

て、北海道大学遺伝子病制御研究所と連携し、被験者の腫瘍組織、治療の過程で得られる血液検体について抗腫瘍免疫応答に関係する血清サイトカインレベルや免疫担当細胞の細胞表面マーカーなど各種候補バイオマーカーの解析に着手するとともに、各被験者の診療情報との比較検討を開始した。

#### D. 考察

本研究において、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化させるハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)を用いた第II相臨床試験を実施し、革新的次世代がん免疫治療用ワクチンを開発することを目指している。

今年度、北海道大学病院、北海道大学遺伝子病制御研究所、および近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、実際に各被験者についてSurvivinがん抗原の解析、抗Survivin抗体価、抗原特異的T細胞応答、RECIST基準による画像解析および腫瘍マーカー測定に基づく抗腫瘍効果について、評価する体制ができたことから、多施設による本臨床研究が十分に遂行可能であると考えている。

Survivin-H/K-HELPワクチン投与により、投与部位における皮膚応答が散見されたことは、本ワクチンが強い反応性を有することを示唆するものと考えている。実際に、被験者の免疫モニタリングの結果から、ワクチン投与後、非常に早期に抗原ペプチド特異的抗体価の上昇とT細胞応答が認められ、今後のワクチン投与と治療効果との相関について解析が望まれる。

また本試験の被験者1例について、ワクチン投与前の皮内テストによる予備投与検査により、皮膚応答が認められたため本試験より離脱したことは、本ペプチドワクチンの強い反応性を示唆するとともに、アナフィラキシー等の発生を未然に防ぐ観点からも、本試験研究における予備投与の重要性が考えられた。

本試験デザインは非対照・非盲検・探索的第II相臨床試験であり、本試験全体で対象被験者は合計35症例としたが、20症例を完遂し、各評価が終わった段階で、効果・安全性評価委員会による中間審査を行い、有効性の有無を判断する予定である。

そこで今後、全ての完遂症例を抗腫瘍効果の有無で二つにグループ分けし、グループ間で見られる遺伝子、タンパク質等の発現の違いから、高い抗腫瘍効果を誘導するための鍵となりそ

うな因子(バイオマーカー)を同定することで、日本発のハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)を用いた革新的次世代がん免疫治療用ワクチンの開発に繋がるものと期待される。

#### E. 結論

進行・再発大腸癌を対象に、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療による抗腫瘍効果を評価する探索的第II相臨床試験の実施体制が整い、本年度末までに25例のエントリーがあり、内所定の基準を満たした、20例に対してSurvivin-H/K-HELPワクチン投与を行った。

引き続きエントリーの募集と治療の継続を行い完遂症例数を蓄積し、H/K-HELPワクチン投与による抗腫瘍効果および抗腫瘍免疫応答性を評価するとともに、新規バイオマーカーの同定によって、より精度・効果の高い革新的がんワクチンの開発が期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okuno K, Sugiura F, Itoh K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y: Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 13(9): 1439-1445, 2012
- 2) Uno K, Okuno K, Hamuro J: Intracellular glutathione in monocytes are useful biomarkers of immune status of tumor bearing patients. *Eur J Clin Med Oncol.* 4(3): 21-26, 2012
- 3) Galon J, Franck P, Marincola FM, Okuno K, et al.: Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. *J. Transl. Med.* 10(1): 205, 2012
- 4) Imano M, Itoh T, Satou T, Yasuda A, Nishiki K, Kato H, Shiraishi O, Peng YF, Shin kai M, Tsubaki M, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, Furukawa H, Okuno K, Shiozaki H: High expression of epithelial cellular adhesion molecule in peritoneal metastasis of gastric cancer. *Target Oncol.* 2012 in press
- 5) Imano M, Satou T, Itoh T, Yasuda A, Kato H, Shinkai M, Peng YF, Tsubaki M, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H: Peritoneal metastatic lesions of gastric cancer exhibit low expression of human epidermal growth factor re

- ceptor 2. *Targ Oncol* 7(4): 213-6, 2012
- 6) Imano M, Yasuda A, Itoh T, Satou T, Peng YF, Kato H, Shinkai M, Tsubaki M, Chiba Y, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, Okuno K, Furukawa H, Shiozaki H: Phase II study of single intraperitoneal chemotherapy followed by systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg.* 16(12):2190-6, 2012
  - 7) Imano M, Peng YF, Itoh T, Nishikawa M, Satou T, Yasuda A, Inoue K, Kato H, Shinkai M, Tsubaki M, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Furukawa H, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H: A preliminary study of single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential systemic chemotherapy with S-1 plus paclitaxel for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Anticancer Res.* 32(9): 4071-4075, 2012
  - 8) Tokoro T, Okuno K, Hida J, Ueda K, Yoshifuji T, Daito K, Takemoto M, Sugiura F: Analysis of the clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 11:24, 2013
  - 9) Hida J, Okuno K: High ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery. *Surg Today* 43(1):8-19, 2013
  - 10) Einama T, Homma S, Kamachi H, Kawamata F, Takahashi K, Takahashi N, Taniguchi M, Kamiyama T, Furukawa H, Matsuno Y, Tanaka S, Nishihara H, Taketomi A, Todo S: Luminal membrane expression of mesothelin is a prominent poor prognostic factor for gastric cancer. *Br J Cancer.* 107(1):137-42, 2012
  - 11) Kawamata F, Kamachi H, Einama T, Homma S, Tahara M, Miyazaki M, Tanaka S, Kamiyama T, Nishihara H, Taketomi A, Todo S: Intracellular localization of mesothelin predicts patient prognosis of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Oncol.* 41(6):2109-18, 2012
  - 12) Taketomi A, Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Sugio K, Maehara Y: A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma. *Surg Today.* 43(3):289-92, 2013
  - 13) Mano Y, Aishima S, Fujita N, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y: Tumor-Associated Macrophage Promotes Tumor Progression via STAT3 Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Pathobiology.* 80(3):146-154, 2013
  - 14) Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa JI, Kurogochi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, Taketomi A, Nishimura SI, Todo S: Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis. *Hepatology.* 2013 in press
  - 15) 奥野清隆: 図説 がんペプチドワクチン療法 *Oncology Today* September, p.14-19, *Medical Tribune*, 2012
  - 16) 奥野清隆、杉浦史哲: 大腸がんに対するペプチドワクチン療法、中村祐輔監修、がんペプチドワクチン療法、旬報社(東京) p.66-81, 2012
  - 17) 奥野清隆: 大腸の構造と機能、インフォームドコンセントのための図説シリーズ 大腸癌(改訂第4版)、杉原健一編、医薬ジャーナル社(大阪)、p.8-11, 2012
  - 18) 杉浦史哲、井上啓介、奥野清隆、助川寧: 「進行再発大腸癌に対するUFT/LV併用ペプチドワクチンカクテル療法の臨床試験」*癌と化学療法*39(12): 1760-1762, 2012
  - 19) 奥野清隆: がんペプチドワクチン療法の開発状況」*日本外科系連合学会誌*37(5): 1068-1069, 2012
  - 20) 奥野清隆、杉浦史哲、助川寧、井上啓介: 「【固形がんの免疫・抗体療法-基礎研究の進歩と臨床応用-】 基礎研究の進歩と展望 免疫療法(免疫細胞療法) 免疫療法薬の開発と動向」*日本臨床* 70(12): 2075-2086, 2012
  - 21) 奥野清隆、中居卓也、北口博士、山崎満夫、杉浦史哲、井上啓介: 「【大腸癌肝転移の治療戦略】 大腸癌肝転移に対する腫瘍免疫療法」*消化器外科*35(9): 1415-1422, 2012
  - 22) 奥野清隆: 「【消化器がんにおけるがんワクチン療法】 大腸がんにおけるがんワクチン療法」*G.I.Research* 20(2): 128-133, 2012
- ## 2. 学会発表
- 1) 奥野清隆: がんペプチドワクチン療法の現状と展望 第1回南大阪がん診療連絡会、大阪南医療センター 2012年4月
  - 2) 奥野清隆: 増えている大腸がん -がん検診で早期発見を- 大阪狭山市がん撲滅運動 大阪狭山 2012年9月
  - 3) 奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川寧、大竹淳矢、北村秀光、西村孝司: がんワクチンの新規工夫 ヘルパー/キラーハイブリッド型ロングペプチド(H/K HELP)によるTh1型免疫誘導と臨床効果、第25回日本バイオセラピー学会学術集会総会 倉敷 2012年

