

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。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、添加剤と一緒にして、がん患者へ投与する（図 2 左）。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（図 2 左）。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、電話帳をめくるように、HLA・ペプチド複合体を読み、特異的に結合可能な抗原エピトープ（数個のアミノ酸から構成）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（図 2）。

3. ペプチドワクチン療法の限界

新しい治療法を説明する場合には、その特性と限界を正しく理解してもらうことが肝要と思われるので記載する。特性としては、ワクチン分子としての最小単位であるために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挙げられる。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特性として挙げられる。一方、限界としては、まず、HLA のタイプごとに違

うペプチドワクチンを準備しないとイケないことや、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などが挙げられる。その上、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、生体はがん細胞を完全に排除できないことが頻繁に認められる。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。図 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⁹⁾。転移がんや進行がんではさらにロスの高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。これらはがん細胞の頑健性（cancer robustness）といわれる。図 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

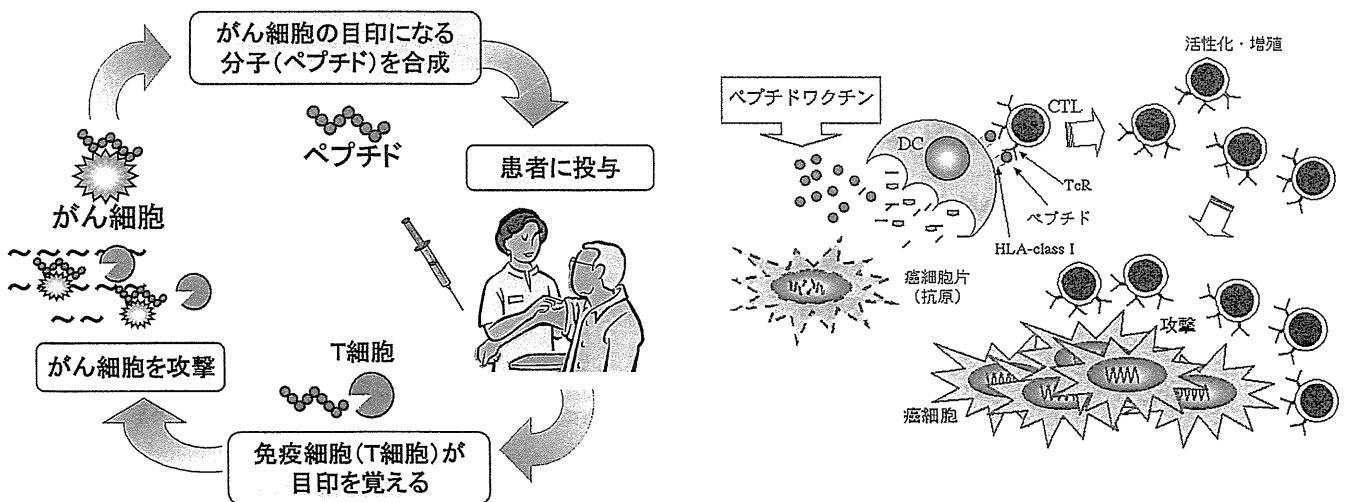


図 2 がんペプチドワクチンの原理

50%以上存在するほかに、多数の薬剤抵抗性のがん細胞(図3中段)やホルモン受容体消失のがん細胞(図3下段)も一緒に存在することが分かる。ただし、個々の抵抗性は重複しない場合が多い⁹⁾。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。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、血液腫瘍を除くがん種では、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。

他方、血液腫瘍では、ワクチン単独療法でも臨床効果が期待できる。実際に我々も HLA 抗原が発現している血液腫瘍にワクチン療法が有効であった症例を経験している¹⁰⁾。図4では、多発性骨髄腫患者症例を提示しているが、3回投与後において腫瘍細胞の減少(左上段)及びペプチド特異抗体の増加がみられている(左下段)。この症例の白血病細胞には HLA 抗原の消失はみられていない(右上段。下段は陰性コントロール)。

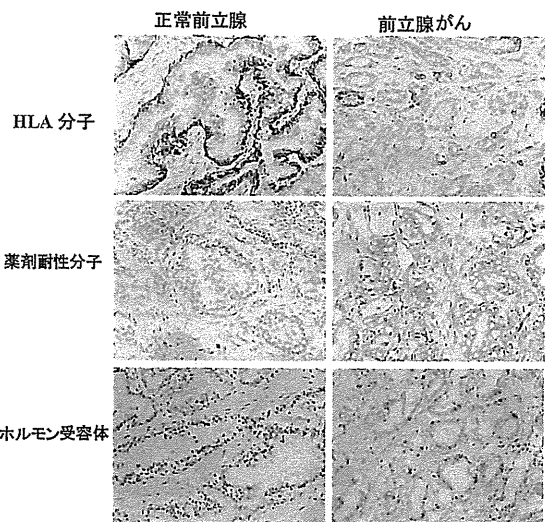
4. ペプチドワクチン療法の有害事象(副作用)

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いわれているが、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、未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ると思われるが、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¹¹⁾。そのため久留米大学では全ての患者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訳ではないことが次々と報告されている。例えば最近では武田製薬の進行性再燃前立腺がんに対するがんワクチン療法 VITAL2 比較試験結果が挙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。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。2009年9月に発表された米国FDAの指針(Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines: Draft guidance)をみ

