定の配列の蛋白あるいはミスフォールディングにて誤った配列の蛋白を過剰に産生し、その蛋白がプロテオソーム内でペプチドレベル (アミノ酸数として 8~10個) にまで分解され、そのがん抗原が小胞体に輸送され、そこで HLA クラス I と複合体を形成し、細胞表面上に表出する (図 1)⁶⁾。このようにがん細胞膜表面上の HLA クラスはペプチド (がん抗原を含む) によって占拠される状態にあると言え、その抗原を CD8T 細胞 (CTL) が認識するわけである (図 1)⁷⁾。この 8~10個のペプチドが T 細胞ワクチンとも言えるものである。

このようにペプチドは細胞内蛋白に由来することから、それらを産生する細胞に対する認識・識別機構が生体に存在し、その中のがん固有のペプチド (がん抗原) が存在しうるのである。このようながん治療は、人体にとっては生理的機序を応用するもので、在り方としては望ましい治療手段と考えられる。

CD8陽性 T 細胞は T 細胞受容体 (TCR) を介して、MHC クラス I・抗原ペプチド複合体からの第 1 シグナルと、CD28/CD80, 86, CD40L/CD40 などの相互作用による第 2 シグナルによって活性化 CTL となる (図 2)⁸⁾。MHC クラス II・抗原ペプチド複合体から抗原刺激を受けた CD4 陽性 T 細胞は、サイトカイン刺激によって Th1 細胞と Th2 細胞に分化する⁹⁾。Th1 細胞は IL-2 などのサイトカインを産生し、CTL 活性化に関与する。以上のように、DC 上の MHC クラス I・抗原ペプチド複合体からペプチド刺激を認識した CD8 陽性 T 細胞は、ヘルパー T 細胞の作用も加わり活性化 CTL となり、腫瘍抗原特異的に腫瘍細胞を攻撃・破壊する。

がんペプチドワクチン療法においては、ワクチンとして体内投与されたペプチドは DC に取り込まれ、

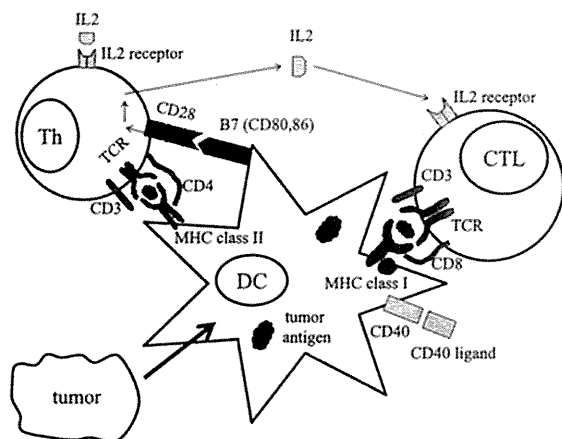


図 2 DC 機能への影響因子

表 1 腫瘍免疫エスケープ機構

A. 腫瘍側の因子	
	MHC 重鎖欠失
	$\beta 2$ ミクログロブリン欠失
	抗原分子の欠失
	TAP 欠失
	LMP 欠失
	Fas リガンド発現
	免疫制御分子 (TGF β など) の放出
B. CTL 側の因子	
	T 細胞受容体シグナル伝達異常
	Th1/Th2 バランスの喪失
	T 細胞欠失
	キラー細胞抑制受容体の発現
	Treg による T 細胞制御

加工をほとんど受けることなく高率に MHC クラス I 分子上に抗原提示され、ペプチド特異的な CTL を活性化する¹⁰⁾。ワクチンとして投与されたペプチドは、標的とするがん細胞が MHC クラス I 分子上に提示しているがん抗原と同一であるので、ペプチドにより活性化された CTL はがん細胞上のがん抗原 (ペプチド) 同様に認識し、がん細胞傷害作用により、抗腫瘍効果を誘導する。

2. がんペプチドワクチン療法におけるエスケープ機序

そもそもがん細胞は、個体の有する自然および特異的免疫機構の監視機構を逃れて生育しているものとして捉えられる。この監視機構から逃れる多くの機序が確認されており、エスケープ機構としてその機序の解明と排除のための対応策についての研究が盛んに行なわれている。これらについては「腫瘍側の因子」と「T 細胞側の因子」の双方での存在が知られている (表 1)。担がん生体にこれらの現象のすべてが存在しているのではなく、その種類や程度はさまざまである。エスケープ機序に対する克服策は、がんワクチン療法の実施上、避けて通れぬ重要な課題対象である。個々のがんペプチドワクチン療

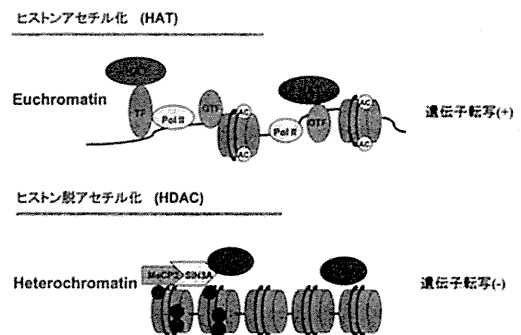


図 3 ヒストンアセチル化と脱アセチル化と遺伝子転写機構

表2 抗原提示分子の発現低下と発現回復を目的とした薬剤（文献7、表2の一部を紹介）

発現抑制遺伝子	研究対象がん腫	発現回復薬剤	
		DNMT阻害剤	HDAC阻害剤
I. MHC class I			
	神経芽細胞腫		TSA
	前立腺がん		TSA
	巨核球性白血病		SB
	メラノーマ	5-AZA・DC	
II. MHC class II			
	神経芽細胞腫		TSA
	HeLa細胞		TSA
	骨髄単球性白血病	SB	
	B細胞リンパ腫		TSA
III. β 2-microglobulin			
	前立腺がん		TSA
IV. CIITA			
	扁平上皮がん		TSA