12月

- 4) Hidemitsu Kitamura, Junya Ohtake, Norihiko Takahashi, Yosuke Ohno, Kiichiroh Nakano, Satoru Todo, Satoshi Fukuda, Kiyotaka Okuno, Yoshiki Tokura, Sadamu Homma, Shigeo Koido, Yuji Togashi, and Takashi Nishimura : A phase I clinical study of H/K-HELP cancer vaccine for patients with advanced cancer expressing MAGE-A4 or Survivin 「進行がん患者に対するMAGE-A4あるいはsurvivinを標的としたH/K-HELPがんワクチン第I相臨床試験」第71回日本癌学会学術総会 札幌 2012年9月
- 5) KITAMURA Hidemitsu, OHTAKE Junya, TAKAHASHI Norihiko, OHNO Yosuke, NAKANO Kiichiroh, TODO Satoru, FUKUDA Satoshi, OKUNO Kiyotaka, TOKURA Y

oshiki, HOMMA Sadamu, KOIDO Shigeo, TOGASHI Yuji, and NISHIMURA Takashi : Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) effectively induces tumor antigen-specific CD4<sup>+</sup>T and CD8<sup>+</sup>T cells in cancer patients 第41回日本免疫学会総会・学術集会 神戸 2012年12月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

## 進行・再発乳癌に対するハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療 に関する研究

研究分担者 菰池 佳史 近畿大学医学部外科 教授

研究分担者 山下 啓子 北海道大学病院乳腺・内分泌外科 教授

### 研究要旨

ヘルパーT細胞とキラーT細胞を同時に活性化することのできるハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)を用いた革新的がんワクチン治療法の開発を目指し、探索的の第II相臨床試験を実施する。本試験では、Survivinがん抗原を発現している進行・再発乳癌40例を対象にSurvivin-H/K-HELPを含むがんワクチン試験薬を腫瘍近傍皮下に反復投与し、臨床的有用率(CR+PR+6ヶ月以上のSD)の評価を主要エンドポイントとする。また副次目的として安全性の再確認、抗腫瘍免疫応答の評価を行うとともに、抗腫瘍効果と免疫応答性との相関を確認する。

前年度までに整備した試験計画について各施設での倫理審査委員会承認後、乳癌被験者の募集を開始した。平成24年度末までに、2例のエントリーがあり、内所定の基準を満たした、1例に対してH/K-HELPワクチン投与を行った。共同研究施設と連携し、実際にワクチン投与を行った症例の免疫モニタリングを開始し、ワクチン投与後、がん抗原特異的な免疫応答を認めている。また本臨床試験の付随研究として、ワクチン治療の過程で得られる被験者のがん組織、血液検体を使用し、抗腫瘍免疫応答および治療効果と関連するバイオマーカーの探索を開始した。

最終的に、本治療試験において抗腫瘍効果を判定し、抗腫瘍免疫応答および臨床効果を予見し得るバイオマーカーを同定することで、より精度・効果の高いがんワクチン治療の開発に繋げる。

### A. 研究目的

本プロジェクトでは、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化させるハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)を用いた臨床試験を実施し、日本発の革新的次世代がん免疫治療用ワクチンの開発を目指している。

本臨床試験において、Survivin抗原を発現する乳癌患者に対して、Survivin-H/K-HELPワクチンを腫瘍組織の近傍皮下に反復投与した後、CT画像診断によりRECIST規準で最良総合効果を判定し、がんワクチン治療の有効性を評価する。またワクチンの投与による有害事象の確認、Survivin特異的免疫応答性の評価、および抗腫瘍効果と免疫応答性との相関を検証する。さらに本臨床試験に伴い、全ての完遂症例について、抗原特異的免疫応答あるいは抗腫瘍効果の有無で二つにグループ分けし、グループ間で差異の見られる標的分子を探索するバイオマーカー研究も実施する。

最終的に、本ペプチドワクチンの臨床効果を判定するとともに、抗腫瘍効果と関連する抗腫瘍免疫応答の精査と治療効果を予見し得るバイオマーカーを同定することで、より精度・効果の高いがんワクチン治療法の開発に繋ぐ。

### B. 研究方法

前年度までに整備し、各施設の倫理審査委員会にて承認された研究計画に基づき、進行・再発乳癌を対象に、Survivin-H/K-HELPを用いたがんワクチン治療の探索的の第II相臨床試験を北海道大学遺伝子病制御研究所と連携して行う。

本臨床試験において、同意の得られた被験者に対し、Survivinがん抗原、HLAタイプなど適格基準を確認した後、Survivin-H/K-HELP(1mg)、ピシバニール(OK-432:0.02KE)、モンタナイド(Montanide™ ISA51VG オイルアジュバント)の混和物を試験薬とし、腫瘍近傍皮下に2週間隔で8回(治療期間1および2)、

4週間隔で4回(治療期間3)投与する。

今回の臨床試験では、まず治療期間1におけるワクチン4回投与後の画像診断および抗原特異的免疫応答の結果をもとに、次のワクチン治療(治療期間2)を実施するか否かを判定し、さらに2週間間隔で4回腫瘍近傍皮下に投与する。治療期間2の終了時点で再度、腫瘍効果と抗原特異的免疫応答を解析し、適格と判定されれば、4週間間隔で4回腫瘍近傍皮下に投与する。

本臨床試験の実施中に重篤な副作用(有害事象)を示した場合、効果・安全性評価委員会の審議により本試験の中止か継続の判断を行なう。

Survivin-H/K-HELPワクチン試験薬の投与による抗腫瘍効果について、RECIST基準で最良総合効果による臨床的有用率(CR+PR+6ヶ月以上のSD)を評価する。

さらに本臨床試験における付随研究として、被験者の腫瘍組織を用いたがん抗原発現解析、治療の過程で得られる血液検体を使用し、抗腫瘍免疫応答に関係するバイオマーカーの解析を実施する。

#### (倫理面への配慮)

がんワクチン治療臨床試験は、北海道大学遺伝子病制御研究所と連携し、北海道大学病院および近畿大学医学部附属病院で実施する。本臨床試験は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、患者説明文書、試験参加同意書、さらに倫理委員会申請書、臨床試験計画書、試験薬概要書、症例報告書、手順書等を準備し、各大学、各施設倫理委員会の承認を得た上で実施している。

