



がんペプチドワクチン療法の開発状況

近畿大学医学部外科

奥野 清隆

がんペプチドワクチン療法

1991年Boonらが初めてヒト悪性黒色腫に対する特異抗原を同定したことに端を発し、急速に同様の手法で種々のヒトがん腫に対する特異抗原が同定された。そしてがん拒絶の主たるエフェクターであるキラーT細胞 (CTL) はクラス I (ヒトではHLA-A, B, C領域) 拘束性で9~10個の特異的なアミノ酸配列 (ペプチド) と結合することから担がん患者のHLA-クラス I に結合するがん抗原ペプチドをワクチンとして投与するがんワクチン療法が臨床応用されるようになった。もちろん9~10個程度のペプチドを投与しても急速に分解され、血中から消失するため不完全フロイントアジュバント (IFA) に溶解して皮下投与を行う、あるいはがんペプチドを予め樹状細胞に取り込ませたものを皮下投与する、などの工夫が必要である。本法ががん治療法として一躍脚光を浴びるようになったのは2010年に進行前立腺癌に対してがん抗原を取り込ませた樹状細胞ワクチン (Provenge[®]) が初めて米国食品医薬品局 (FDA) に認可されたことによる。これ以降も医薬品承認を目指したペプチドワクチンの臨床研究が盛んに行われている。

わが国で開発中のがんペプチドワクチン研究

医薬品としての市販化を目指して、わが国ではいくつかのグループ研究が医師主導型試験から企業治験へ、あるいは高度医療の認可という段階を迎えている。

伊東恭悟教授 (久留米大学) らはBoonと同様の手法で、本邦に多い腺癌や扁平上皮癌で、かつ適応患者の多いHLA-A24 (本邦の約60%が該当) や

A02 (同じく約20%が該当) に結合するがんペプチド抗原を50種類程度同定した。そして癌患者の末梢リンパ球を採取し、これらのペプチドと免疫反応性 (CTL誘導能, IgG産生能) の高いペプチドを3~4種選んで患者に投与するテラーメイド型ワクチン療法を開発してきた。この方法なら抗原感作の時期を経ずに、直ちにペプチドに対する強い免疫応答が得られる利点がある。標準療法抵抗性となった種々のがんで臨床研究が実施されており、前立腺癌は高度医療に認可されている。しかし市販化を考えると各個人ごとに使うペプチドの種類が異なるというテラーメイド型ワクチンには大きなデメリットがある。あらゆる組み合わせにおける安全性、奏効性の臨床検討などでも出来ないからである。そこで現在は最大公約数的な20種類程度のペプチドカクテルを選定した新たな臨床研究を開始している。

杉山治夫教授 (大阪大学) らのグループは小児腎癌であるウィルムス腫瘍の遺伝子WT-1が小児腎癌のみならず、多様な固形がんに発現する汎腫瘍抗原であることからHLA-A24拘束性のWT-1ペプチドによる多種のがんに対する第 I / II 相臨床試験を行ってきた。脳腫瘍、白血病、MDS、乳癌などで効果が得られ、一部は企業治験に引き継がれている。

中村祐輔教授 (当時東大医科研, 現シカゴ大学) らのグループは網羅的遺伝子解析から多数のがん関連抗原を同定した。それらを用いて2006年から肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、膀胱癌などの自主的な医師主導型研究グループ (Captivation Network) を立ち上げ、毎年進捗状況の研究会を開催している。なかでも進行膵癌に対する多施設

共同ランダム化第Ⅲ相試験（VEGF-R2ペプチド+Gemcitabine vs. Gemcitabine）は注目を集めたが、残念ながら生存期間の有意差には至らなかった。現在はペプチドの種類を増やした新しい治験を開始している。このほか標準療法不応の食道癌に対する多施設共同ランダム化試験（HLA-key open法*）ではA24陽性群が非A24群に比べて無増悪期間の延長が認められ、全生存期間でもA24群で良好な傾向が得られたことから企業治験によるpivotal studyが進行中である。

*HLA-key open法：登録症例全例にA24拘束性のペプチド投与を行ったのちにHLAの判定を行う方法で、本邦ではHLA-A24陽性例は60%存在するので理論的には6：4に割付される。登録全症例が試験群と対照群に割り当てられるという効率的な方法であるが、厳密なランダム化試験とはいえないという反論もある。

海外で開発中のがんペプチドワクチン

第Ⅲ相以降に達しているペプチドワクチン臨床研究は前立腺癌、乳癌、腎癌、肺癌、メラノーマなどで多種類ペプチドカクテルから前述の樹状細胞ワクチンまで多くの臨床研究が展開されているが、その最新情報は拙稿（奥野清隆：免疫療法薬の開発と動向：日本臨床、12月特集号、印刷中、2012；奥野清隆 監修、図説がんペプチドワクチン療法、Oncology Today, September, 14～19, 2012）を参照して頂きたい。

今後の展望

化学療法薬とはまったく異なる作用機序を有するがんペプチドワクチン療法は新しい治療モダリティとして期待が出来る。しかし、末梢リンパ球からCTLを誘導する以上、数的な問題、すなわち 10^{11} ～ 10^{12} 個にも増大した末期がんの治療に適しているとはいえない。最も適しているのは外科手術後の微小な残存がんの制圧、すなわち再発予防である。われわれはこの観点からStage Ⅲ大腸癌の術後再発予防の目的でペプチドワクチン+UFT/LVのpilot studyを行っている。再発予防の検証的な研究を行う場合、多数の症例参加が必要となるがペプチドワクチンの意義を明らかにするために避けて通れないと考えている。