1. 各種の治療抵抗性がん細胞が混在(遺伝子異常による)。
2. 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のいずれも50%以上と想定される(進行癌)。
3. 個々の抵抗性は重複しない場合が多い。薬剤耐性分子
4. 免疫を抑制しない抗がん剤・ホルモン剤とワクチンとの併用によりがん逃避を克服し臨床効果を挙げるができる



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

複合的な薬剤や治療法を系統的に併用することによりがんの逃避が制御可能

図3 ワクチン療法の限界とその克服

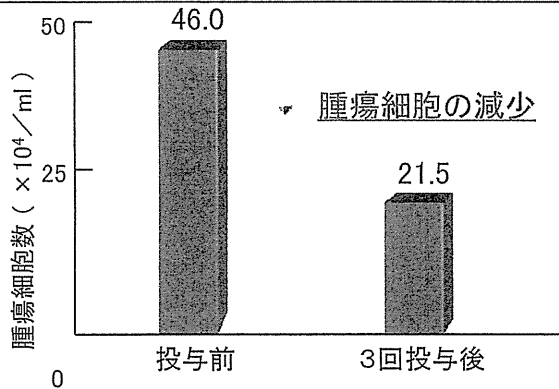
る限り、科学的混乱に対しての方針が出されているとは判断しがたい¹²⁾。これらの臨床試験では“両刃の剣”といわれる。GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) がアジュバントとして一般的に使われていた。ここにいたり、その GM-CSF がランダム化試験不成功の原因として挙げられているが、その理由についても明確な回答は得られていない。現在世界で汎用されている有害作用チェックリスト (CTCAE ver3.0) 掲載の診断技術では特定できていない可能性がある。これらからみても、がんワクチン療法標準化に向けては、がん免疫や感染特異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。

上記の不適切な免疫誘導を回避して臨床効果を高めるために久留米大学で実施してきたテー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¹³⁾。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 ver3.0 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

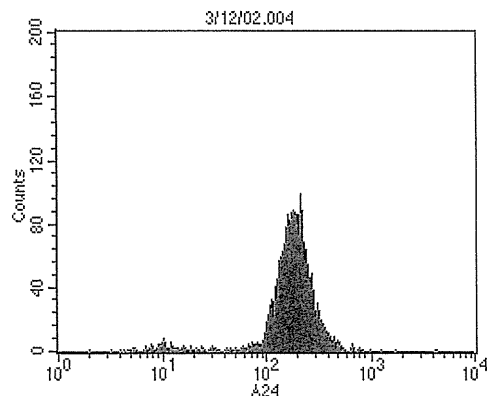
められた。また、軽度の発熱が 5% において認められた。一方、ワクチン関連の重篤な有害事象 (CTCAE グレード 3 以上) としては、6 例において認められた。いずれもグレード 3 であった。内訳は、局所皮膚反応 1 例、投与部蜂窩織炎 1 例、頭頸部浮腫 1 例、大腸炎 1 例、直腸出血 1 例及び膀胱腫瘍 1 例であった。膀胱腫瘍症例は進行子宮頸がん症例で放射線直腸炎を合併しており、著明な腫瘍縮小 (PR, partial response, 部分奏効) を認めたのちに膀胱腫瘍をきたし、汎発性腹膜炎をきたして手術を必要とした症例である。それ以外の 5 例はワクチン投与中断により軽快した。6 例の臨床効果は 2PR 及び 4SD (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。さらに、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のペプチド特異的細胞性免疫及び液性免疫は著しく増加していた¹³⁾。

これらより、ペプチドワクチンは必ずしも、安全とはいえないと判断される。現在、汎用されている CTCAE ver3.0 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限り、500 例中 6 例のみと稀であるが、強い

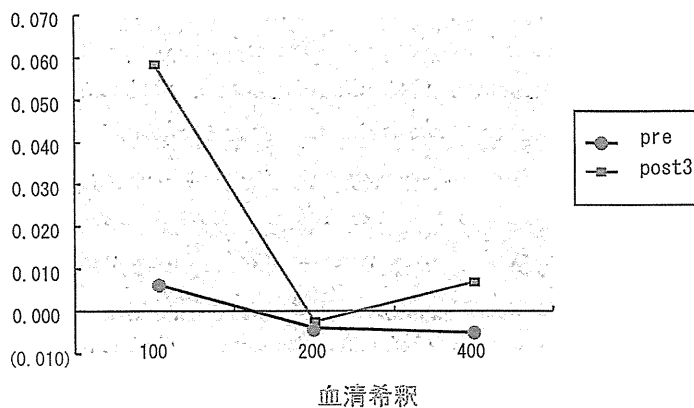
3回投与後の骨髄穿刺にて腫瘍細胞が減少



がん細胞はHLA-A24抗原陽性であった



3回投与後のペプチド抗体反応が増加



HLA-A2 (陰性コントロール)