本研究に用いるヒト検体については、本研究の趣旨を十分に説明し、文書による同意を得た上で、提供される。検体の提供者、その家族、血縁者および関係者の人権および利益の保護の取り扱いに十分に配慮し、研究を遂行する。本研究は、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

また、北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御分野に臨床試験研究事務局を置き、北海道臨床開発機構や北海道大学病院高度先進医療支援センターと連携しながら、健康危険情報を含む全ての情報について各施設の研究者と共有できるシステムを組んでいる。

## C. 研究結果

平成24年度において、進行・再発乳癌を対象にした、ヘルパー/キラーハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)を用いたがんワクチン治療の探索的第II相臨床試験を北海道大学遺伝子病制御研究所と連携して行った。今年度末までに、乳癌2例のエントリーがあり、内所定の適格基準を満たした、1例に対してSurvivin-H/K-HELPワクチン投与を行った。

これまでSurvivin-H/K-HELPワクチンの投与により、直ちに試験全体を中止する必要のあるCTCAEv4.0においてグレード3度以上の非血液学的毒性もしくはグレード4の血液学的毒性などの重篤な有害事象の発生は認められなかった。しかしながら、ワクチン投与1例について、1回目の投与1週間以降に、発熱はないものの、グレード2相当の痒みを伴う全身性の発疹が生じ、経口ヒスタミン薬により軽快された。本症例は、2回目のワクチン投与前の皮内テストによる予備投与検査により、10mmを超える硬結が認められ、所定の基準を満たさないことから、本試験より離脱した。また、別の1例について、適格基準を満たし本登録した後、ワクチン投与前の予備投与の段階で、所定の基準を超える発赤と硬結が認められたため、同日予定していたワクチン治療を回避した。

Survivin-H/K-HELPワクチン治療を実施した、被験者1例の免疫モニタリングを行った結果、実際にSurvivin-H/K-HELPワクチン投与後、乳癌1例についてSurvivin抗原ペプチド特異的なT細胞応答が確認された。

今年度、ペプチドワクチン臨床試験の付随研究として、北海道大学遺伝子病制御研究所と連携し、被験者の腫瘍組織、治療の過程で得られる血液検体について抗腫瘍免疫応答に関係する血清サイトカインレベルや免疫担当細胞の細胞表面マーカーなど各種候補バイオマーカーの解析に着手するとともに、各被験者の診療情報との比較検討を開始した。

## D. 考察

本研究において、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化させるハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)を用いた第II相臨床試験を実施し、革新的次世代がん免疫治療用ワクチンを開発することを目指している。

今年度、北海道大学病院、北海道大学遺伝子病制御研究所、および近畿大学医学部附属病院

の医師・研究者と連携し、実際に各被験者についてSurvivinがん抗原の解析、抗Survivin抗体価、抗原特異的T細胞応答について、問題なく評価できたことから、多施設による本臨床研究が十分に遂行可能であると考えている。

今年度エントリーした、ワクチン投与2例について、ワクチン投与前の皮内テストによる予備投与検査により、所定の基準を満たさない皮膚応答が認められ、本試験より離脱したことは、本ペプチドワクチンの強い反応性を示唆するとともに、アナフィラキシー等の発生を未然に防ぐ観点からも、本試験研究における予備投与の重要性が考えられた。

本試験デザインは非対照・非盲検・探索的の第II相臨床試験であり、本試験全体で対象被験者は合計40症例としたが、20症例を完遂し、各評価が終わった段階で、効果・安全性評価委員会による中間審査を行い、有効性の有無を判断する予定である。

そこで今後、全ての完遂症例を抗腫瘍効果の有無で二つにグループ分けし、グループ間で見られる遺伝子、タンパク質等の発現の違いから、高い抗腫瘍効果を誘導するための鍵となりそうな因子(バイオマーカー)を同定することで、より精度・効果の高い日本発のハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)を用いた革新的次世代がん免疫治療用ワクチンの開発に繋がるものと期待される。

## E. 結論

進行・再発乳癌を対象に、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療による抗腫瘍効果の評価する探索的の第II相臨床試験を開始した。本年度末までに2例のエントリーがあり、内所定の基準を満たした、1例に対してSurvivin-H/K-HELPワクチン投与を行うことができ、実施体制が整った。

今後、エントリーの募集を加速して行い、完遂症例数を蓄積し、H/K-HELPワクチン投与による抗腫瘍効果および抗腫瘍免疫応答性を評価するとともに、新規バイオマーカーの同定により、より精度・効果の高い革新的がんワクチンの開発が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ishitobi M, Suzuki O, Komoike Y, Ohsumi S, Nakahara S, Yagi T, Yoshinami T, Tomita Y, Inaji H: Phase II study of neoadju-

vant anastrozole and concurrent radiotherapy for postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer. 2012, in press

- 2) Ishitobi M, Okumura Y, Arima N, Yoshida A, Nakatsukasa K, Iwase T, Shien T, Masuda N, Tanaka S, Tanabe M, Tanaka T, Komoike Y, Taguchi T, Nishimura R, Inaji H: Breast Cancer Subtype and Distant Recurrence after Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. Ann Surg Oncol. 20(6): 1886-1892, 2013
- 3) Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Tanabe M, Yoshida A, Masuda N, Shien T, Tanaka S, Komoike Y, Arima N, Taguchi T, Inaji H: Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR. Breast Cancer. 2013 in press
- 4) Toyama T, Kondo N, Endo Y, Sugiura H, Yoshimoto N, Iwasa M, Takahashi S, Fujii Y, Yamashita H: High expression of micro RNA-210 is an independent factor indicating a poor prognosis in Japanese triple-negative breast cancer patients. Jap J Clin Oncol 42: 256-263, 2012
- 5) Akechi T, Okuyama T, Uchida M, Nakaguchi T, Ito Y, Yamashita H, Toyama T, Komatsu H, Kizawa Y, Wada M: Perceived Needs, Psychological Distress and Quality of Life of Elderly Cancer Patients. Jap J Clin Oncol 42(8): 704-710, 2012
- 6) Inaji H, Iwata H, Nakayama T, Yamamoto N, Sato Y, Tokuda Y, Aogi K, Saji S, Watanabe K, Saito T, Yoshida M, Sato N, Sasaki T, Takatsuka Y, Kuranami M, Yamashita H, Kikuchi A, Tabei T, Ikeda T, Noguchi S: Randomized phase II study of three doses of oral TAS-108 in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Cancer Sci 103:1708-1713, 2012
- 7) Endo Y, Toyama T, Takahashi S, Yoshimoto N, Iwasa M, Asano T, Fujii Y, Yamashita H: MiR-1290 and its potential targets are associated with characteristics of estrogen receptor  $\alpha$ -positive breast cancer. Endocr Relat Cancer 20: 91-102, 2013
- 8) Snyder CF, Blackford AL, Okuyama T, Akechi T, Yamashita H, Toyama T, Carducci MA, Wu AW: Using the EORTC QLQ-C30 in clinical practice for patient management: Identifying scores requiring a clinician's attention. Quality of Life Research, in press
- 9) 石飛真人、菰池佳史、稲治英生：「【乳癌(第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-】 乳癌の