とはいえ、現実的には強力な化学療法に不応や不耐のため、新しい治療を必要とする患者さんも多く、その際のペプチドワクチン療法も完備する必要がある。この際に注意すべきは担がん量が多くなると免疫抑制物質（TGF- β , IL-10, PGE₂）とともに免疫抑制性細胞（Treg, MDSC）が産生され、生体環境が免疫抑制状態に陥ることである。ペプチドワクチンが効果的に作用を発揮するためには担がん患者の免疫抑制状態を解除する必要がある。

このほか、CTL誘導のための効果的なヘルパーT細胞の動員や樹状細胞機能を増強する新規アジュバントの開発など、解決すべき難題は存在するもののそれらの対処法も着々と検討されており、本法は近い将来、がん治療の新しい柱になりうると期待される。

II. 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

奥野清隆¹ 杉浦史哲¹ 助川 寧² 井上啓介¹

New directions in immunotherapy for malignant solid tumors

¹Kiyotaka Okuno, ¹Fumiaki Sugiura, ²Yasushi Sukegawa, ¹Keisuke Inoue¹Department of Surgery, ²Institute of Immunotherapy for Cancer,
Kinki University Faculty of Medicine

Abstract

Despite advances in treatment modalities, malignant solid tumors remain devastating maladies. Conventional treatment with chemotherapy and radiation is still only partially effective and highly toxic. In the era of increasing knowledge of the molecular biology of tumors and the interaction between the tumor and immune system, the development of targeted agents, including cancer vaccines, has emerged as a promising modality. This article will summarize the recent progress in developing cancer vaccines and immunotherapeutic approaches including adoptive cell transfer and will further review currently ongoing phase II/III studies for malignant solid tumors in the world.

Key words: immunotherapy, cancer vaccine, malignant solid tumor

はじめに

がんが宿主の免疫監視機構をすり抜けて生育した結果であることを考えれば、がんに対する免疫療法を開発することはそうたやすいことではない。がん抗原の多様性, human leukocyte antigen (HLA) 抗原の発現低下, がん局所環境の免疫抑制状態等々, 数え上げればきりが無いほど問題は多い。それでもがん抗原の遺伝子解析からの同定, 免疫機構の解明によって多くの有望な治療法が開発されてきている。

本稿では, がん免疫機構に立脚した免疫療法の rationale を総論的に述べたのち, 免疫療法の現状と今後の展開について細胞移入療法を含めて解説する。

1. 効果的な免疫療法開発のための戦略

効果的な免疫療法を開発するには抗腫瘍免疫機序(図1)に基づき, どのポイントを攻略していくかが鍵となる。もちろんがんの頑強性 (robustness) を考えれば, 単一のストラテジーではなく, それらの組み合わせによる複合的な治療法を構築することも重要である。

1) 適切ながん抗原の選択

がん幹細胞を含むすべてのがん細胞に高発現する抗原であり, がん細胞の増殖生存に必須の分子であること, そして正常細胞にはほとんど発現がないというのが理想的ながん抗原である。その抗原を同定する代表的な方法には cDNA ライブラリー法 (direct immunology approach)