法を実施する中で、in vivo, in vitroでのエスケープ機構の詳細な分析が、治療成績向上のための重要な基礎知見となりうるであろう。

近年、がん細胞クロマチンにおいて、過剰なDNAメチル化¹³⁾あるいはヒストン脱アセチル化¹²⁾によって、ヒストンのN末端が陽性荷電となり陰性荷電のDNAと結合し転写が抑えられることが知られている。Methyl-CpG-binding protein (MBP)はヒストンメチル化酵素と結合し、N末端はメチル化し、その部分を認識するヘテロクロスチン蛋白 (HPI) が結合し、HPI同士が重合することによりその領域が凝縮される。増殖抑制遺伝子やアポトーシス誘導遺伝

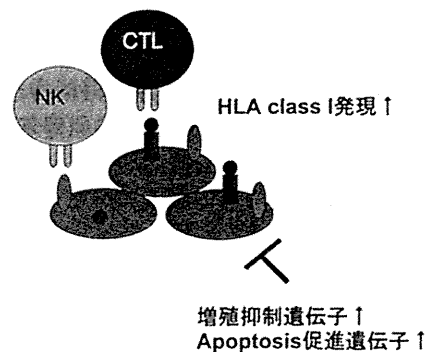


図4 想定されるHDAC阻害剤の抗腫瘍効果

図4 想定されるHDAC阻害剤の抗腫瘍効果

子の発現のための転写は抑制され（図3）、がんのエスケープ機構の重要なひとつとして幅広く関与していることが明らかとなっている^{13,14)}。

3. エピジェネティクス制御による免疫逃避機構の解除は可能か

前項で述べたようなエピジェネティクス免疫逃避機構が証明された結果、がん抗原遺伝子の増幅やHLAクラスI発現機構の修飾化、すなわちがん細胞におけるDNAメチル化現象あるいはヒストン脱アセチル化現象の阻害、そして細胞性免疫のCTL賦活化、などが治療法のひとつとして想定される。

HLAクラスIにおけるエスケープ機構に焦点を当てると、DNAメチル化酵素阻害剤¹⁵⁾、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤¹⁶⁾の有用性が想定される。すでに今日までにDNA methyltransferase (DMNT)阻害剤として5-aza-2'-deoxycytidine (5-AZA/DC)、histone deacetylase inhibitor (HDAC)阻害剤としてvalproic acid (VPA)、trichostatin A (TSA)、sodium

表3 進行・再発大腸癌に対するサバイビン2Bペプチド単剤による第一相臨床試験結果

症例	性/年	stage	投与量	投与回数	副作用	腫瘍マーカー	画像評価	DTH
1	M/63	IIIb	0.1mg	10	貧血	低下	PR	-
2	M/53	II	0.1mg	10	無	増加	PD	-
3	M/42	IV	0.1mg	17	無	増加（一時低下）	SD	-
4	F/54	IIIb	0.1mg	2				
5	M/65	I	0.1mg	14	無	増加（一時低下）	PD	-
6	F/64	IV	0.1mg	6	全身倦怠感	増加（一時低下）	PD	+
7	F/48	IV	1.0mg	7	無	低下	PD	-
8	F/62	II	1.0mg	13	無	増加	PD	-
9	M/64	IIIb	1.0mg	18	無	増加（一時低下）	PD	-
10	M/52	IIIb	1.0mg	6	無	増加	PD	+
11	M/58	IV	1.0mg	14	無	増加	SD	+
12	F/58	II	10.0mg	12	発熱	増加	PD	-
13	F/62	II	10.0mg	6	無	増加	PD	+
14	M/72	IV	10.0mg	10	無	増加	PD	+
15	M/71	IV	10.0mg	4				
16	M/67	IV	10.0mg	7	無	増加	PD	-
17	F/59	IV	10.0mg	9	無	増加	SD	+

butyrate(SB)は、すでに適応疾患を異にして市販されている。他に標的分子の特徴と、その特異的選択性を目指した阻害作用を示す薬剤開発研究も行われており、それらの臨床応用に期待が寄せられる¹⁷⁾。これまでに明らかにされた抗原提示関連分子の発現抑制遺伝子と発現回復薬剤を表2に要約した。これら薬剤の作用は図4に示したような抗腫瘍効果が期待される。

4. 第I相臨床治験成績

(1) 進行・再発大腸がんにおける臨床試験結果¹⁸⁾

(a) ペプチド単剤投与

17症例が臨床試験に登録され(表3)、ワクチン投与を開始したが、2症例(症例4、症例15)では本治験を途中で中止した。症例4は脳転移の増悪にてステロイド治療のため本治験を中止、症例15は肺転移の増悪にて治験終了となった。いずれも病状増悪による本治験中止であり、ワクチンの副作用による理由ではなかった。

有害事象は、貧血、全身倦怠感、発熱であったが、いずれもgrade2以下であり、このペプチドの安全性は評価しうると考えられた。

臨床効果としては、2例に腫瘍マーカーの低下を認めた。そのうち、臨床試験期間内に一時的にでも腫瘍マーカーが低下した症例は6例(症例1、3、5、6、7、9)あった。CTによる画像的評価では、3例にSD(stable disease)を認めた。また、直腸がんの吻合部再発である症例1においては、ペプチドワクチン投与開始前のCTと比較し、4回目のワクチン投与後のCTでは32%の腫瘍縮小を認めPR(partial response)と判定した。また、腫瘍縮小に伴って腫瘍マーカーも低下した(図5)。

6回のワクチン投与による臨床試験期間終了後は、腫瘍からの出血も消失し、全身状態もきわめて良好に改善されたため、その後、ワクチン投与を中断していた。すると、腫瘍マーカーは再上昇し始めた。そこで、再度ワクチン投与を再開すると、再び腫瘍マーカーは減少し始めた。このことから、ワクチ