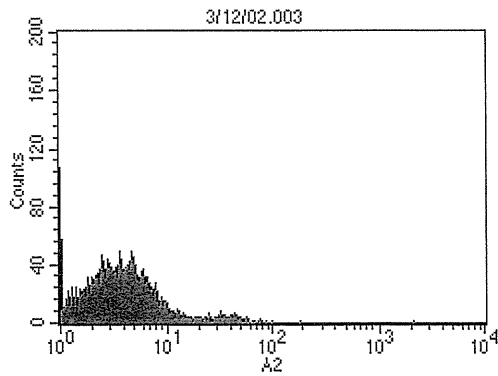


図4 ペプチドワクチンに反応した多発性骨髄腫の症例

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. 国内でのペプチドワクチン療法の 実用化研究の現状

久留米大学でテー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⁷⁾。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 4PR, 7SD, 8PD であり、全生存期間 (中央値) 492 日と、良好な成績を報告した¹⁴⁾。国内では、大阪大学、慶応大学、札幌医大、三重大学、東京大学などの、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を報告されている。さらに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は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 カ月 vs 標準治療群 2.8 カ月, $p=0.0012$) (図 5)⁸⁾。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, $p=0.0328$)。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ーラーメイド型ペプチドワクチンであり、ランダム化試験の結果が良好であったために昨年 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。本邦の他施設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

ンコセラピー社の、すい臓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。

6. 海外におけるがんワクチン療法の 実用化の現状

これまで海外ではペプチドワクチンを含む多種多様ながんワクチン療法の臨床試験が実施されてきたが、最近有望な結果が相次いで発表されている。特に、sipuleucel-T と ipilimumab という 2 つのがん免疫療法が米国 FDA に承認されたが、これらはがん免疫療法における画期的な第一歩といえる。以下、海外におけるがん免疫療法の最近のトピックスを紹介する。

(1) Sipuleucel-T (Denreon 社, 商品名 Provenge) : Sipuleucel-T は自家抗原提示細胞によるワクチン療法であり、患者の末梢血より分離した単核球を前立腺がん関連抗原 (前立腺酸性フォスファターゼ: PAP) とサイトカイン GM-CSF との融合タンパク質と体外で共培養したのちに、ワクチンとして患者に投与する。末梢血中に存在する抗原提示細胞が PAP 由来の抗原を提示することにより、患者の体内で特異的な T 細胞を活性化し、PAP を発現した前立腺がん細胞への攻撃を誘導する。無症状な転移性ホルモン不応性前立腺がん症例での第 III 相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全生存期間の延長 (25.8 カ月 vs 21.7 カ月, $p=0.03$) を証明し¹⁵⁾、2010 年 4 月には米国 FDA によって“がんワクチン”としては初めて認可された。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約 2000 名しか治療できない状態にあったが、米国ではこの治療を求めて患者が殺到したとのことである。ただし、標準治療法との比較試験は未だ実施されておらず、sipuleucel-T 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さらなる評価が望まれる。

(2) Ipilimumab (Bristol-Myers Squibb 社, 商品名 Yerboyl) : “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, 商品名 Yerboyl) は、T 細胞応答のブレーキを解除することによりがん細胞への攻撃を増強させる免疫療法である。既治療の転移性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¹⁶⁾、2011 年 3 月に米国 FDA より認可された。この試験では、切除不能の悪性黒色腫で治療歴のある患者を対象とし、ipilimumab と gp100 ペプチドワクチンの

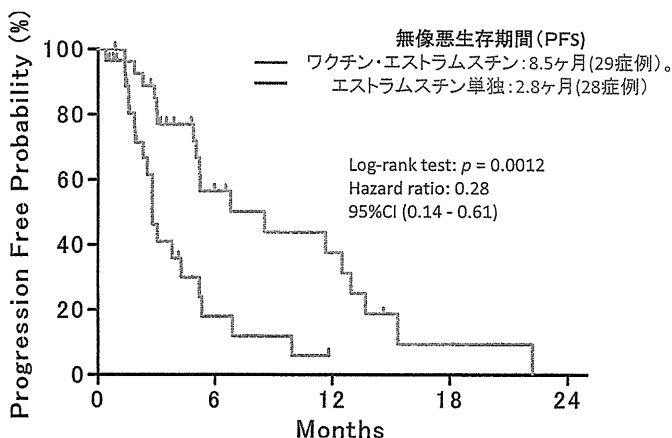


図 5 再燃前立腺がんを対象としたランダム化比較試験結果

併用群, gp100 ペプチドのみを投与する群, ipilimumab のみを投与する群の 3 群 (3:1:1) に割り付けたが, 全生存期間の中央値は, gp100 単独群 6.4 カ月, 併用群 10.0 カ月 ($p < 0.001$), ipilimumab 単独群は 10.1 カ月 ($p = 0.003$) であり, ipilimumab を投与した 2 群間に差はなかった。1 年生存率は, gp100 単独投与群 25.3%, 併用群 43.6%, ipilimumab 単独投与群 45.6% であり, 2 年生存率はそれぞれ 13.7%, 21.6%, 23.5% であった。さらに無治療の転移性悪性黒色腫に対する第 III 相試験の結果が報告されたが, ipilimumab と dacarbazine との併用群において dacarbazine 単独投与 (+プラセボ) 群と比較し有意に全生存期間 (11.2 カ月 vs 9.1 カ月, $p = 0.0009$), 無増悪生存期間 (2.8 カ月 vs 2.6 カ月, $p = 0.006$) の延長を認めた¹⁷⁾。この報告から, 今後は転移性悪性黒色腫に対する標準治療として抗がん剤と免疫療法とが併用されるものと思われる。