¹近畿大学医学部 外科学(下部消化管部門) ²同 腫瘍免疫等研究所

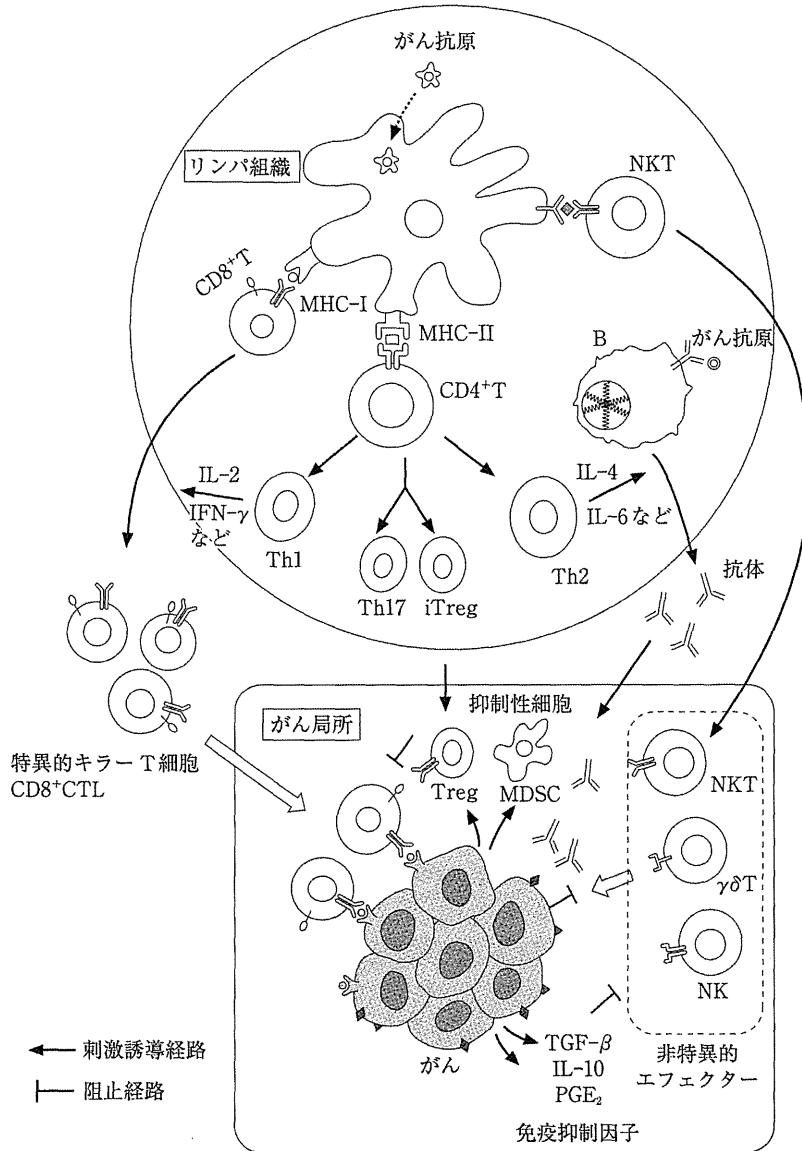


図 1 がんに対する免疫応答機構

と網羅的遺伝子解析法 (reverse immunology approach) があるが、詳しくは拙稿¹⁾を参照されたい。

2) 抗原提示機能の増強

樹状細胞 (dendritic cell: DC) にはがん抗原を効果的に T 細胞に抗原提示する機能がある。その DC の co-stimulatory 機能充進のためにサイトカインを併用したり、toll-like receptor (TLR) を刺激、活性化するアジュバントを工夫するこ

とが考えられる。

3) ヘルパー T, キラー T 機能の協調

がん抗原特異的に作用するキラー T 細胞が誘導されるためには適切な抗原提示とヘルパー T 細胞、ことに腫瘍特異的ヘルパー T 細胞 (Th1) 由来のサイトカイン (IL-2, IFN-γ) ヘルプが必要である。したがって Th1 細胞が協調できるようながん抗原、アジュバントを調整することも重要である。

4) 免疫抑制状態からの解除

がん細胞は自身で、あるいは間質細胞を介して種々の免疫抑制細胞を誘導して免疫応答からの逃避機構を構築している。制御性T細胞(Treg)や骨髄由来免疫抑制細胞(myeloid derived suppressor cell: MDSC)、寛容性DC(tolerogenic DC: tDC)、抑制性マクロファージなどである。これらの細胞群が直接抗腫瘍エフェクター活性を抑制したり、抑制性因子を介して抗腫瘍免疫機序を阻害することが知られている。一方で化学抗がん剤や放射線照射、特異的抗体が免疫抑制細胞を除去し、抑制分子を阻害することが知られている。特にCTLA-4やPD-1を介した免疫抑制経路の阻害が抗腫瘍効果を発揮することが幾つかの臨床試験で明らかにされ、現在注目を集めている分野である。

5) その他：抗原スプレディングの誘導、ミニ移植の応用など

がん抗原ペプチドを投与することでがん細胞の傷害が誘導されると内在性の腫瘍抗原に対する新たなT細胞誘導が認められることがあり、抗原スプレディングと呼ばれている。放射線照射やある種の化学抗がん剤、凍結融解などの物理的ながん破壊をきっかけに新たな免疫応答が誘導されることは以前より知られており、この機序を効果的に誘導する方法が検討されている。

また cyclophosphamide や fludarabine などリンパ球抑制剤の投与や放射線照射の前処置のあとに生体移入されたT細胞は、生体内で長期増殖し続けて強力な抗腫瘍活性を発揮することが報告され、注目を浴びている。いわゆるミニ移植の応用であるが、このような宿主生体の conditioning を行い、移入T細胞の長期生存を図ることも重要な工夫である。

2. 細胞移入療法の変遷

細胞移入療法は1980年代のRosenbergらによる lymphokine-activated killer(LAK)細胞+interleukin-2(IL-2)療法を端緒とする、いわば第一世代とヒトがん抗原が同定された1990年代以降、いわば第二世代とではそのコンセプト

に大きな違いがあるので、それぞれを分けて述べることにする。

1) 第一世代の細胞移入療法

1980年代にRosenbergらは末梢血リンパ球をIL-2とともに培養することで自己固形がん細胞に傷害活性を示すLAK細胞が誘導されることを見だし、これを種々の進行がんに投与するLAK細胞(+大量IL-2)移入療法²⁾を試みた。細胞工学の進歩によってリコンビナントIL-2(r-IL-2)が大量に得られるようになったことも、この臨床研究を後押しした。しかし結果的には一部のがん(悪性黒色腫、リンパ腫、大腸癌)に縮小効果が得られたものの細胞培養、r-IL-2にかかる莫大なコストに見合うものではなく、がん治療の一翼を担う位置には到達しなかった。更に彼らは腫瘍浸潤リンパ球(TIL)なら腫瘍特異性が高いと考えて、腫瘍局所からT細胞を採取して培養したのち患者に移入するTIL+IL-2移入療法も試みたが、LAK細胞移入療法と大差のない結果であった。その後もNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞の移入などが試みられたが、いずれも大きな臨床効果を得るには至っていない。その理由として、これらはいずれもエフェクター細胞の直接的な抗腫瘍効果を期待するものであるが、①エフェクターの抗腫瘍活性(何個のエフェクターで何個のがん細胞を傷害できるのか)、②移入されたエフェクター細胞の生体内動態(移入された細胞が腫瘍局所に移動し、作用を発揮できているのか)、③移入細胞の生体内寿命(移入細胞が生体内でどれくらいの期間生存して作用を発揮できるのか)などが重要な問題点であり、これらが解決されないかぎり、細胞移入療法は一過性の抗腫瘍効果にすぎず、cost performance からはがん治療法として支持されないと考える。