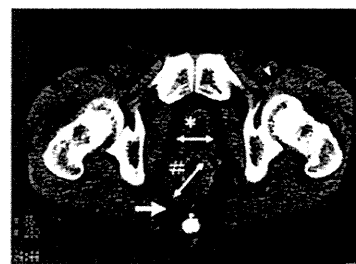
a. CTにおける腫瘍径の変化

投与後に縮小化を生じている。

ワクチン投与前



ワクチン4回目投与後



b. CEA値の推移

再投与で高値化抑制がみられる。

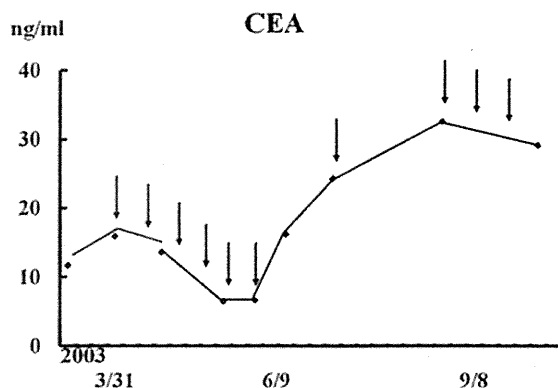


図5 ワクチン投与経過時の検査結果

表4 再発進行性乳癌に対するSurvivin-2B単剤投与の効果

患者	ペプチド 投与量	有害事象	腫瘍マーカー値推移		CT上の 効果	DTH skin test	Tetramer 染色	ELISPOT assay	
			マーカー	投与前					投与後*
1	0.1	(-)	ICTP**	7.2	5.5	PD	(+)	(-)	(-)
2	0.1	(-)	CEA**	6.1	14.9	PD	(-)	(-)	(-)
3	0.1	(-)	CA15-3***	323.7	412.1	SD	(-)	(-)	(-)
4	0.1	(-)	CEA	10.3	28.6	PD	(-)	(-)	(-)
5	0.1	(-)	ICTP	7.8	10.5	SD	(+)	(-)	(-)
6	1.0	(-)	CA15-3	53.4	179.8	PD	(-)	(-)	(-)
7	1.0	(-)	CEA	72.5	15.2	PD	(-)	(+)	(+)
8	1.0	(-)	WNR				(-)	(-)	(-)
9	1.0	(-)	CEA	22.5	45.2	PD	(-)	(+)	(-)
10	1.0	(-)	CEA	47.4	81.3	PD	(-)	(+)	(-)

*ワクチン投与後4週経過時測定、**単位：ng/ml、***単位：U/ml

ン投与による抗腫瘍効果が実証されたと考えられる。

(b) アジュバント併用投与

IFAを併用投与するとほぼ全例に投与部位に硬結を認めた。IFAとIFN-aを併用すると、硬結以外に発熱を2症例に認めた。しかしながら、IFA併用、IFAとIFN-a併用、いずれにおいてもgrade3以上の重篤な副作用を認めず、アジュバント併用サバイビン2Bペプチド投与においても安全性は評価された。

臨床効果としては、ペプチドワクチンにIFAを併用しても5例中1例(20%)にSDを認めたのみで、他症例ではすべてPR (progressive disease)であった。しかし、IFAにIFN-aを併用したところ5例中3例(60%)にSDを認め、IFN-aの有用なアジュバント効果を示したと考えられた。このことより、よりの確かなアジュバント設定がペプチドワクチン療法には重要であると考えられた。

(2) 進行・再発乳がんに対するペプチド単剤投与による臨床試験¹⁹⁾

進行・再発乳がんに対するペプチド単剤投与による臨床試験(表4)では、ペプチド投与量を2段階(0.1, 1.0mg)に設定し、それぞれ5例ずつに投与した。有害事象はいずれの症例にも認めなかった。

臨床効果においては、初回ペプチド投与前と4回目のペプチド投与後の腫瘍マーカー値を比較したところ2症例以外で上昇した。CT画像においては2症例にSDを認めたが、他症例ではPDであった。

免疫学的反応では、3症例でペプチド特異的CTLの頻度が増大、またそのうちの1症例ではELISPOT assayにてペプチド投与後にスポット数の増加を認めた。

次に、進行・再発乳がんに対するペプチドおよびIFA併用投与による臨床試験を試みた。本臨床試験では、ペプチド投与量を1.0mgに設定し、IFAとエマルジョン化し4症例に投与した。有害事象は2症例に投与部位の皮膚の硬結、1症例に全身倦怠感、1症例に全身倦怠感と発熱を認めた。しかしいずれも軽度で、ペプチドにIFAを併用しても安全性は確認された。

臨床反応としては、4症例いずれでも腫瘍マーカーは高値化し、CT評価においてもPDであった。しかし、免疫学的反応においてはすべての症例でペプチド特異的CTLの上昇を認め、そのうち1症例においてはELISPOT assayにおいてもスポット数の増大を認めた。

5. 臨床試験からの知見と新しい課題解決そして今後の展望

上述の臨床試験結果より、サバイビン2Bペプチドの安全性においては単剤投与、アジュバント併用投与のいずれにおいても問題はないと評価された。

サバイビン2Bペプチドによる抗腫瘍効果に関しては、乳がんでの結果よりペプチド単剤投与においては10症例中3症例(30%)にペプチド特異的CTL

の増加を認めたが、IFAを併用すると4症例すべての症例(100%)においてペプチド特異的CTLの増加を認めた。しかし4症例すべてでPDで、ペプチド投与によりペプチド特異的CTL誘導が可能であったが、腫瘍縮小を導くには至らなかった。

本稿においては提示していないが、ペプチドとIFAおよびIFN- α 併用の臨床試験では、再発臓器がんにおいて臨床試験開始後、腫瘍マーカーが正常域へ低下し、画像上もcancer freeな状態を長期にわたり維持している症例を経験しており、的確なアジュバントを併用することにより、満足すべき抗腫瘍臨床効果誘導が可能と思われた。

上記のように乳癌症例においては、ペプチド特異的CTL誘導が可能であったにもかかわらず、それが臨床効果に至らなかった原因の一つには、がん細胞の免疫エスケープ現象の関与が考えられた。特異的CTLはがん細胞表面に発現する抗原提示分子HLAクラスI分子発現を免疫染色にて解析したところ、ワクチン療法にてPRを認めた症例および腫瘍マーカーが正常値に低下した症例の多くで、がん原発巣でのHLAクラスI分子が強発現していた²⁰⁾。