(3) 抗イデオタイプワクチン (Biovest International 社, 商品名 BiovaxID): 化学療法により完全寛解を示した濾胞性非ホジキンリンパ腫患者における第 III 相ランダム化比較試験において, プラセボ投与と比較してワクチン投与により無再発生存期間が約 14 カ月延長 (44.2 カ月 vs 30.6 カ月, $p = 0.047$) することが報告された¹⁸⁾。なお, この試験においては, 各患者由来の免疫グロブリン可変領域 (イデオタイプ) タンパクが個別化ワクチンとして投与されたが, 特にサブセット解析において, IgG-イデオタイプワクチン (35.1 カ月 vs 32.4 カ月, $p = 0.807$) と比較して, IgM-イデオタイプワクチン (52.9 カ月 vs 28.7 カ月, $p = 0.001$) により高い臨床効果を認めており, 今後前向き臨床試験での検証が望まれる。

(4) gp100:209-217 (210M) ペプチドワクチン (National Cancer Institute): 進行悪性黒色腫患者における第 III 相ランダム化比較試験において, 高用量のインターロイキン-2 と gp100:209-217 (210M) ペプチドワクチンを併用投与した患者群ではインターロイキン-2 単独群と比較して, 全体的な臨床反応が有意に改善 (16% vs 6%, $p = 0.03$) し, 無増悪生存期間 (2.2 カ月 vs 1.6 カ月, $p = 0.008$) 及び全生存期間 (17.8 カ月 vs 11.1 カ月, $p = 0.06$) の延長を認めた¹⁹⁾。

(5) PSA-TRICOM (Barvarian Nordic 社, 商品名 Prostavac-VF): PSA-TRICOM は前立腺特異抗原 (PSA) と 3 つの共刺激分子 B7.1・ICAM-1・LFA-3 を搭載したウイルスによるワクチンであり, 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 3 年生存率が 44% 増加 (30% vs 17%) し, 全生存期間が 8.5 カ月延長 (25.1 カ月 vs 16.6 カ月, $p = 0.0061$) することが報

告された²⁰⁾。2011 年中に国際共同第 III 相試験が開始される予定である。

(6) ヒトパピローマウイルス (HPV)-16/18 ワクチン (商品名 Cervarix): 子宮頸がん予防ワクチンとして承認されている HPV-16/18 ワクチンを性経験があり (6 回以内) 子宮頸部上皮内がんを有する 15~25 歳の女性に対して第 3 相ランダム化比較試験結果が最近発表された²¹⁾。その結果ワクチン群は有意な臨床効果を認めた。これらより, 感染予防のみならず, 既感染者においても当該ワクチンは有効であることが示された。

(7) MAGE-A3 タンパク (GlaxoSmithKline, 商品名 MAGE-A3 ASCI): 手術によって完全切除を受けた MAGE-A3 抗原陽性の非小細胞肺癌患者を対象に行われた第 II 相ランダム化比較試験において, MAGE-A3 タンパクワクチンの投与により術後再発率を 27% 低下 (再発率 43.3% vs 33.6%) させた。現在肺がんの再発予防ワクチンとしての承認を目指して, 2000 人以上を対象にした MAGE-A3 タンパクワクチンの大規模第 III 相ランダム化比較臨床試験 (略称 MAGRIT) が世界規模で行われている。また, MAGE-A3 抗原陽性の転移性悪性黒色腫を対象とした第 II 相ランダム化比較試験においても良好な結果 (全生存日数: 31.1 カ月 vs 19.9 カ月) を認め²²⁾, 現在 1300 症例を目標に大規模第 III 相ランダム化比較臨床試験 (略称 DERMA) が世界規模で行われている。

7. 第 2 世代ペプチドワクチン開発

これまでに記載したがんペプチドワクチンは HLA クラス I 型別に準備したワクチンを投与するものである。そのために HLA 型が異なる患者は対象外となる。また日本人に高頻度に発現する HLA-A2402 や欧米人に多く発現する HLA-A2001 の患者用のワクチンが優先的に開発されている。そのため, それ以外の HLA 型を有する患者へのペプチドワクチンは当面望めない現状といえる。一方通常の感染症予防ワクチンは蛋白抗原を用いているためにそのような制限はない。その短所を克服するために久留米大学では日本人のほぼ全例に対応可能な 31 種類ペプチド (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) ペプチドワクチンを用意して, どの患者にも投与できる汎 HLA 型テラーメイドペプチドワクチンを開発している (図 6)。

その場合まず, ワクチン投与前に患者の末梢血を採血し, HLA タイプと抗ペプチド抗体価 (IgG) を測定し,

上記の HLA 型に適合しかつ抗体価の高い上位 4 種を候補ペプチドから選択して投与している (図 6)。1 クール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 クール終了する度に、末梢血中の抗ペプチド抗体価を測定し、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、患者の免疫能をあげるためには、最低 2 クール (約 4 カ月間) が必要と考えている。ペプチドワクチン自体は、各々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留まる。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 までであり、ワクチン投与に関する重篤な有害事象は認めず、ワクチン投与は全例外来通院にて施行している。