治療戦略 外科治療 乳癌局所再発に対する手術治療(手術適応)」増刊日本臨床 7: 5 19-23、日本臨床社、2012

10) 山下啓子：ホルモン療法 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改定第3版 日本臨床腫瘍学会編、南江堂 p264-270, 2012

11) 山下啓子、遠山竜也、岩瀬弘敬、小林俊三：「内分泌療法の変遷と展望. 乳癌 (第2版) -基礎と臨床の最新研究動向- 日本臨床 70 増刊号7: 29-34, 2012

12) 山下啓子、遠山竜也、吉本信保、遠藤友美：エストロゲンレセプター陽性乳癌における microRNA の役割に関する研究 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 29:289-292, 2012

## 2. 学会発表

1) 菰池佳史、中原早紀、石飛真人、元村和由、小山博記、稲治英生：センチネルリンパ節生検導入前後の乳癌腋窩再発の現状と予後 第112回日本外科学会定期学術総会 千葉 2012年4月

2) 菰池佳史：再発乳癌115例の化学療法治療効果の後ろ向き解析 - 効率的な薬剤選択を目指して- 第20回日本乳癌学会学術総会 熊本 2012年6月

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥野清隆	図説 がんペプチドワクチン療法		Oncology Today September, 2012	Medical Tribune	東京	2012	14-19
奥野清隆、杉浦史哲	大腸がんに対するペプチドワクチン治療	中村祐輔	がんペプチド療法	旬報社	東京	2012	66-81
奥野清隆	大腸の構造と機能	杉原健一	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 大腸癌 (改訂第4版)	医薬ジャーナル社	大阪	2012	8-11
山下啓子	ホルモン療法	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために (改定第3版)	南江堂	東京	2012	264-270

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻(号)	ページ	出版年
Watanabe K, Toji S, Oh take J, Nakano K, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T	Establishment of a stable T lymphoma cell line transduced with HLA-A*24:02-restricted WT1-specific TCR genes and its application to antigen-specific immunomonitoring.	Biomed Res	34(1)	41-50	2013
Okuno K, Sugiura F, Itoh K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y	Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer.	Curr Pharm Biotechnol	13(8)	1439-1445	2012
Uno K, Okuno K, Hamuro J	Intracellular glutathione in monocytes are useful biomarker of immune status of tumor bearing patients.	Eur J Clin Med Oncol	4(3)	21-26	2012
Galon J, Franck P, Marincola FM, Okuno K, et al.	Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force.	J Transl Med	10(1)	205	2012
Imano M, Itoh T, Satou T, Yasuda A, Nishiki K, Kato H, Shiraishi O, Peng YF, Shinkai M, Tsubaki M, Yasuda T, Ima moto H, Nishida S, Takeyama Y, Furkawa H, Okuno K, Shiozaki H	High expression of epithelial cellular adhesion molecule in peritoneal metastasis of gastric cancer.	Target Oncol			2012 in press

Imano M, Satou T, Itoh T, Yasuda A, Kato H, Shinkai M, Peng YF, Tsubaki M, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, <u>Okuno K</u> , Shiozaki H	Peritoneal metastatic lesions of gastric cancer exhibit low expression of human epidermal growth factor receptor 2.	Target Oncol	7(4)	213-216	2012
Imano M, Yasuda A, Itoh T, Satou T, Peng YF, Kato H, Shinkai M, Tsubaki M, Chiba Y, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, <u>Okuno K</u> , Furukawa H, Shiozaki H	Phase II study of single intraperitoneal chemotherapy followed by systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis.	J Gastrointest Surg	16(12)	2190-2196	2012
Tokoro T, <u>Okuno K</u> , Hida J, Ueda K, Yoshifuji T, Daito K, Takemoto M, Sugiura F	Analysis of the clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer.	World J Surg Oncol	11	24	2012
Hida J, <u>Okuno K</u>	High ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery.	Surg Today	43(1)	8-19	2012
Ishitobi M, Suzuki O, <u>Komoike Y</u> , Ohsumi S, Nakahara S, Yagi T, Yoshinami T, Tomita Y, Inaji H.	Phase II study of neoadjuvant anastrozole and concurrent radiotherapy for postmenopausal breast cancer patients.	Breast Cancer			2012 in press
Ishitobi M, Okumura Y, Arima N, Yoshida A, Nakatsukasa K, Iwase T, Shien T, Masuda N, Tanaka S, Tanabe M, Tanaka T, <u>Komoike Y</u> , Taguchi T, Nishimura R, Inaji H	Breast Cancer Subtype and Distant Recurrence after Ipsilateral Breast Tumor Recurrence.	Ann Surg Oncol	20(6)	1886-1892	2012
Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Tanabe M, Yoshida A, Masuda N, Shien T, Tanaka S, <u>Komoike Y</u> , Arima N, Taguchi T, Inaji H	Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR.	Breast Cancer			2013 in press
Einama T, Homma S, Kamachi H, Kawamata F, Takahashi K, Takahashi N, Taniguchi M, Kamiyama T, Furukawa H, Matsuno Y, Tanaka S, Nishihara H, <u>Taketomi A</u> , Todo S	Luminal membrane expression of mesothelin is a prominent poor prognostic factor for gastric cancer.	Br J Cancer	107(1)	137-142	2012
<u>Taketomi A</u> , Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Sugio K, Maehara Y	A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma.	Surg Today	43(3)	289-292	2013

Mano Y, Aishima S, Fujita N, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, <u>Taketomi A</u> , Shirabe K, Maehara Y, Oda Y	Tumor-Associated Macrophage Promotes Tumor Progression via STAT3 Signaling in Hepatocellular Carcinoma.	Pathobiology	80(3)	146-154	2013
Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa JI, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, <u>Taketomi A</u> , Nishimura SI, Todo S	Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis.	Hepatology			2013 in press
Toyama T, Kondo N, Endo Y, Sugiura H, Yoshimoto N, Iwasa M, Takahashi S, Fujii Y, <u>Yamashita H</u>	High expression of microRNA-210 is an independent factor indicating a poor prognosis in Japanese triple-negative breast cancer patients	Jap J Clin Oncol	42(4)	256-263	2012
Akechi T, Okuyama T, Uchida M, Nakaguchi T, Ito Y, <u>Yamashita H</u> , Toyama T, Komatsu H, Kizawa Y, Wada M	Perceived Needs, Psychological Distress and Quality of Life of Elderly Cancer Patients	Jap J Clin Oncol	42(8)	704-710	2012
Inaji H, Iwata H, Nakayama T, Yamamoto N, Sato Y, Tokuda Y, Aogi K, Saji S, Watanabe K, Saito T, Yoshida M, Sato N, Saeki T, Takatsuka Y, Kuranami M, <u>Yamashita H</u> , Kikuchi A, Tabei T, Ikeda T, Noguchi S	Randomized phase II study of three doses of oral TAS-108 in postmenopausal patients with metastatic breast cancer.	Cancer Sci	103(9)	1708-1713	2012
Endo Y, Toyama T, Takahashi S, Yoshimoto N, Iwasa M, Asano T, Fujii Y, <u>Yamashita H</u>	MiR-1290 and its potential targets are associated with characteristics of estrogen receptor $\alpha$ -positive breast cancer.	Endocr Relat Cancer	20(1)	91-102	2013
Snyder CF, Blackford AL, Okuyama T, Akechi T, <u>Yamashita H</u> , Toyama T, Carducci MA, Wu AW	Using the EORTC QLQ-C30 in clinical practice for patient management: Identifying scores requiring a clinician's attention.	Qual Life Res			2013 in press
大竹淳矢、増子和尚、角田健太郎、富樫裕二、 <u>北村秀光</u> 、 <u>西村孝司</u>	革新的がんワクチン、H/K-HELPの開発 ショートペプチドからヘルパー/キラーロングペプチドへの移行	医学のあゆみ	244(9)	767-778	2013
<u>西村孝司</u>	ヘルパーT細胞を軸とした癌免疫応答の制御 基盤研究から次世代癌ワクチン、H/K-HELPの発見まで	日本臨床免疫学会誌	35(5)	412-423	2012
<u>西村孝司</u>	1枚の写真館 一滴のIL-2が導いてくれたセレンディピティー 免疫抑制癌逃避機構を克服するヘルパーT細胞を軸とした癌ワクチン・細胞治療	細胞工学	31(7)	739	2012