このことより、ペプチドワクチン療法において高い抗腫瘍効果を誘導するには、がん病巣部でのHLAクラスI分子発現が低下していないか否かを確認する必要がある。つまり、よりの確かな症例の絞り込みが必要であると考えられた。また、がん細胞上のHLAクラスI分子発現低下には、エピジェネティック機構の介在が確認されている。われわれの研究グループの成果により、このような変化がヒストン脱アセチル阻害剤によって回復することもin vitroにおいて実証されている。

したがって、HLAクラスI分子がすでに発現低下、消失している症例においても、HLAクラスI分子の発現レベルを回復させることができるならば、多くの症例において高い抗腫瘍効果を誘導でき得ると考えられ、発現低下したHLAクラスI分子の発現回復方法の確立に向けて、早々に臨床試験が開始される予定である。

おわりに

2003年4月より、サバイビン2Bペプチドによる第I相臨床試験を展開してきている。確かに単剤投与でも有用例がみられた他、すべてのがん腫に臨床応用可能な基礎的知見が得られている。一方、十分な抗腫瘍効果誘導には至っていない症例に対する臨床解決を示し得ていないことも事実である。現在までに画期的な抗腫瘍効果を認めた症例が経験されており、今後のアジュバントの選択やエピジェネティクス修飾的確など、的確な薬剤投与設定が臨床適用に對し定まりつつある。

これまでの臨床試験において満足すべき抗腫瘍効果を誘導できない最大原因の一つに、各種の治療を

踏み終えた進行・再発状態を対象にしていることが考えられる。したがって、今後は再発治療のfirst-lineとして化学療法との併用、あるいは術後補助療法としてのペプチドワクチン療法、臨床試験が予定されるべきである。今後、ペプチドワクチン療法が、手術、化学療法あるいは放射線療法とともに、がん集学的治療の一つとして確立されることが期待されている。

参考文献

1. Queirolo, P., Ponte, M., Gipponi, M., et al.: Adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and subcutaneous recombinant interleukin-2 plus interferon alfa-2a for melanoma patients with nonresectable distant disease: a phase I/II pilot trial. Melanoma Istituto Scientifico Tumori Group. *Ann Surg Oncol* 6 :272-278, 1999.
2. Figlin, R. A., Thompson, J. A., Bukowski, R. M. et al.: Multicenter, randomized, phase III trial of CD8 (+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2521-2529, 1999.
3. 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* 4 :321-327, 1998.
4. 鶴間哲弘:がんペプチドワクチン療法の最前線. *ファルマシア* 41:749-753, 2005.
5. Kawakami Y, Rosenberg SA: T-cell recognition of self peptides as tumor rejection antigens. *Immunol Res* 15:179-190, 1996.
6. 池田英之、佐藤昇志: T細胞の認識する癌抗原同定と癌免疫療法. *札幌医誌* 71:47-51, 2002.
7. 中津川宗秀、鳥越俊彦: エピジェネティクスにより制御される腫瘍の免疫逃避機構. *Annual Review 免疫* 2008;203-209, 2008.
8. Nestle, F. O., Banchereau, J. and Hart, D.: Dendritic cells: On the move from bench to bedside. *Nat Med* 7 :761-765, 2001.
9. 平田公一、鶴間哲弘、鳥越俊彦、佐藤昇志: 癌ワクチン療法の概念と現状. *Surgery Frontier* 13:5-7, 2006.
10. Chang, A. E., Aruga, A., Cameron, M. J., et al.: Adoptive immunotherapy with vaccine-primed lymph node cells secondarily activated with anti-CD3 and interleukin-2. *J Clin Oncol* 15:796-807, 1997.
11. Kanesaki T, Ikeda H, Takamura Y, et al: Histone deacetylatin, but not hypermethylation, modifies class II transactivator and MHC class II gene expression in squamous cell carcinomas. *J Immunol* 170:4980-4985, 2003.
12. Ryan QC, Headlee D, Acharya M, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced and refractory solid tumors or lymphoma. *J Clin Oncol* 23:3912-22, 2005.
13. Eramo A, Pallini R, Lotti F, et al. Inhibition on DNA methylation sensitizes glioblastoma for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated destruction. *Cancer Res* 65:11469-11477, 2005.
14. Insinga A, Monestiroli S, Ronzoni S, et al: Inhibitors of histone deacetylases induce tumor elective apoptosis through activation of the death receptor pathway. *Nat Med* 11:71-76, 2005.
15. Srrano A, Tanzerella S, Lionello I, et al. Expression of HLA class I antigens and restoration of antigen-specific CTL response in melanoma cells following 5-aza-2'-deoxycytidine treatment. *Int J Cancer* 94:243-51, 2001.
16. Kanaseki T, Ikeda H, Takamura Y, et al: Histone deacetylation, but not hypermethylation, modifies class II transactivator and MHC class II gene expression in squamous cell carchinomas. *J Immuol* 170:4980-5, 2003.
17. Yoo CB, Jones PA: Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 5 :37-50, 2006.
18. 岩山祐司、古畑智久、大村東生、他: 癌ワクチン療法. *外科治療* 96:378-382, 2007.
19. 鶴間哲弘、亀嶋秀和、岩山祐司、他: サバイビン2Bペプチドワクチン療法. 一第I相臨床試験からの知見. *Biotherapy* 23:178-184, 2009.
20. Kiramura H, Torigoe A, Asanuma H, et al: Down-regulation of HLA class I antigens in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition. *J Urol* 178:692-696, 2007.