さらにテーラーメイドタイプでない汎 HLA 型混合ペプチドワクチンを開発中であるので 次項において詳しく記載する。

8. 久留米大学における前立腺がんワクチンの開発の現状と展望

久留米大学では、現在までに前立腺がん、膀胱がん、肺がん、肝がん、膵臓がん、乳がん、婦人科がん、脳腫瘍など、様々ながん種と様々な病期のがん患者 1000 例以上に対して臨床試験と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。これまでに前立腺がんに対してテーラーメイドペプチドワクチン療法の第 I 相、第 I/II 相、第 II 相比較試験、第 I 相治験ならびに継続投与試験を含めて 300 例以上に臨床試験を行っており (表 1)、その安全性、高い免疫賦活ならびに生命予後の延長を報告している。これらの結果により、2010 年 6 月には一部の前立腺がんに対しては、厚労省の高度医療 (第 3 項先進医療) に採択され、第 II 相臨床試験を行っている。これは、厚労省において安全性と有効性が期待できると判断された結果である。また、2011 年 10 月には、科学振興機構の研究成果最適展開支援プログラム A-STEP に「テーラーメイド型がんペプチドワクチンの開発」が採択され、今後、去勢抵

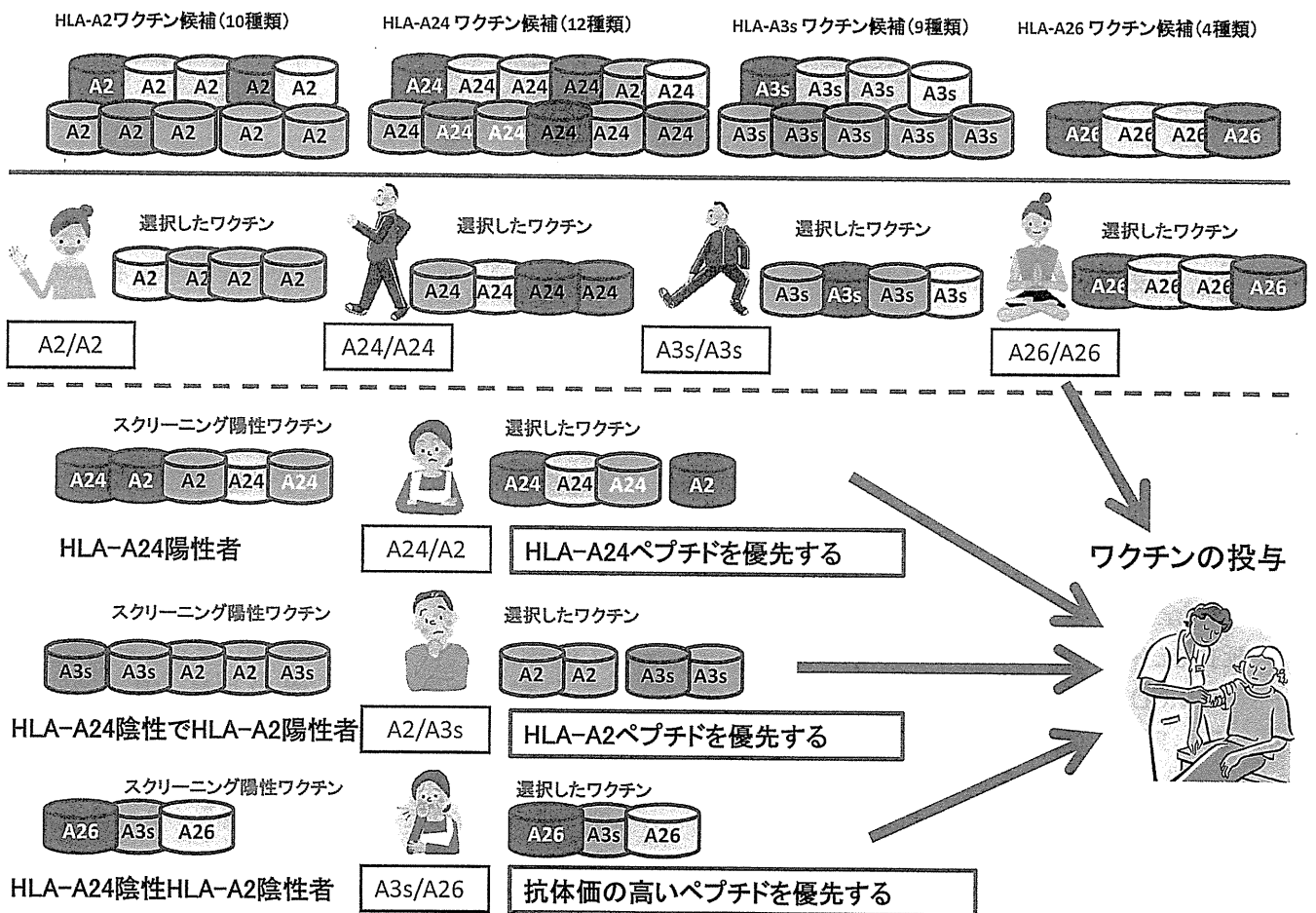


図 6 色々な HLA 型 (日本人の 99%) に対応可能なペプチドワクチン

表1 これまでに実施した前立腺がんに対するペプチドワクチン臨床試験

No.	Design	HLA type of peptide	n	OS (months)	PSA decline /PFS	Grade 3/4 toxicities	Journal ^a
1	第1相	A-24	10	?	SD 50%	0	Prostate 2003
2	第1相	A-24	13	24	PR 63%	G3, 15%	Prostate 2004
3	第1相	A-2	10	22	SD 30%	0	Cancer Sci. 2004
4	第1/2相	A-24	14	17	PR 43%	0	Prostate 2005
5	第1/2相	A-2/-A24	58	17	PR 24%	G3, 9%	Oncol. Res. 2007
6	第2相 (術前投与)	A-24	10	(CD45RO +)	PR 20%	0	Prostate 2007
7	第1相試験, 継続試験	A-24	15	24	PR 13%	0	Prostate 2011
8	第2相無作為化比較試験	A-2/-A24/	57	22.4 vs 16.1M	PFS(8.5 vs 2.8M)	0	Cancer Immuno. Immunother. 2010
9	第2相	A-2/A-24/ A3super/A26	100	17.1	≥50%PSA (21%)	0	

^a: Authors, Noguchi M, et al.