2) 第二世代の細胞移入療法

がん抗原が発見されてからの細胞移入療法は第二世代というべき新たな局面を迎えている。これらには前述の問題点を打破する新しい工夫がなされ、2010年には初めて米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)の承認を得た細胞製剤が得られたほか、有望な成果

が次々と報告されており、細胞移入療法は新しい時代に突入している。

a. 樹状細胞の移入

特異的がん抗原をパルスした抗原提示細胞(樹状細胞: DC)を移入することで生体内において抗原特異的なヘルパー T 細胞やキラー T 細胞を誘導し、がん細胞の殺傷効果を期待する方法である。これまでのようなエフェクター細胞の直接効果ではなく、ワクチン効果を狙った新しい細胞移入療法である。進行前立腺癌に対する sipuleucel-T (Provenge[®], Dendreon 社)は前立腺酸性ホスファターゼ (PAP) 抗原をパルスした DC であり、治療群はプラセボ群に比較して有意な生存期間の延長が認められたことから 2010 年に FDA が初めて承認を与えた免疫細胞製剤⁹⁾である。

b. chimeric antigen receptor (CAR) を導入した cytotoxic T lymphocytes (CTL) の移入

移入細胞療法の問題点として生体内寿命が短いことが挙げられるが、最近では生体内での長期生存が期待できるエフェクターメモリー CTL やがん抗原に高親和性を有する T 細胞レセプター (TCR) やキメラ型抗原レセプター (chimeric antigen receptor: CAR) を導入した CTL による細胞移入療法⁴⁾が行われている。ことに CAR 遺伝子導入 CTL は良好な成果が報告されており、悪性黒色腫をはじめ、滑膜肉腫、神経細胞芽腫、大腸癌などに腫瘍縮小効果が得られている⁵⁾。

c. Th1 細胞の移入

1980 年代に種々のマウス担がんモデルにおいて、*in vivo* 抗腫瘍効果を得るには腫瘍局所に腫瘍特異的ヘルパー T 細胞を終結させることが必要であるという結果が数多く報告された。その後の免疫学の進歩によってヘルパー T 細胞機能は 2 種類のタイプ (Th1/Th2) のバランスによって制御され、がん拒絶には Th1 型を活性化することが効果的という報告が多く認められた。キラー T 細胞の分化/増殖にはヘルパー T 細胞 (ことに Th1) 由来のサイトカイン (IL-2, IFN- γ) が必須であることを考えれば当然の結論ともいえる。Zhang ら⁶⁾は腫瘍特異的 Th1 を

担がん生体内で誘導することによって Treg を抑制し、IL-17 産生型 CD8⁺T (Tc17) を抗腫瘍エフェクターに転換できることから、次世代の細胞移入療法として腫瘍特異的 Th1 細胞移入療法の重要性を提唱している。

3. がんペプチドワクチンによる治療

1991 年 Boon ら⁷⁾によって初めて悪性黒色腫におけるヒトがん抗原 (MAGE-1) が同定されたことを嚆矢としてその後、数多くのがん腫においてがん抗原が同定された。基本的には直接がん細胞を傷害する特異的キラー T 細胞 (CTL) の誘導を目指して HLA-class I 分子に結合する 9-10 個のペプチド (ショートペプチド) として同定され、多くのがん腫に対する臨床研究 (安全性、臨床効果) が検討されている。

1) ショートペプチド

著者らは進行・再発大腸癌を対象に東京大学医科学研究所の中村祐輔教授 (現シカゴ大学教授) らが同定した大腸癌に高発現性のペプチドを用いた治療を行ってきた。当初は 2 種類のペプチドワクチン + 経口抗がん剤 (UFT/UZEL) で第 I/II 研究を開始した。21 例の標準化学療法抵抗性の再発大腸癌に投与したが、RECIST 基準で縮小は認められず、ほとんどが安定 (SD) であった。興味深いのは CTL 誘導能との関連で 2 種のペプチドともに反応がみられた群 (8 例) が最も生存期間が長く (MST: 36.1 カ月)、ついでどちらか 1 種に反応のみられた群 (12 例) で 12.7 カ月、いずれにも反応がなかった群 (1 例) が 9.5 カ月であった⁸⁾。このように生存期間の観点から有望な結果が得られたものの、RECIST 基準での縮小例を得るには何らかの工夫が必要と考えられた。

2) ペプチドカクテル

一つの打開策は多種のペプチドをカクテルとして用いる方法である。事実、欧州では 13 種の大腸癌関連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。