北海道医師報
臨時増刊号
平成23年8月 日

編集発行人・北海道医師会会長 長瀬清
発行所・北海道医師会 札幌市中央区大通西6丁目(011)231-1432(代)

道医シリーズ第47篇
(生涯教育シリーズXIX)

がん治療の新たな展開

北海道医師会

今井 浩三
(東京大学)

ワクチンを標的としての 癌抗原ペプチド

釣田義一郎*¹・水野靖大*²・畑 啓介*³・篠崎 大*⁴・今井浩三*⁵

abstract

ペプチドワクチン療法は、癌免疫療法のなかでも、近年最も脚光を浴びている治療法である。この療法は、担癌患者に投与された腫瘍関連抗原遺伝子由来のHLA拘束性ペプチドを、樹状細胞 (dendritic cell : DC) が抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) として取り込み、殺細胞効果があるペプチド特異的細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) を誘導することを利用した治療法である。本邦では、主に4つのグループでワクチンの開発、その投与法の改良、および臨床試験が行われている。しかし、癌細胞のHLAの発現回避、臨床試験の対象症例の免疫機能低下など、克服しなければならない問題は多い。2009年9月に「治療用癌ワクチンについての考察」が、米国食品医薬品局 (FDA) から公表され、ペプチドワクチン療法は、欧米でも今後開発競争が進み、免疫療法の中心となっていくと思われる。

はじめに

ペプチドワクチン療法は、癌免疫療法のなかでも、近年最も脚光を浴びている治療法である。本稿では、この療法の、メカニズム、治療の実際、本邦で現在行われている主な臨床研究の紹介、および本治療の問題点と展望を概説する。

ペプチドワクチン療法のメカニズム

1991年、van der Bruggenらによって、ヒト腫瘍抗原としてはじめて悪性黒色腫の腫瘍抗原遺伝子 (melanoma antigen gene : MAGE) が同定された¹⁾。以降、多くの腫瘍関連抗原遺伝子が単離され、研究や臨床に利用されてきた。こういった腫瘍に特異的に発現している腫瘍関連抗原はプロテアソームによるプロセッシング作用を受けてペプチド断片となり、

このペプチドが抗原プロセッシング関連トランスポーター (transporter associated with antigen processing : TAP) により小胞体内に運ばれ、HLA分子に結合し、ゴルジ体を介して細胞表面へHLA-ペプチド複合体として表出される。これにより、細胞がこのペプチドを含むタンパク質である腫瘍抗原をつくりだしていることが、細胞外に表示される (図1)²⁾。一方、HLA拘束性ペプチドを患者に投与すると、樹状細胞 (dendritic cell : DC) が抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) としてこのペプチドを取り込み、HLA上にそのペプチドを提示する。このペプチドを提示したDCが所属リンパ節に移動し抗原提示を行うことにより、ペプチド特異的細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) が誘導される (図2)³⁾。

CTLはクローンとして増殖し、リンパ節から腫瘍部位に移動、組織内に浸潤し細胞表面に提示されたHLA-ペプチド複合体を認識して攻撃する。これ

*1 東京大学医科学研究所附属病院外科病院講師

*2 東京大学医科学研究所附属病院外科

*3 東京大学医科学研究所附属病院外科助教

*4 東京大学医科学研究所附属病院外科准教授

*5 東京大学医科学研究所附属病院長・教授

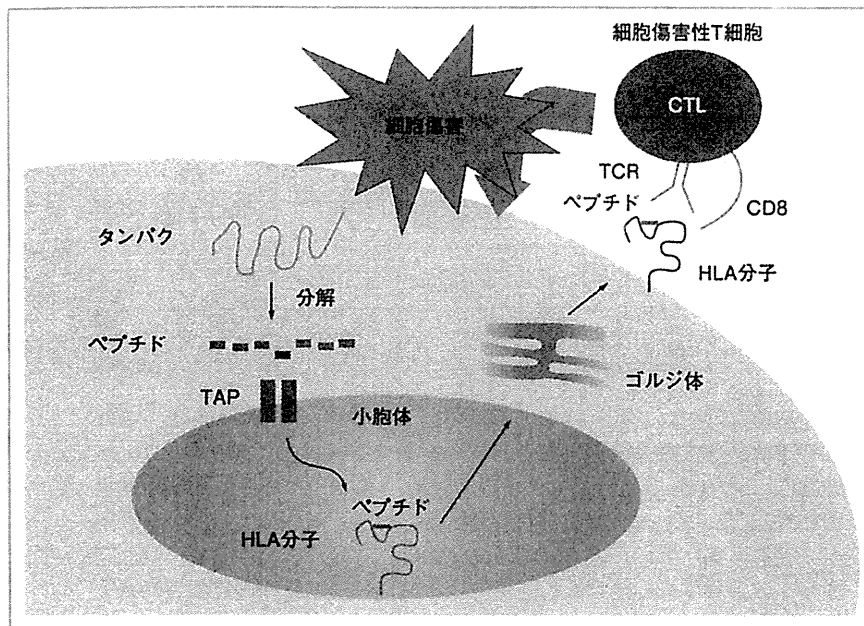


図1 特異的CTLにおける標的認識機構
[参考文献2]より引用改変]

によって、CTLが標的腫瘍細胞に対し特異的な殺細胞効果を発揮する（図1・2）。

III ペプチドワクチン療法の実際

現在、ペプチドワクチン療法は、本邦だけでも数多く行われており、そのペプチドの種類、投与方法、対象疾患も多岐にわたる。しかしそれらには、共通することも多い。主な共通項目をペプチドワクチン療法の実際の手技に従い列挙すると次のようになる。

- 1) 腫瘍に高発現し、正常細胞には発現していないペプチドを使用する。多くの癌種に共通して発現しているものもあれば、特定の癌種にのみ高発現しているものもある。その多くは腫瘍細胞と正常精巣細胞にしか発現していない、いわゆる癌精巣抗原であるが、精巣ではHLA分子が発現していないため、CTLは精巣は認識せず腫瘍細胞のみを攻撃し、その結果、化学療法でみられるような正常細胞への副作用は少ないと考えられている。実際、ペプチドワクチン療法の副作用としては、発熱、頭痛、悪寒などのほかには、グレード1または2の局所の注射部位反応（発赤、硬結）は認