西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光	革新的次世代癌ワクチン, helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HEL P)の開発 基盤研究から臨床研究、そしてまた基盤研究へ	臨床免疫・アレルギー科	57(5)	543-555	2012
杉浦史哲、井上啓介、奥野清隆、助川寧	進行再発大腸癌に対するUFT/LV併用ペプチドワクチンカクテル療法の臨床試験	癌と化学療法	39(12)	1760-1762	2012
奥野清隆	がんペプチドワクチン療法の開発状況	日本外科系連合学会誌	37(5)	1068-1069	2012
奥野清隆、杉浦史哲、助川寧、井上啓介	免疫療法薬の開発と動向	日本臨床	70(12)	2075-2086	2012
奥野清隆、中居卓也、北口博士、山崎満夫、杉浦史哲、井上啓介	大腸癌肝転移に対する腫瘍免疫療法	消化器外科	35(9)	1415-1422	2012
奥野清隆	大腸がんにおけるがんワクチン療法	G.I.Research	20(2)	128-133	2012
山下啓子、遠山竜也、岩瀬弘敬、小林俊三	内分泌療法の変遷と展望	日本臨床	70(増刊7)	29-34	2012
山下啓子、遠山竜也、吉本信保、遠藤友美	エストロゲンレセプター陽性乳癌におけるmicroRNAの役割に関する研究	日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌	29(4)	289-292	2012

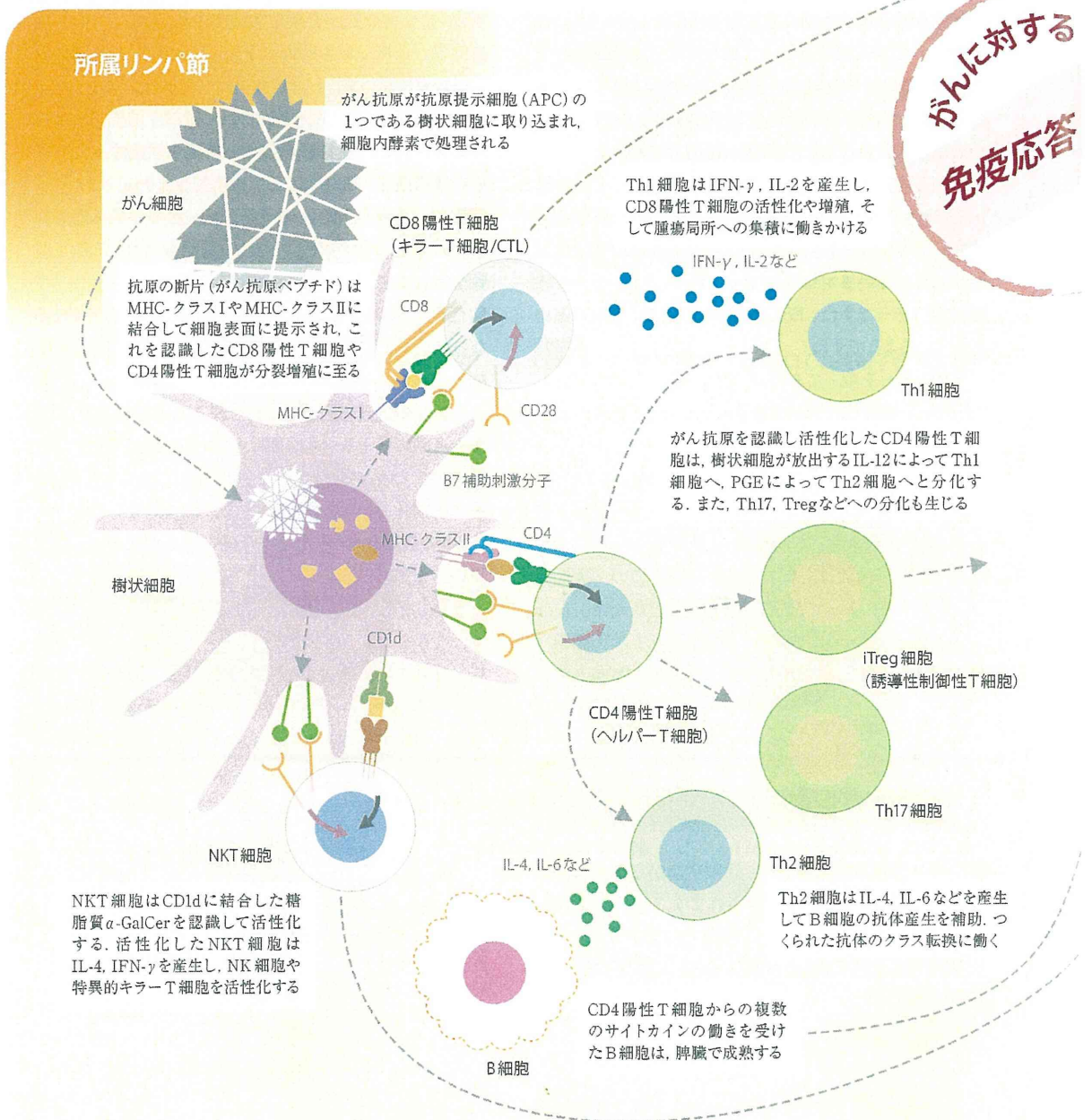
#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