著者らは前述の中村研で利用可能な大腸癌高発現のペプチド 5 種と腫瘍血管新生因子レセプ

ター2種(VEGF-R1, -R2)を用いる7種ペプチドカクテル+UFT/UZELの臨床試験を開始した。標準的化学療法(FOLFOX+BV, FOLFIRI+BVなど)に抵抗性あるいは有害事象にて継続困難となった30例が登録されたが、試験開始から数カ月経過した現在(2012年6月),既に腫瘍縮小(PR)が3例に,CEA低下が4例に認められており,今後の展開が大いに期待される。

3) ロングペプチド

強い免疫応答を得るにはCD8⁺CTL細胞反応のみでなく,CD4⁺ヘルパーT細胞反応を誘導することが重要という理論的根拠から,ショートペプチドよりもロングペプチド(28-35アミノ酸)を用いる臨床研究も数多く展開されている。Meliefら⁹⁾は20例の外陰部上皮内癌に対して,ヒトパピローマウイルス16(HPV16)由来のロングペプチドを用いて19例中15例に少なくとも12カ月以上継続する臨床効果が得られ,HPV16特異的T細胞応答の得られた群は無反応群に比べて完全寛解(CR)の得られる割合が高かったという。Nishimuraら¹⁰⁾はがん特異的ヘルパーT細胞,キラーT細胞の双方ともに誘導するためにsurvivin/MAGE-A4などのがん関連抗原のヘルパー,キラーエピトープを結合させた40-merアミノ酸のロングペプチド(H/K-HELP)を作製し,それらの発現が認められる各種の進行・再発がんに対する抗腫瘍効果を検討している。

4. 開発の現状と展望

抗腫瘍免疫機構の解明とともに,理論的根拠に基づいた腫瘍特異的な免疫治療薬が次々に開発されるようになった。ここまでそのコンセプトを中心に解説してきたが,この項では具体的

にペプチドワクチンを中心とした世界的な開発状況を紹介する(表1)。2年前の拙稿¹¹⁾と比較すれば進捗状況が明らかであり,sipuleucel-T(Provenge[®])に続く免疫製剤の医薬承認が大いに期待される。

おわりに

1991年Boonらが悪性黒色腫から初めてヒトがん拒絶抗原を報告して以来,多くのがん腫においてヒトがん抗原が同定され,がん免疫学が進歩を遂げて20年余りが経過し,2010年ついにProvenge[®]が治療ワクチンとして初めてFDAの認可を受けた。かつてKöhler, Milsteinがハイブリドーマのテクニックを1975年に樹立し,その手法により免疫機構の解明が進むとともにがん治療薬剤としてヒトモノクローナル抗体(trastuzumab:ハーセプチン[®])が乳癌治療薬剤として抗体で初めてFDAの認可を受けたのは1998年であった。実に23年を要したが,その後は抗VEGF抗体(bevacizumab:アバスタチン[®]),抗EGFR抗体(cetuximab:アービタックス[®], panitumumab:ベクティビックス[®]),抗CTLA-4抗体(ipilimumab),抗PD-1抗体と次々にモノクローナル抗体が臨床の場に登場し,いまやがん治療に重要な地位を確立しつつあるのはご存じのとおりである。新しい手法が発見され,基礎免疫学が進歩し,そしてその発見が治療薬として臨床の場に還元されるのにどうしても四半世紀が必要なかもしれない(久留米大学,伊東恭悟教授談)。そう考えれば細胞療法を含めた新しいがんワクチンが近いうちに臨床の場に次々と登場するという予感が沸々と湧き上がるのを禁じ得ない。その予感が実感となる日を楽しみに攔筆する。

表1 最新のがんワクチン開発状況

開発品	開発会社	適応症	開発状況	国名	概要
A-3243	オンコセラピー・サイエンス	口腔癌	Phase II	日本	TTKプロテインキナーゼ由来HLA-A*2402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。がん細胞特異的に攻撃し、排除する。
		食道癌, 肺癌	前臨床	日本	
AE-37	Antigen Express	乳癌	Phase II	ギリシャ	HER2/neuフラグメントとMHCクラスII関連不変鎖(Iiタンパク)を結合させたハイブリッドペプチドよりなる第二世代ペプチドワクチン。HER2/neuを高頻度で発現する乳癌, 前立腺癌, 卵巣癌などを適応として開発中。
			Phase II	USA	
		前立腺癌	Phase I	ギリシャ	
		卵巣癌	臨床準備中	USA	
AVX-701	AlphaVax	結腸癌	Phase II	USA	Alphavaccine Platform Systemにより開発された腫瘍関連抗原 carcinoembryonic antigen(CEA(6D))を発現するウイルス様レプリコン粒子のワクチン。CEAのHLA-A2拘束性エピトープであるCap-1は細胞傷害性Tリンパ球(CTL)を誘導するが、ヘテロクリティック変異を有するCap-1のペプチドアナログCap-1(6D)は変異をもたないCap-1に比してCTL感作を100-1,000倍に増強させる。
C-7457	オンコセラピー・サイエンス	口腔癌	Phase II	日本	up-regulated lung cancer 10(URLC10)由来HLA-A*2402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。がん細胞特異的に攻撃し排除する。
		食道癌, 肺癌	前臨床	日本	
DCVax-Brain	Northwest Bio-therapeutics	膠芽腫	Phase III	USA	樹状細胞(DC)を患者の脳腫瘍に由来するペプチドで感作させたDC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、アメリカでは、2002年11月に原発性悪性脳腫瘍に適応としてオーファンドラッグに指定された。
DCVax-Prostate	Northwest Bio-therapeutics	前立腺癌	Phase III	USA	患者由来の樹状細胞(DC)を750分子のアミノ酸からなるPSMA(前立腺特異的膜抗原)で感作させたDCワクチン。PSMA特異的細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導し、前立腺癌細胞に対して抗腫瘍効果を示す。
DPX-survivac	Immunovaccine	卵巣癌	Phase II	カナダ	抗アポトーシスタンパク survivinを発現する腫瘍に対するマルチエピトープがんワクチン。
			Phase II	USA	
		固形癌	Phase I	スイス	
E75 vaccine	Galena Biopharma	乳癌	Phase III	USA	HER2由来ペプチドE75とGM-CSFよりなるがんワクチン。HER2/neuを発現している乳癌および前立腺癌を適応として開発中。また、膀胱癌, 卵巣癌および非小細胞肺癌の適応も検討されている。更に、乳癌ではHerceptin®との併用投与についても開発が進行中。
		前立腺癌	Phase II	USA	
		卵巣癌	Phase I	USA	
		膀胱癌	Phase I	USA	