抗性前立腺がんに対して大規模臨床試験を開始し、有効な結果が得られれば新薬申請を行う予定である。

しかし、テラーメイドペプチドワクチンでは、投与前免疫検査を必要とするため、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I A分子(HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A26, -A31, -A33)拘束性CTLエピトープを含む20種類のペプチドから構成される混合ペプチドワクチンを開発しており、最近になり、厚労省の「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」に採択された。

その特徴として①～④が挙げられる。

①去勢抵抗性前立腺がん患者の投与前血漿中にIgG1抗体を高頻度に認める20種のペプチドからなる混合ワクチンであること。

②ペプチドワクチンの長所(がん抗原のエピトープのみ)

③テラーメイド型の長所(2次免疫賦活)

④蛋白ワクチンの長所(HLA非拘束)

このような汎HLA・共通ペプチドワクチンが実用化されるとすれば、第1世代ワクチンの種々の短所が克服され、より多くのがん患者にとって有用なワクチン製剤になるものと思われる。

9. 終わりに

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1991年であることから、がんワクチンが日常治療で活用できる時代は2014年以降かと予想される。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。久留米大学でのランダム化比較試験結果はペプチドワクチンの実用化への道を開く

ものと想定される⁸⁾。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てがん種や病期に適合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: 1643-1647, 1991.
- 2) Cheever, M. A. et al.: The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin. Cancer Res.* 15: 5323-5337, 2009.
- 3) Yang, D. et al.: Identification of a gene coding for a protein possessing shared tumor epitopes capable of inducing HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocytes in cancer patients. *Cancer Res.* 59: 4056-4063, 1999.
- 4) Ito, M. et al.: Molecular basis of T cell-mediated recognition of pancreatic cancer cells. *Cancer Res.* 61: 2038-2046, 2001.
- 5) Shichijo, S. et al.: A gene encoding antigenic peptides of human squamous cell carcinoma recognized by cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 187: 277-288, 1998.
- 6) Rosenberg, S. A. et al.: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat. Med.* 10: 909-915, 2004.
- 7) Yajima, N. Yamanaka, R. et al.: Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for

- patients with advanced malignant glioma. *Clin. Cancer. Res.* **11** : 5900–5911, 2005.
- 8) 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** : 1001–1009, 2010.
 - 9) 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** : 343–346, 2007.
 - 10) Takedatsu, H. et al. : Expression of epithelial cancer-related antigens in hematologic malignancies applicable for peptide-based immunotherapy. *J. Immunother.* **27** : 289–297, 2004.
 - 11) 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** : 121–131, 2004.
 - 12) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry; Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines, draft guidance. 2009, September. z
 - 13) Yoshida, K. et al. : Characteristics of Analysis of 500 cases. *Oncol. severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Rep.* **25** : 57–62, 2011.
 - 14) Tsuda, N. et al. : Vaccination with predesignated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J. Immunother.* **27** : 60–72, 2004.
 - 15) Kantoff, P. W. et al. : Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **363** : 411–422, 2010.
 - 16) Hodi, F. S. et al. : Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363** : 711–723, 2010.
 - 17) Robert, C. et al. : Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364** : 2517–2526, 2011.
 - 18) Schuster, S. J. et al. : Vaccination with patient-specific tumor-derived antigen in first remission improves disease-free survival in follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **29** : 2787–2794, 2011.
 - 19) Schwartzentruber, D. J. et al. : gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364** : 2119–2127, 2011.
 - 20) Kantoff, P. W. et al. : Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **28** : 1099–1105, 2010.
 - 21) Lehtinen, M. et al. : Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* **13** : 89–99, 2012.
 - 22) Kruit, W. H. et al. : Immunization with recombinant MAGE-A3 protein combined with adjuvant systems AS15 or AS02B in patients with unresectable and progressive metastatic cutaneous melanoma: A randomized open-label phase II study of the EORTC Melanoma Group (16032-18031). *J. Clin. Oncol.* **26** : ASCO 2008 abstract 9065.

PEPTIDE-BASED CANCER VACCINE : FROM THE FIRST TO SECOND GENERATION

KYOGO ITOH

Department of Immunology and Immunotherapy,
Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

FUKUKO MORIYA, SHIGETAKA SUEKANE AND KEI MATSUOKA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

MASANORI NOGUCHI

Clinical Research Division, Research Center for Innovative Cancer Center,
Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Abstract :

The field of cancer vaccines has moved forward dramatically since 1991, when Boon and colleagues reported their discovery of the first tumour-associated antigen. Numerous tumour-associated antigens have since been identified and some of them have been clinically tested with encouraging results in immunotherapy against patients with various types of cancer. Indeed, several immunotherapy strategies for prostate cancer, such as single-peptide-based vaccine, multiple-peptide-based vaccine, cell-based vaccine, viral vaccine, antibody-based therapy and their combination with other therapies, have been evaluated. We also reported the clinical outcome along with the safety and immune responses of the personalized peptide vaccination (PPV) alone, as well as combined with other therapies. More recently, the US Food and Drug Administration (FDA) recently approved two novel immunotherapy agents, sipuleucel-T and ipilimumab, which showed a survival benefit for patients with metastatic prostate cancer and melanoma, respectively. These cancer vaccines, however, had several limitations with regard to clinical efficacy, cost, and HLA-restriction. To overcome these limitations, new types of cancer vaccine are under basic and clinical investigation. This article reviews the current status of cancer vaccines, particularly peptide-based vaccine, and discusses the future direction of therapeutic cancer vaccines.