図説

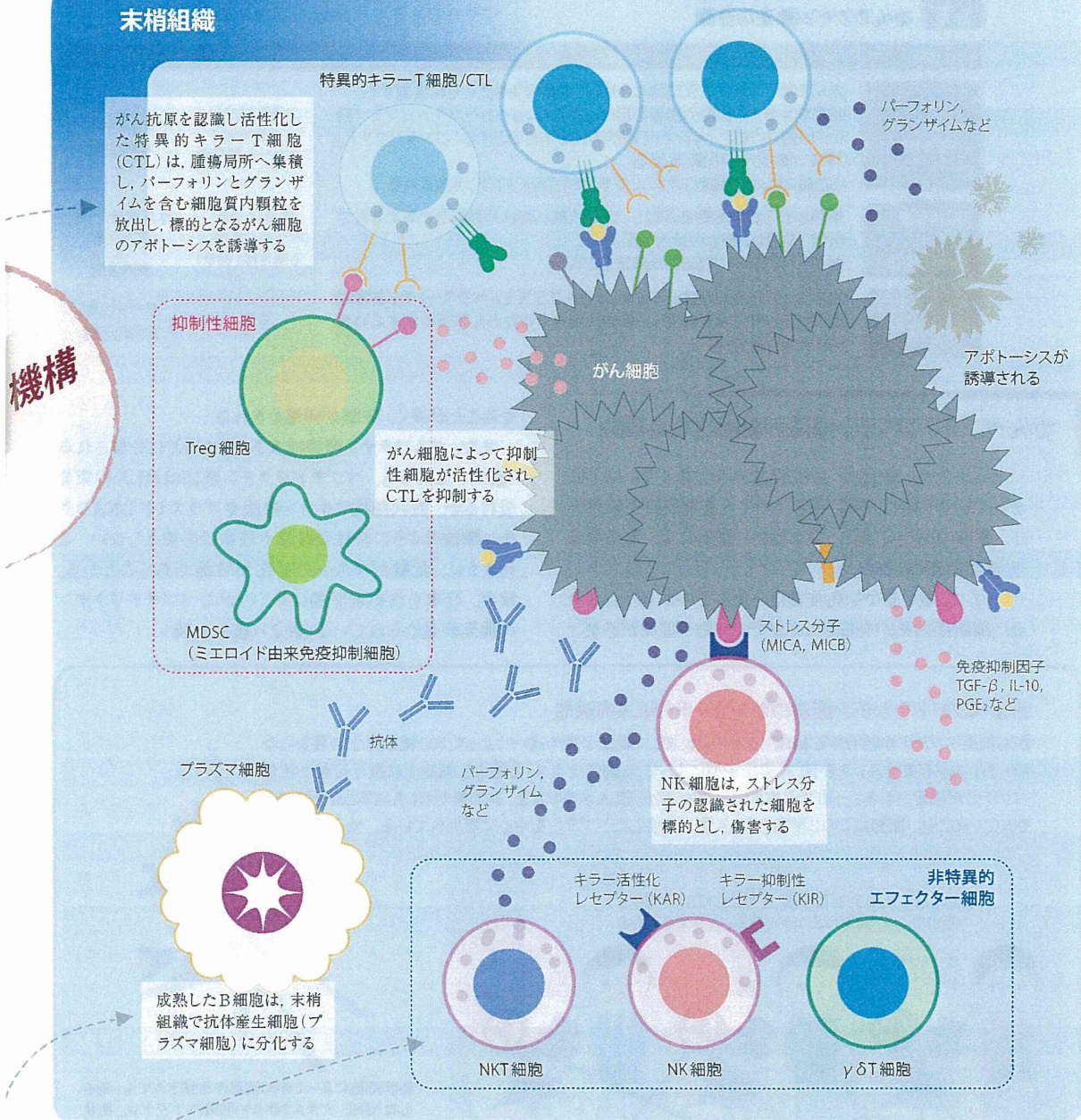
# がんペプチドワクチン療法

監修・著：奥野 清隆  
近畿大学医学部外科学 主任教授

がん免疫療法の開発は容易ではないが、近年、分子生物学的手法の飛躍的進歩により、免疫応答機構の解明や免疫機能を利用したがん治療法の開発が着々と進められてきた。第III相臨床試験が行われ、臨床応用間近と考えられるがん免疫療法も少なくない。ここではがんに対する免疫応答機構の基礎を整理し、次に、世界的に“日の丸印”の開発にも期待が集まっているがんペプチドワクチン療法に焦点を当てて、現在の開発状況をまとめる。



## 末梢組織



ONCOLOGY TODAY作成, 奥野清隆氏監修.

がん細胞は、もとは自己の細胞ではあるが、細胞表面にあるタンパク質などが変化している。このため初期の段階であれば、末梢組織におけるNK細胞などの非特異的エフェクター細胞(自然免疫系)の働きによってがん細胞は異物として処理されていると考えられている。また、一定以上までがん細胞が増殖した場合でも、抗原提示細胞である樹状細胞が、がん抗原

(oncoantigen)を認識し、T細胞やB細胞(獲得免疫系)が機能することでより広範にがん細胞が排除されることとなる。

しかし、やがてがん細胞は、目印となるがん細胞上のタンパク質を減らしたり、免疫抑制系を活性化させたりすることなどによって、巧妙に免疫系による監視から逃避することが知られている。

表1 がんワクチン療法の分類

分類	特徴	HLA 拘束性	投与方法
ペプチドワクチン	がん抗原ペプチドを人工的に合成し、免疫増強剤とともに接種する。特異的キラーT細胞の誘導を目的とする「ショートペプチド」(アミノ酸9~10個)に加え、ヘルパーT細胞の誘導を目的とする「ロングペプチド」(アミノ酸20~40個)もある ※広義には、樹状細胞ワクチン、プラスミドDNAワクチンも含まれる	一般にあり (非拘束性 ワクチンも開発中)	ワクチンを 皮内注射
樹状細胞ワクチン (細胞療法)	末梢血から樹状細胞を採取し、がん抗原mRNAや抗原そのものなどで教育・培養し、患者の体内へ戻す。 技術的・規制的に複雑な治療法とされる	場合による (ペプチドを用いる場合は、あり)	体外培養の後、 皮下注射 or 皮内注射
プラスミドDNAワクチン	抗原タンパクを発現させるDNA断片(プラスミドベクター)を、正常組織または筋肉組織に投与し、異所性発現させたがん抗原に対する特異的免疫反応を誘導	なし	ワクチンを 筋肉内注射

がんペプチドワクチン療法が期待される理由

がんワクチン療法は、がん細胞が手に負えないほど広がってしまう前に、がん細胞に対する免疫機能を賦活化し、腫瘍の縮小を狙う。このため一般的には、重篤な有害事象は起こらない。

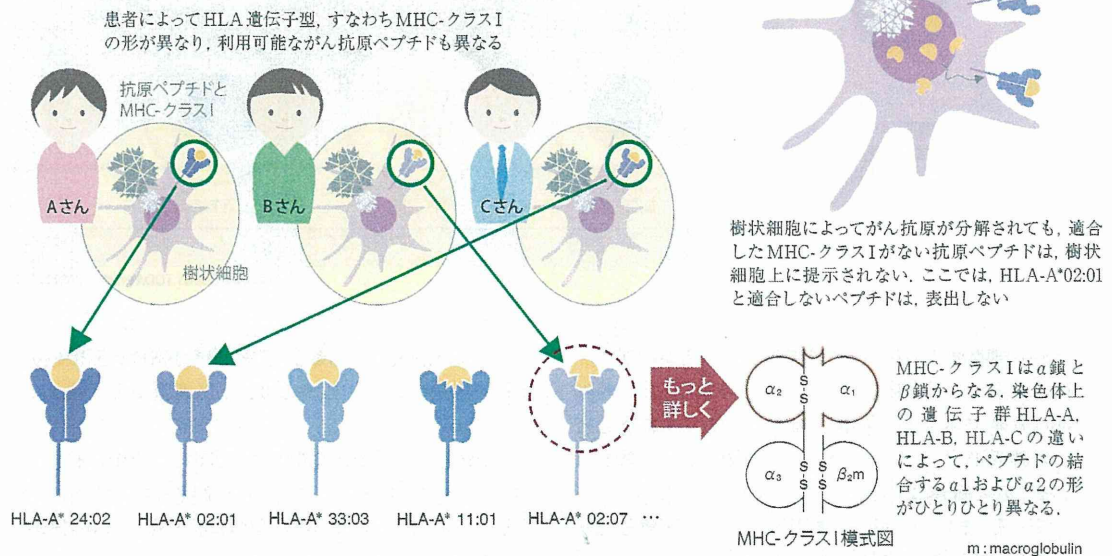
一方で、あくまでも免疫機能を介しての作用であるため、抗腫瘍効果が発揮されるまでに一定の期間が必要と