EGF vaccine	Center of Molecular Immunology Amgen	非小細胞肺癌	Phase II	キューバ	上皮増殖因子EGFを抗原とするがんワクチンで、EGFに基づくペプチドとキヤリアタンパクP64kを結合させた融合タンパクからなる。本ワクチン投与により、生体内に誘導されたEGF抗体がEGFと受容体の結合を阻害する。
			Phase II	USA	
elpamotide	オンコセラピー・サイエンス	進行性膀胱癌	Phase III	日本	血管内皮細胞増殖因子受容体VEGFR-2を標的とした血管新生阻害剤。KDR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*2402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。 膀胱癌に対するPh2/3試験(PEGASUS-PC Study)において、elpamotideとゲムシタピンの併用投与群は、ゲムシタピンの単独投与群(対照群)に比べ、患者生存期間を延長することが統計学的に認められなかった。
		胆道癌	Phase II	日本	
		結腸直腸癌	Phase I	日本	
emepepimut-S	メルクセローノ 小野薬品工業 Merck KGaA	非小細胞肺癌	Phase III	USA	ヒトがん関連抗原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キメラウイルスパーティクル(CVP)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ワクチン。
			Phase II	カナダ	
			Phase II	イギリス	
		Phase II	日本		
		乳癌	Phase III(中止)	オーストラリア	
			Phase III(中止)	EU	
		前立腺癌	Phase III(中止)	USA	
			Phase II(中止)	カナダ	
		多発性骨髄腫	Phase II(中止)	USA	
			Phase II	ドイツ	
		臨床	USA		
GL-0810	Gliknik	頭頸部癌	Phase I	USA	ヒトパピローマウイルスHPV-16に対するペプチドワクチン。CD4、CD8および標的がんエピトープに対する抗体免疫反応を増強する。
GL-0817	Gliknik	頭頸部癌	Phase II	USA	MAGE-A3に対するペプチドワクチン。CD4、CD8および標的がんエピトープに対する抗体免疫反応を増強する。
		多発性骨髄腫	Phase II	USA	
HER2/neu vaccine	Corixa GlaxoSmithKline	乳癌	Phase I	EU	HER2/neuペプチドにCorixa社のMPL [®] および他のアジュバントを含むGlaxoSmithKline Biologicals社のアジュバントシステムを組み合わせたがんワクチン。HER2/neu抗原に対する抗体および細胞傷害性T細胞の反応を誘導する。
			Phase I	USA	
		卵巣癌	Phase I	USA	

(表1つづく)

(表1つづき)

開発品	開発会社	適応症	開発状況	国名	概要
ICT-107	ImmunoCellular Therapeutics	膠芽腫	Phase II	USA	樹状細胞ワクチン療法。腫瘍関連抗原(TAA)で感作した樹状細胞を患者に移入することで免疫反応を誘導する。TAA エピトープには HER2, TRP-2, gp100, Mage-1, IL-13R α 2, AIM-2 など複数のグリオーマに発現する TAA が用いられている。
IMA-901	immatics biotechnologies	腎細胞癌	Phase III Sutent 併用	EU	10種類の腎細胞癌関連ペプチド抗原 TUMAPs (tumor-associated peptides) からなるがんワクチン。進行性腎細胞癌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。EU では、2007年2月に腎細胞癌の適応でオーファンドラッグに指定された。
			Phase II	スイス	
IMA-910	immatics biotechnologies	結腸直腸癌	Phase II	ヨーロッパ	13種類の結腸直腸癌関連完全合成ペプチド抗原 TUMAPs (tumor-associated peptides) からなるがんワクチン。
IMA-950	immatics biotechnologies Cancer Research Technology	膠芽腫	Phase I	イギリス	膠芽腫関連ペプチド抗原 TUMAPs (tumor-associated peptides) からなるがんワクチン。
			前臨床	ドイツ	
MDX-1379	Medarex Bristol-Myers Squibb	メラノーマ	Phase III	カナダ	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。転移性メラノーマには ipilimumab との併用が検討されている。
			Phase III	ヨーロッパ	
			Phase III	USA	
MKC-1106-MT	MannKind	メラノーマ	Phase II	USA	3つのコンポーネント(1つのメラノーマ関連遺伝子組換えプラスミドと2つの合成ペプチド(Melan A/MART-1 26-35 および Tyrosinase 369-377))からなるプライム・ブースト免疫療法。プラスミド(プライム)投与では抗原提示細胞がプラスミドを取り込み、エンコードされたペプチドを発現し、セントラルメモリーT細胞に標的とするエピトープを表示し、T細胞の感作が行われる。
NY-ESO-1-based vaccine	Therion Biologics	癌	Phase I	EU	腫瘍関連抗原 NY-ESO-1 とポックスウイルスベクターを用いた2コンポーネントワクチン。NY-ESO-1 は cancer-testis (CT) 抗原の一つで、正常組織では精巣のみと、メラノーマ、乳癌、膀胱癌、肉腫などで発現が認められている。
OCV-101	オンコセラピー・サイエンス 大塚製薬	進行性膀胱癌	Phase II	日本	新生血管阻害作用を有するペプチドワクチン。