(Nishinohon J. Urol. 74 : 107-117, 2012)

key words : cancer vaccine, peptide vaccine, prostate cancer, tailor-made vaccine, drug development

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

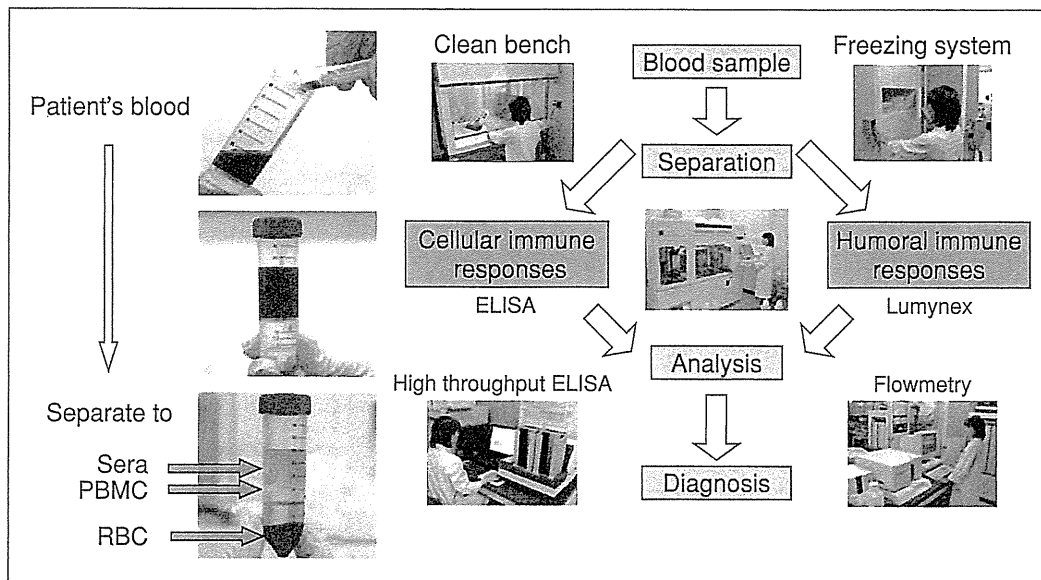


図1 テーラーメイドペプチドワクチンにおける血液スクリーニング
 PBMC : peripheral blood mononuclear cells(末梢血単核球), RBC : red blood cells(赤血球)

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¹⁾⁵⁾⁶⁾。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^{7)~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⁾。

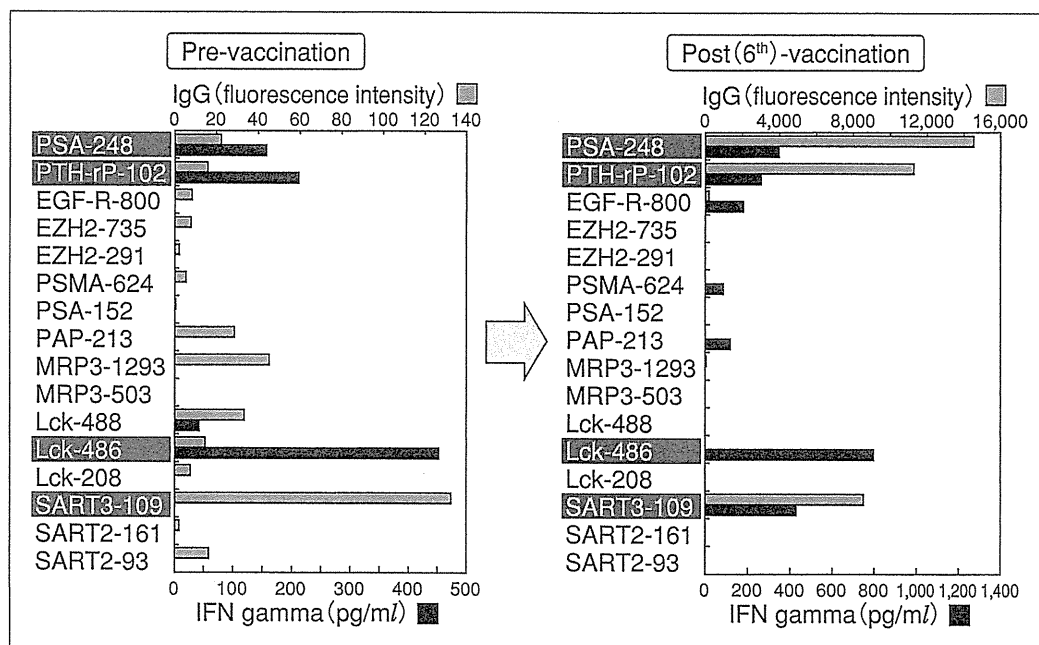


図2 ペプチド選択例と投与6回後の免疫応答

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クルール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