なることが多く、評価が困難とされる。

また、がんワクチン療法は大きく3つほどに分類される(表1)。このうち、ペプチドワクチン療法はHLA拘束を受けるが、樹状細胞ワクチン療法やプラスミドDNAワクチン療法のように特殊な設備や技術は必要としない。このように、比較的マスへの対応が可能であることから、現在、日本を含め世界的に多くのがんペプチドワクチンの開発が進められている(表2)(表3, p.18)。

がんペプチドワクチン療法のキーワード「HLA拘束性」

がん抗原ペプチドが結合するMHC-クラスIは、HLA遺伝子型の違いによって100種類以上の異なる形・タイプが存在する。このHLA遺伝子型によって、MHC-クラスIと結合し細胞上に提示可能な抗原ペプチドが限定される。一方で日本人では、約6割がHLA-A\*24:02を、約2割がHLA-A\*02:01を持つとされているため、開発はこの2種類のHLA型に適合したペプチドを中心に行われている。





**表2** 国内で開発中の主ながんペプチドワクチン

開発コード	開発会社		
対象疾患	Phase	実施国	概要
<b>A-3243</b> オンコセラピー・サイエンス			
口腔がん	P2	日本	TTKプロテインキナーゼ由来HLA-A*24:02拘束性エピトープペプチドを用いたがんペプチドワクチン
肺がん	前臨床		
食道がん	前臨床		
<b>C-7457</b> オンコセラピー・サイエンス			
口腔がん	P2	日本	up-regulated lung cancer 10 (URLC10) 由来HLA-A*24:02拘束性エピトープペプチドを用いたがんペプチドワクチン
肺がん	前臨床		
食道がん	前臨床		
<b>elpamotide</b> オンコセラピー・サイエンス			
進行膵がん	P3	日本	VEGFR2 (KDR) を標的とした血管新生阻害剤. VEGFR2を特異的に認識する細胞傷害性T細胞 (CTL) を誘導できる数種類のHLA-A*24:02拘束性エピトープペプチドのうち最も強いCTL誘導能をもつペプチドKDR169を含有する. 膵がんに対する第II/III相臨床試験 (PEGASUS-PC) において, elpamotideとゲムシタビンの併用投与群は, ゲムシタビン投与群 (対照群) に比べ, 生存期間の統計学的有意な延長を示すことはできなかった
胆道がん	P2		
大腸がん	P1		
<b>emepepimut-S</b> メルクセローノ, 小野薬品工業, Merck KGaA			
NSCLC	P3	米国	MUC-1*由来合成ペプチド (25アミノ酸) をササゲモザイクウイルス上に発現させたCVP (chimeric virus particle) で, Axis Genetics社のCVP技術 (EPICOAT*) が用いられており, リポソーム製剤で開発されているがんペプチドワクチン
NSCLC	P2	日本, カナダ, 英国	
乳がん	P3 (中止)	豪州, 欧州, 米国	
前立腺がん	P2 (中止)	カナダ, 米国	
多発性骨髄腫	P2	ドイツ	
多発性骨髄腫	臨床	米国	
<b>OCV-101</b> オンコセラピー・サイエンス, 大塚製薬			
進行膵がん	P2	日本	新生血管阻害作用を有するがんペプチドワクチン
<b>OCV-105</b> オンコセラピー・サイエンス, 大塚製薬			
膵がん	P1	日本	がん抗原由来のがんペプチドワクチン
<b>OCV-C01</b> オンコセラピー・サイエンス, 大塚製薬			
膵がん	P3	日本	正常細胞にはほとんど発現せずに, 膵がん細胞に高頻度・高発現する腫瘍抗原および腫瘍新生血管内皮細胞を標的とした複数のペプチドワクチンを含む製剤
<b>WT-4869</b> 中外製薬, 大日本住友製薬			
骨髄異形成症候群	P2	日本	白血病や固形がんを高発現するWT1 (Wilms' tumor gene 1) タンパクを最適化して創製されたペプチド. 大阪大学におけるWT1の基礎的, 臨床的な研究に基づき, 中外製薬と大日本住友製薬が共同開発中
固形がん	P1		

\* MUC-1抗原: 乳がん, 前立腺がん, 膵がん, 卵巣がんの90%超に過剰発現しているヒトがん関連抗原

表3 海外開発第Ⅲ相臨床試験以降の主ながんペプチドワクチン

開発コード	開発会社	対象疾患	実施国	概要
<b>DCVax-Brain</b>	Northwest Biotherapeutics	膠芽腫	米国	樹状細胞を患者の脳腫瘍に由来するペプチドで感作させた樹状細胞ワクチン。膠芽腫の治療用ワクチンとして開発されており、米国では、2002年11月に原発性悪性脳腫瘍を適応としてオーファンドラッグに指定された
<b>DCVax-Prostate</b>	Northwest Biotherapeutics	前立腺がん	米国	患者由来の樹状細胞を750分子のアミノ酸からなるPSMA*で感作させた樹状細胞ワクチン。PSMA特異的キラーT細胞を誘導し、前立腺がん細胞に対して抗腫瘍効果を示す
<b>E75 vaccine</b>	Galena Biopharma	乳がん	米国	HER2由来ペプチドE75とGM-CSFよりなるがんワクチン。HER2/neuを発現している乳がんおよび前立腺がんを適応として開発中。また、膵がん、卵巣がんおよびNSCLCの適応も検討されている。さらに、乳がんではトラスツズマブとの併用投与についても開発が進行中
<b>IMA-901</b>	immatics biotechnologies	腎がん	欧州	10種類の腎がん関連ペプチド抗原TUMAPs (tumor-associated peptides) からなるがんワクチン。進行腎がんを適応として開発中。GM-CSFとの併用について検討されている。欧州では、2007年2月に腎がんの適応でオーファンドラッグに指定された
<b>MDX-1379</b>	Medarex, Bristol-Myers Squibb	メラノーマ	カナダ, 欧州, 米国	メラノーマ特異抗原であるgp100ペプチド2つからなるワクチン。ipilimumabとの併用が検討されている

\* 前立腺特異的膜抗原

### 臨床応用に向けての留意点

通常は $10^{10}$ 個程度とされる末梢リンパ球からペプチド抗原によって特異的キラーT細胞(CTL)が効率的に誘導され、標的がん細胞を殺傷できたとしても、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 個の腫瘍塊を形成した末期状態のがんに効果を期待することには無理がある。