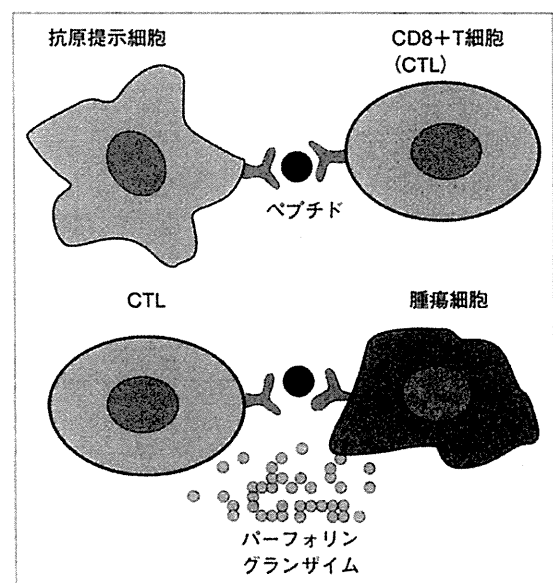


図2 ペプチドワクチンによる腫瘍細胞傷害誘導メカニズム
[参考文献3]より引用改変]

めるものの、ペプチドに起因する重篤な副作用は認めない。

- 2) ペプチドは、化学合成された8~10merのアミノ酸からなり、それぞれの患者のHLAハプロタイプに合わせたペプチドを、アジュバントと混合

ワクチン	開発施設	対象臓器	臨床試験実施施設	主な特徴
Survivin 2B	札幌医大	大腸癌 膀胱癌 泌尿器科癌 他の固形腫瘍	札幌医大 他	新規アジュバントの開発 サイトカイン併用
中村ワクチン	東大医科研	膀胱癌, 食道癌 大腸癌 他の固形腫瘍	CAPTIVATION Network に所属する全国の施設	網羅的遺伝子解析 抗腫瘍血管新生因子も標的
WT-1	大阪大学	血液悪性疾患 他の固形腫瘍	大阪大学 国立がんセンター 他	樹状細胞療法にも応用
テーラーメイド型	久留米大学	泌尿器科癌 他の固形腫瘍	久留米大学 他	テーラーメイド型ワクチン

表1
本邦で行われている主なペプチドワクチン療法

して皮下に投与する (1~2cc)。アジュバントとは免疫増強剤で、人体が異物と認識して強い免疫応答を起こすもので、不完全フロイントアジュバント (incomplete freund's adjuvant: IFA) などが用いられている。皮下投与する場所は前腕以外に、頸部や腋下、鼠蹊部といったリンパ節近くも (ペプチドを取り込んだDCがリンパ節に早く到達しCTLを誘導できるよう) 用いられている。

- 3) ペプチド投与は1~2週間に1回行われる。数種類のペプチドを同時に投与する場合もあるが、その場合は皮下注射の場所を変え、所属リンパ節が違う部位とする。
- 4) 既存の化学療法を併用することが多い。例えば、膀胱癌に対するペプチドワクチン療法は、ゲムシタビンとの併用療法が多い。
- 5) ワクチン療法前後で末梢血を採取し、ペプチド特異的CTLが誘導されているかをELISPOT assay やtetramer法によって解析する。

IV 本邦で臨床研究が行われている 主なペプチドワクチン療法 (表1)

1 Survivin

Survivinはアポトーシス抑制タンパク質 (inhibitor of apoptosis: IAP) ファミリーに属し、さまざまな癌細胞に強発現している。札幌医科大学の佐藤らにより合成されたSurvivinペプチド (Survivin 2B 80-88) を用いた臨床試験が、同大学病院を中心に、大腸癌や膀胱癌、泌尿器科癌などを対象として行われている^{4), 5)}。またこのグループでは、先述したIFA単独・併用療法だけでなくサイトカイン併用

療法も試みられており、新しいアジュバントの開発にも取り組んでいる。

2 (いわゆる) 中村ワクチン

東京大学医科学研究所の中村らのグループが中心となって、全国多施設 (CAPTIVATION Network) で行っている方法で、腫瘍に特異的な遺伝子発現を網羅的に探索することにより、同定したペプチドワクチンを使用している。

ペプチドは、癌種ごとに腫瘍細胞と正常細胞を laser microbeam microdissection 技術を用いて注意深く切り分け、マイクロアレイを用いた腫瘍特異的な遺伝子発現解析を行うことにより、遺伝子32,000個のなかから、癌で高頻度に発現し、正常臓器でほとんど発現していない遺伝子を抽出し、その遺伝子由来のタンパク質のアミノ酸配列から、CTLを誘導できるようなHLA拘束性エピトープペプチドを同定することにより作製したものを使用している。また、vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) に対する抗腫瘍血管新生因子のペプチドワクチンも使用している。

現在、膀胱癌や大腸癌、食道癌などさまざまな固形癌で臨床試験が行われている^{2), 6)}。

3 WT-1

WT-1は、Wilms Tumor 1遺伝子からつくられるタンパク質で、白血病、肺癌、乳癌、脳腫瘍、胃癌、大腸癌、卵巣癌、胆道癌、膀胱癌などの広範な腫瘍に発現している。杉山ら大阪大学のグループを中心にWT-1ペプチドワクチンが開発され、その臨床試験が、全国でさまざまな固形癌に対して行われている。また、WT-1ペプチドは*in vitro*で自己のDCにパルス後、患者に投与するいわゆるDCワクチン療法に

- ・今まで抗癌剤で行われていた臨床試験のデザインとは異なったデザインで臨床試験を行う必要がある
- ・臨床効果の遅延反応が起こることが多い
- ・残存病変のない患者や微小な癌をもつ症例にワクチンを投与することにより、免疫活性化のための十分な時間が確保できる
- ・ほとんどの臨床試験で最大耐用量は認められず、最高用量は毒性ではなく製造上または投与部位の解剖学的な問題により規定される
- ・ワクチンの遅延効果のため、生存曲線は試験初期では効果を示さない。治療に効果がある場合は、試験後期に生存曲線の乖離が起こる

表2
FDAが公表した治療用癌ワクチンについての考察の要旨

〔参考文献2〕より引用、一部改変〕

も使われている^{7),8)}。

4 テーラーメイド型

久留米大学の伊東らのグループが行っている方法で、ペプチドワクチン候補31種類のうち、それぞれの患者の血漿中ペプチド特異的IgG抗体の存在が確認されるペプチドに限定し、かつ抗体値上位4種類を投与する方法である。このグループは、HLA-A11, A26, A31, A33陽性患者に適応可能なペプチドワクチンを開発し、汎HLA型に対応したワクチン療法を行っている^{9),10)}。