OCV-105	オンコセラピー・サイエンス 大塚製薬	膵癌	Phase I	日本	オンコアンチゲン由来のがん治療用ペプチドワクチン。
OCV-C01	オンコセラピー・サイエンス 大塚製薬	膵癌	Phase III	日本	正常細胞にはほとんど発現せず膵癌細胞に高頻度に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。
ONT-10	Oncothyreon ImmunoVaccine	固形癌	Phase I	USA	MUC-1をベースとした第3世代のリボソームがんワクチン。様々な腫瘍で高発現しているムチンタンパクの糖とペプチドに由来する複数の短いセグメントを化学的に合成。腺癌に発現する腫瘍関連の多くの標的エピトープに対し免疫反応を誘導するようにデザインされている。
OTSGC-A24	オンコセラピー・サイエンス	胃癌	Phase II	シンガポール	胃癌に高頻度に発現し、重要な正常臓器には発現していない特異的腫瘍抗原および血管内皮細胞増殖因子受容体VEGFR-1由来HLA-A24拘束性エピトープペプチドを含む5種類のペプチドを用いたカクテルワクチン。
PEV6	Pevion Biotech BioLife Science Forschungs- und Entwicklungsges	乳癌	Phase I	EU	HER2/neuがんタンパク由来の抗原を用いた3価ワクチン。
prostate cancer vaccine (Pepscan)	Pepscan Therapeutics	前立腺癌	Phase II	オランダ	TDK技術をベースとした性腺刺激ホルモン放出ホルモンGnRHに対する合成ペプチド抗原。
S-288310	塩野義製薬	膀胱癌	Phase II	日本	HLA-A*24:02拘束性の複数のペプチドより構成されるワクチン。がん細胞選択的に高発現し、がん細胞増殖にかかわるタンパク由来のペプチドが用いられている。
S-488210	塩野義製薬	頭頸部癌	Phase II	シンガポール	
S-488410	塩野義製薬	食道癌	Phase II	EU	がん関連遺伝子に由来する治療用ペプチドワクチン。
SL-701	Stemline Therapeutics	グリオーマ	Phase II	日本	LY6Kなど3種類のタンパクを標的としたHLA-A*24:02拘束性の複数のペプチドより構成されるワクチン。がん細胞選択的に高発現し、がん細胞増殖にかかわるタンパク由来のペプチドが用いられている。
SL-701	Stemline Therapeutics	グリオーマ	Phase II	USA	グリオーマ関連抗原(GAA)エピトープに関与する合成ペプチドを負荷した α 樹状細胞1型(α DC1)をベースとしたがんワクチンで、がん幹細胞を標的としている。

(表1つづく)

(表1つづき)

開発品	開発会社	適応症	開発状況	国名	概要
tertomotide	GemVax	膵癌	Phase III	オーストラリア	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。
			Phase III	EU	
			Phase III	USA	
		非小細胞肺癌, メラノーマ	Phase II	ノルウェー	
			肝臓	Phase II	
TG-4010	Transgene	非小細胞肺癌	Phase III	ドイツ	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(乳癌, 前立腺癌, 膵癌, 卵巣癌の >90% に過剰発現) と IL-2 遺伝子を導入する遺伝子治療によるワクチン。
			Phase III	フランス	
			Phase III	ハンガリー	
			Phase III	ポーランド	
			Phase II	ベルギー	
			Phase II	スイス	
		腎細胞癌	Phase II(中断)	ベルギー	
			Phase II(中断)	フランス	
			前立腺癌	Phase II(中断)	
Theratope STn-KLH	Oncothyreon	乳癌	Phase III	オーストラリア	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(キーホールリンペットヘモシアニン: KLH) と結合したワクチン。乳癌, 結腸直腸癌, 卵巣癌を適応として開発中。
			Phase III	ベルギー	
			Phase III	カナダ	
			Phase III	ドイツ	
			Phase III	スペイン	
			Phase III	フランス	
			Phase III	イギリス	
			Phase III	USA	
		結腸直腸癌, 卵巣癌	Phase II	カナダ	
			Phase II	USA	