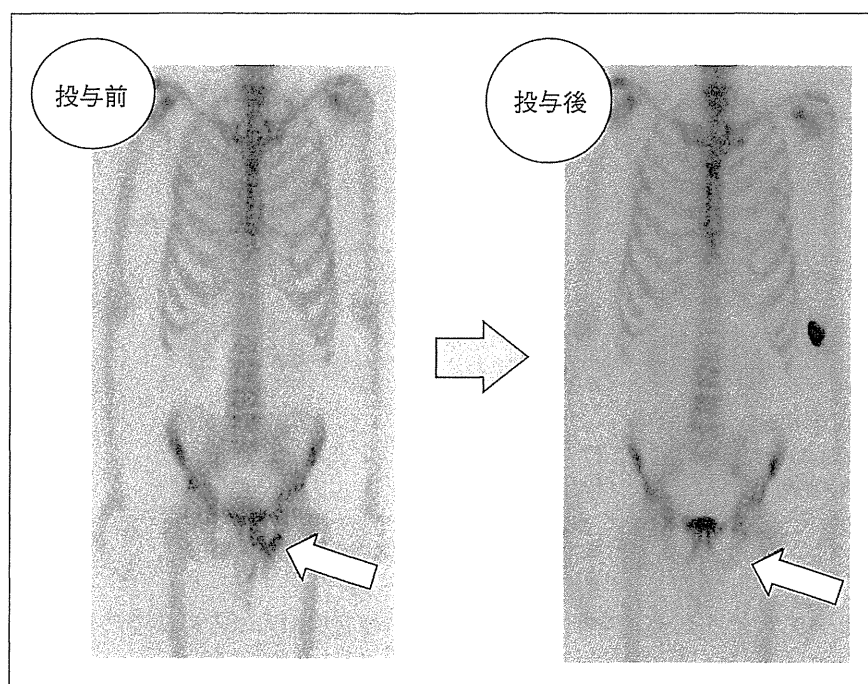


図3 骨転移消失症例

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II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

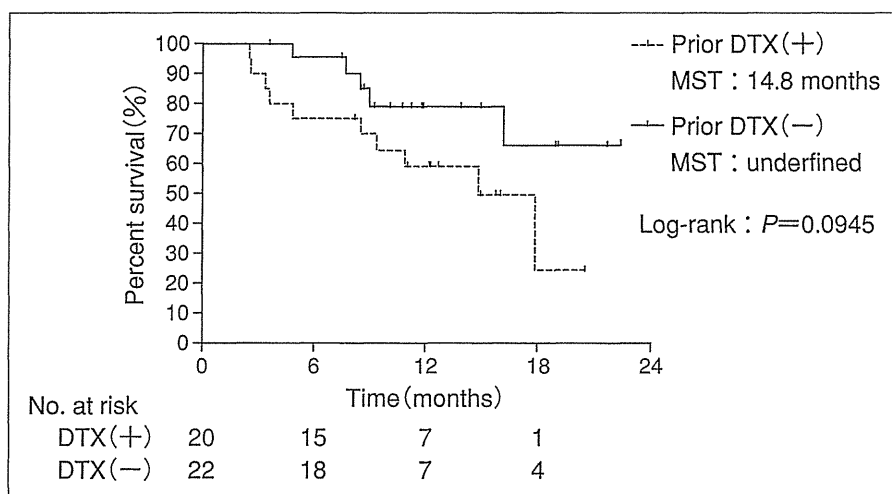


図4 ワクチン投与後の全生存期間

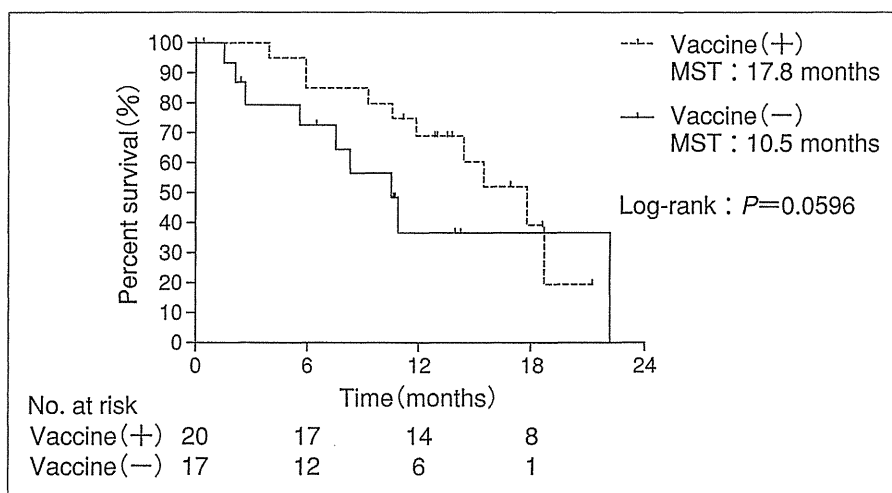


図5 ドセタキセルprogression後の全生存期間

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 xenoantigen 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。

1. 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（トランスレーショナルリサーチ）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局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Provence（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)	自己樹状細胞, PAP+GM-SCF	前立腺がん	転移, ホルモン療法抵抗性
テラーメイド型 (久留米大学)	ペプチド (複数)	前立腺がん	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め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

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にいかにあるかについては評価が分かると推定される。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、リバーシムノロジー法、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こと、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