V ペプチドワクチン療法の問題点

現在行われているペプチドワクチン療法にはいくつかの問題点がある。

第一には、癌細胞上のHLAクラス I の30~60%は発現回避を起こしているということである。これらの発現回避を起こしている癌細胞は、ペプチドワクチンを投与してもCTLの標的とはならないので、ペプチドワクチン療法は全く無効となる。この弱点を補う方法としては、化学療法併用や、抗腫瘍血管新生因子のペプチドワクチン併用が考えられる。これらはすでに臨床試験が行われている。

第二には、現在いかなる癌種にも、奏効率に差はあるものの、科学的に有効性が認められている内科的治療法（化学療法や放射線療法）が存在するため、これらよりも有効性が確認されていない（ペプチドワクチン療法のような）治療法の臨床試験（特に第I・II相試験）は、倫理上既存の治療法の無効例が対象となるということである。しかし、このような

症例は、化学療法や放射線の影響により、ペプチドワクチンに反応する免疫系の機能低下を起こしていると考えられ、しかも標的となる癌細胞の数が多いため臨床上的効果が出にくい可能性が高い。また、癌の進行や前治療の副作用により、低栄養や感染症、臓器機能の低下などを合併していることも多く、その結果、治療効果がみられにくくだけでなく、臨床試験中に有害事象が起こる可能性も高くなる。したがって、ペプチドワクチン療法の有効性を証明するためには、切除不能癌に対する第一選択治療や、治療切除後補助療法といった、免疫機能が維持されていかつ標的となる癌細胞が少ない症例を対象とした治療に対する臨床試験を行うことが必要となる。しかしこれには、既存の（有効性がすでに証明されている）化学療法や放射線療法との比較試験を行う必要があり、現在の評価法では、有効性を証明することが難しい。また倫理的観点からも問題がある。

第三には化学療法や放射線療法でみられるような腫瘍縮小効果とは違った治療効果（例えばCT画像上で大きさが変わらずSDと判定されていた腫瘍が数カ月後に急速に腫瘍壊死を起こすといった反応）が起こることがあり、現在こういった内科的治療の効果判定に汎用されているResponse Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) では、適正に評価できない可能性がある。そのためには、新しい評価法が必要と考えられる。

VI おわりに

このように、ペプチドワクチン療法が癌の標準治療となるためには、まだ克服しなければならない問題は多い。しかしそのようななか、先述した本邦の4つのグループは創意工夫をしながら、臨床研究や臨床試験を進め、その成果を出しているのは特筆に値する。

また、2009年9月に癌ワクチン療法の今後の臨床研究を進めていくうえでの留意点を示した「治療用癌ワクチンについての考察」(表2)²⁾が、米国食品医薬品局 (FDA) から公表された¹¹⁾。この考察は、先述したペプチドワクチン療法の問題点に対し言及しており、この治療法に対する米国の期待の高さがかげえる。ペプチドワクチン療法は、欧米でも今後開発競争が進み、免疫療法の中心となっていくと思われる。

参考文献

- 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* **254** : 1643-1647, 1991
- 2) 吉田浩二, 中村祐輔 : 消化器癌に対するがんペプチドワクチン療法. *日消誌* **107** : 1255-1261, 2010
- 3) 櫻井実香, 入村達郎 : 癌のワクチン療法—癌ワクチンとは? 癌抗原ペプチド—, *Pharma Med* **28** : 9-13, 2010
- 4) Idenoue S, Hirohashi Y, Torigoe T, et al : A potent immunogenic general cancer vaccine that targets survivin, an inhibitor of apoptosis proteins. *Clin Cancer Res* **11** : 1474-1482, 2005
- 5) Kameshima H, Tsuruma T, Torigoe T, et al : Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients. *Cancer Sci* **102** : 1181-1187, 2011
- 6) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T, 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** : 433-439, 2010
- 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 U S A* **101** : 13885-13890, 2004
- 8) van Tendeloo VF, van de Velde A, van Driessche A, et al : Induction of complete and molecular remission in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107** : 13824-13829, 2010
- 9) Itoh K, Yamada A, Mine T, et al : Recent advances in cancer vaccines : an overview. *Jpn J Clin Oncol* **39** : 73-80, 2009
- 10) 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* **29** : 337-344, 2011
- 11) Guidance for Industry : Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines, draft guidance, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research, 2009

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Defining the Critical Hurdles in Cancer Immunotherapy

Journal of Translational Medicine 2011, **9**:214 doi:10.1186/1479-5876-9-214

Bernard A Fox (foxb@foxlab.org)
Dolores J Schendel (schendel@helmholtz-muenchen.de)
Lisa H Butterfield (butterfieldl@upmc.edu)
Steinar Aamdal (steinar.aamdal@klinmed.uio.nio)
James P Allison (allisonj@mskcc.org)
Paolo Antonio Ascierto (paolo.ascierto@gmail.com)
Michael B Atkins (matkins@bidmc.harvard.edu)
Jirina Bartunkova (jirina.bartunkova@lfmotol.cuni.cz)
Lothar Bergmann (l.bergmann@em.uni-franfurt.de)
Neil Berinstein (nberinstein@irxtherapeutics.com)
Cristina C Bonorino (cbonorino@puccr.br)
Ernest Borden (bordene@ccf.org)
Jonathan L Bramson (bramsonj@mcmaster.ca)
Cedrik M Britten (britten@uni-mainz.de)
Xuetao Cao (caoxt@immunol.org)
William E Carson (William.Carson@osumc.edu)
Alfred E Chang (aechang@umich.edu)
Dainius Characiejus (dainius.characiejus@gmail.com)
A.Raja Choudhury (a.rajachoudhury@gmail.com)
George Coukos (gcks@mail.med.upenn.edu)
Tanja de Gruijl (td.degruijl@vumc.nl)
Robert O Dillman (Robert.Dillman@hoag.org)
Harry Dolstra (H.Dolstra@labgk.umcn.nl)
Glenn Dranoff (glenn_dranoff@dfci.harvard.edu)
Lindy G Durrant (lindy.durrant@nottingham.ac.uk)
James H Finke (finkej@ccf.org)
Jerome Galon (jerome.galon@crc.jussieu.fr)
Jared A Gollob (jgollob@alnylam.com)
Cecile Gouttefangeas (cecile.gouttefangeas@uni-tuebingen.de)
Fabio Grizzi (fabio.grizzi@humanitas.it)
Michele Guida (micguida@libero.it)
Leif Hakansson (canimguide@gmail.com)
Kristen Hege (khege@celgene.com)
Ronald B Herberman (rherberman@intrexon.com)
F.Stephen Hodi (stephen_hodi@dfci.harvard.edu)
Axel Hoos (axel.hoos@bms.com)
Christoph Huber (huberchristoph1@me.com)
Patrick Hwu (phwu@mdanderson.org)
Kohzoh Imai (kima@ims.u-tokyo.ac.jp)
Elizabeth M Jaffee (ejaffee1@jhmi.edu)