有効性と安全性の両面から、がんペプチドワクチン療法に最も適した対象は、術後の再発予防と考えられる。

たとえば、リンパ節転移を有する大腸がん(stage III)の術後には再発予防のため補助化学療法が推奨されているが、強力な化学療法を選択すれば神経障害、消化管症状などの有害事象が



### 臨床試験の難しさと、『がん治療用ペプチドワクチンガイダンス(案)』

がんペプチドワクチンは、臨床効果の評価が難しい。その理由として、現在臨床で用いられている化学療法薬や分子標的治療薬とは抗腫瘍機序が異なることが指摘されている。たとえば、初期の腫瘍縮小効果が従来薬と比べて低い場合であっても、生存期間が改善される可能性があるという。

そこで、がんペプチドワクチンの臨床開発のあり方を検討すべく、2009年にFDA(米食品医薬品局)から『治療用がんワクチンのための臨床的考察』との企業向けガイダンスが発表された。日本においてもこれを参考として、2011年に日本バイ

オセラピイ学会から『がん治療用ペプチドワクチンガイダンス(案)』が発表された。

同案は、「がんペプチドワクチンの特徴」や「臨床開発時における品質保証の考え方」、「臨床試験」などから構成され、ペプチドワクチンの有効性を適切に評価するための指標や統計学的手法が検討されている。



日本バイオセラピイ学会 HP  
同ガイダンス(案)のダウンロードが可能  
<http://www5.ocn.ne.jp/~jbt/guideline.html>

表3 つづき

開発コード	開発会社	
対象疾患	実施国	概要
<b>tertomotide</b>	<b>GemVax</b>	
膵がん	豪州, 欧州, 米国	ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) の611～626番目のアミノ酸配列よりなるペプチドワクチン
<b>TG-4010</b>	<b>Transgene</b>	
NSCLC	ドイツ, フランス, ハンガリー ポーランド	新規ワクシニアウイルスベクターであるMVA (modified virus Ankara) を用い, MUC-1抗原とIL-2遺伝子を導入する遺伝子治療によるワクチン
<b>Theratope STn-KLH</b>	<b>Oncothyreon</b>	
乳がん	豪州, ベルギー, カナダ ドイツ, スペイン, フランス 英国, 米国	がん細胞特異抗原 Sialyl-Tn に基づく合成ペプチドを, キャリアタンパクであるKLH (keyhole limpet hemocyanin) と結合したワクチン。乳がん, 大腸がん, 卵巣がんを適応として開発中
<b>vitespen</b>	<b>Agenus, Sigma-Tau</b>	
腎がん	ロシア (発売済み) 米国 欧州 (申請後中断)	患者由来のがん細胞または病原ウイルス感染細胞由来の熱ショックタンパク Hsp96 と抗原ペプチドの複合体。ロシアでは2010年に上市された
メラノーマ	豪州, 欧州, 米国	

強く発現する。一方、ペプチドワクチンの有害事象は、注射部位の発赤、硬結程度である。そこで、われわれは経口抗がん剤(UFT/LV)との併用によるパイロット試験を実施。現在、その再発予防効果を検討中である(UMIN000003552)<sup>1)</sup>。

また、本療法は化学療法や放射線療法と異なる抗腫瘍機序を有するため、がん細胞の感受性/抵抗性にも違いがあり、集学的治療効果が期待できる。つまり、化学療法や放射線療法に抵抗性を示すがん幹細胞(cancer stem cells)であっても、それらがMHC-クラスIとがん抗原を発現していればCTLによる殺傷効果が期待できる。繰り返すようだが、有害事象は軽微で、化学療法のそれともパターンが異なるため、併用療法も行いやすい。

### 今後の展望

術後の再発予防が最適とはいえ、現実的には化学療法不応、不耐患者に対する治療を考えて、多種類のペプチドワクチン使用(カクテル)が検討されている。当初われわれは、標準化学療法不応の再発大腸がんに対して2種類のペプチドワクチンとUFT/LVとの併用投与を行っていた。しかしRECIST基準で

のCR、PRが得られなかった結果を踏まえ、現在は7種ペプチドカクテルによる治療を実施し、すでに数例においてPR例を経験している(UMIN000007801)〔第25回日本バイオセラピー学会(倉敷)2012年12月発表予定〕。

なお欧州では、進行大腸がんに対して13種類のペプチドカクテルによる治験(IMA-910, immatics biotechnologies社)が進行中である。このほか、CTL誘導にはヘルパーT細胞の介在とサイトカイン(IL-2, IFN- $\gamma$ )分泌が必須であることから、抗原特異的ヘルパーT細胞を誘導するためのロングペプチド(アミノ酸20～40個)を用いる臨床試験も試みられている。さらには、免疫抑制的に作用する細胞(Treg, MDSC)やサイトカイン(IL-10, TGF- $\beta$ )、免疫抑制分子(PD-1, PD-L1)などの活性を阻害することでCTL誘導を増強させる試みもその有効性が報告されており、今後の展開が楽しみである。

#### 参考資料

1. 奥野清隆ほか. Stage III大腸癌におけるがんペプチドワクチンとUFT/LV併用による術後補助療法 (HLA-Key Open法). 癌と化学療法 2011; 38(12): 1906-1908.

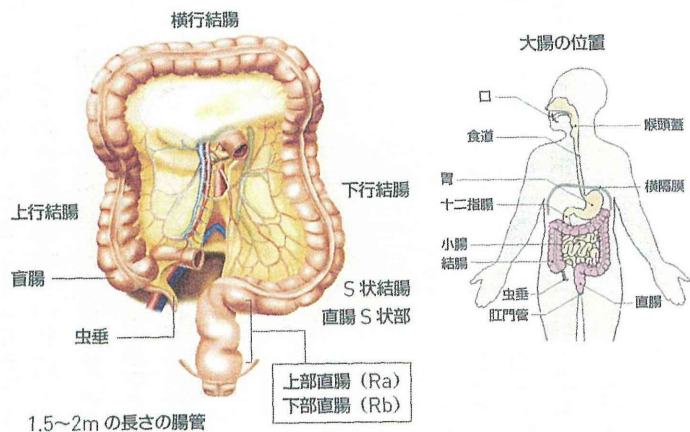


図1 大腸の位置と各部の名称

## 大腸がんの診断

### 早期発見、早期切除

大腸がんの診断、治療の原則は「早期発見、早期切除」につきます。早期発見

はじめに

大腸がんはわが国では罹患数、死亡数ともに増加しており、特に女性のがん死因の1位を占めるようになっていきます。この原因には生活の欧米化（高脂肪食、肉食）が挙げられています。肥満体型（いわゆるメタボリック症候群）が増え、さらに運動不足という現在のライフスタイルもこの傾向に拍車をかけています。大腸は小腸から続き、肛門へ至る約1.5~2mの腸管ですが、大きく結腸と直腸に分けられます（図1）。

結腸は便内容が移送されていく際に水分吸収がなされ、次第に固形の便となり、直腸に繋がります。直腸周囲には神経組織や括約筋が取り巻いており、排便機能、排尿機能、男性性機能（勃起、射精）に深く関わっています。したがって直腸がんの手術では術式によってこれらの機能が大きく損なわれる場合がありますので十分な説明を受けて納得して手術に臨むことが重要です。

## 大腸がんに対するペプチドワクチン治療

近畿大学医学部外科学  
奥野清隆  
杉浦史哲