© 2011 Fox *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Sylvia Janetzki (sylvia@zellnet.com)
Carl H June (cjune@exchange.upenn.edu)
Pawel Kalinski (kalinski@upnc.edu)
Howard L Kaufman (howard_l_kaufman@rush.edu)
Koji Kawakami (kawakami.koji.4e@kyoto-u.ac.jp)
Yutaka Kawakami (yutakawa@sc.itc.keio.ac.jp)
Ulrich Keilholtz (ulrich.keilholtz@charite.de)
Samir N Khleif (khleif@nih.gov)
Rolf Kiessling (rolf.kiessling@ki.se)
Beatrix Kotlan (kotlanb@netscape.net)
Guido Kroemer (kroemer@orange.fr)
Rejean Lapointe (rejean.lapointe@umontreal.ca)
Hyam I Levitsky (hy@jhmi.edu)
Michael T Lotze (lotzemt@upmc.edu)
Cristina Maccalli (maccalli.cristina@hsr.it)
Michele Maio (mmaio@cro.it)
Jens-Peter Marschner (jens-peter.marschner@merck.de)
Michael J Mastrangelo (michael.mastrangelo@jefferson.edu)
Giuseppe Masucci (giuseppe.masucci@ki.se)
Ignacio Melero (imelero@unav.es)
Cornelius Nelief (c.nelief@lumc.nl)
William J Murphy (wmjmurphy@ucdavis.edu)
Brad Nelson (bnelson@bccancer.bc.ca)
Andrea Nicolini (anicolini@int.med.unipi.it)
Michael I Nishimura (mnishimura@lumc.edu)
Kunle Odunsi (Kunle.odunsi@roswellpark.org)
Pamela S Ohashi (pohashi@uhnresearch.ca)
Jill O'Donnell-Tormey (jtormey@cancerresearch.org)
Lloyd J Old (lold@licr.org)
Christian Ottensmeier (c.h.ottensmeier@soton.ac.uk)
Michael Papamichail (papamichail@ciic.gr)
Giorgio Parmiani (parmiani.giorgio@hsr.it)
Graham Pawelec (graham.pawelec@uni-tuebingen.de)
Enrico Proietti (enrico.proietti@iss.it)
Shukui Qin (qinsk@cisco.org.cn)
Robert Rees (robert.rees@ntu.ac.uk)
Antoni Ribas (aribas@mednet.ucla.edu)
Ruggero Ridolfi (r.ridolfi@irst.emr.it)
Gerd Ritter (gritter@licr.org)
Licia Rivoltini (Licia.rivoltini@istitutotunori.mi.it)
Pedro J Romero (pedro.romero@licr.unil.ch)
Mohamed L Salem (mohamed.labib@science.tanta.edu.eg)
Rik J Scheper (rj.scheper@vumc.nl)
Barbara Seliger (barbara.seliger@nedizin.uni-halle.de)
Padmanee Sharma (padharma@mdanderson.org)
Hiroshi Shiku (shiku@clin.medic.mie-u.ac.jp)
Harpreet Singh-Jasuja (singh@immatics.com)
Wenru Song (wenru.song@gmail.com)

© 2011 Fox *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Per Thor Straten (pethst01@heh.regionh.dk)
Hideaki Tahara (tahara@ims.u-tokyo.ac.jp)
Zhigang Tian (tzc@ustc.edu.cn)
Sjoerd H van Der Burg (S.H.van_der_Burg@lumc.nl)
Paul von Hoegen (pvonhoegen@yahoo.de)
Ena Wang (Ewang@mail.cc.nih.gov)
Marij JP Welters (m.j.p.schoenmaekers-welters@lumc.nl)
Hauke Winter (Hauke.Winter@med.uni-muenchen.de)
Tara Withington (twithington@sitcancer.org)
Jedd D Wolchok (wolchokj@mskcc.org)
Weihua Xiao (xiaow@ustc.edu.cn)
Laurence Zitvogel (zitvogel@igr.fr)
Heinz Zwierzina (heinz.zwierzina@i-med.ac.at)
Francesco M Marincola (fmarincola@mail.cc.nih.gov)
Thomas F Gajewski (tgajewsk@medicine.bsd.uchicago.edu)
Jon M Wigginton (jon.wigginton@bms.com)
Mary L Disis (ndisis@u.washington.edu)

ISSN 1479-5876

Article type Commentary

Submission date 2 May 2011

Acceptance date 14 December 2011

Publication date 14 December 2011

Article URL <http://www.translational-medicine.com/content/9/1/214>

This peer-reviewed article was published immediately upon acceptance. It can be downloaded, printed and distributed freely for any purposes (see copyright notice below).

Articles in *JTM* are listed in PubMed and archived at PubMed Central.

For information about publishing your research in *JTM* or any BioMed Central journal, go to

<http://www.translational-medicine.com/authors/instructions/>

For information about other BioMed Central publications go to

<http://www.biomedcentral.com/>

© 2011 Fox *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.