vitespen	Agenus Sigma-Tau	腎細胞癌	発売済	ロシア	患者由来の腫瘍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。
			Phase III	USA	
			申請後中断	EU	
		メラノーマ	Phase III	オーストラリア	
			Phase III	EU	
			Phase III	USA	
		非ホジキンリンパ腫, 膀胱癌, 肉腫	Phase II	USA	
		非小細胞肺癌	Phase II	イギリス	
		膠芽腫	Phase II	USA	
		HSV-2 感染症	前臨床	USA	
胃癌	Phase II	ドイツ			
	Phase II	USA			
結腸直腸癌	Phase II	イタリア			
	Phase II	USA			
Vx-001	Vaxon Biotech	非小細胞肺癌	Phase II	フランス	潜在性ペプチドである ARG-Vx-001 (hTERT572) およびその変異体 TYR-Vx-001 (hTERT572Y) を個々に用いたワクチン。HLA-A0201 拘束性の細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、TERT (テロメラーゼ逆転写酵素) を高発現するがんに対して特異的に抗腫瘍活性を発揮する。
		肝細胞癌	臨床準備中	フランス	
		乳癌	臨床準備中	フランス	
		膠芽腫	臨床準備中	フランス	
WT-2725	中外製薬 大日本住友製薬	固形癌	Phase I	USA	WT1 (Wilms' tumor gene 1) 由来のがんペプチドワクチン。WT1 特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導し、WT1 タンパク発現腫瘍細胞を破壊する。大阪大学における WT1 に関する基礎的、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。
		血液腫瘍	前臨床	USA	
WT-4869	中外製薬 大日本住友製薬	骨髄異形成症候群	Phase II	日本	白血病や固形癌に高発現する 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。
		固形癌	Phase I	日本	

■ 文 献

- 1) 奥野清隆：ゲノム解析による腫瘍抗原の同定. 腫瘍内科 **8**: 405-408, 2011.
- 2) Rosenberg SA, et al: Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* **85**: 622-632, 1993.
- 3) Kantoff PW, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* **363**: 411-422, 2010.
- 4) Park TS, Rosenberg SA: Treating cancer with genetically engineered T cells. *Trends Biotechnol* **29**: 550-557, 2011.
- 5) Robbins PF, et al: Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol* **29**: 917-924, 2011.
- 6) Zhang Y, et al: Th1 cell adjuvant therapy combined with tumor vaccination: a novel strategy for promoting CTL responses while avoiding the accumulation of Tregs. *Int Immunol* **19**: 151-161, 2007.
- 7) van der Bruggen, et al: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254**: 1643-1647, 1991.
- 8) Okuno K, et al: Phase I clinical trial of a novel peptide vaccine in combination with UFT/LV for metastatic colorectal cancer. *Exp Ther Med* **2**: 73-79, 2011.
- 9) Kenter GG, et al: Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* **361**: 1838-1847, 2009.
- 10) Takahashi N, et al: First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci* **103**: 150-153, 2012.
- 11) 奥野清隆：海外で臨床試験の進んでいるペプチドワクチン療法. *Mebio* **27**: 43-48, 2010.

大腸癌肝転移に対する腫瘍免疫療法

Immunotherapy for colorectal liver metastases

奥野 清隆* 中居 卓也** 北口 博士***
 Kiyotaka Okuno Takuya Nakai Hiroshi Kitaguchi
 山崎 満夫*4 杉浦 史哲*** 井上 啓介***
 Mitsuo Yamasaki Fumiaki Sugiura Keisuke Inoue

●要旨●腫瘍免疫療法はヒトがんで特異的抗原が同定されたことから急速に臨床応用が試みられ、2010年には前立腺癌に対するワクチンが初めてFDAに認可された。しかし、大腸癌肝転移治療の主体は肝切除であり、免疫化学療法は切除不能肝転移をいかに切除可能に転換させるか、それもFOLFOXに代表される全身化学療法が奏効率を上げている現在、それを凌駕するものでなければならない。われわれはIL-2やPeg-IFNを用いる免疫化学肝動注を提唱し、高い奏効率とともに肝障害度が少ないことから本法の有用性を報告してきた。さらに全身的な免疫療法として多臓器転移を有する肝転移で標準的全身化学療法に抵抗性、あるいは不耐性となった場合の大腸癌ペプチドワクチン療法の現状について解説した。

● key words : 切除不能肝転移, 免疫化学肝動注, がんペプチドワクチン療法

はじめに

大腸癌肝転移の治療原則は肝切除であり、これまでの報告では肝切除によって20~50%の5年生存率が得られている¹⁾。しかし現実的には切除可能な肝転移は全体の10~20%に過ぎず、大半は両葉多発の切除不能肝転移例や、多臓器転移併存(主に肺転移)例である。したがって治療戦略として切除不能例をいかに切除可能に転換させるか、そのためにどのような治療アームを導入するかが肝転移の治療成績向上の鍵となる。

われわれはこれまで肝の免疫臓器としての特性(図1)、すなわち類洞内にNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ 型T細胞など系統発生的に古くから存在する非特異的エフェクター細胞と胸腺由来の $\alpha\beta$ 型T細胞をあわせもつことに基づいて、これらを活性化して転移巣を縮小させ、手術可能に転換(conversion)させる治療法(とくに免疫化学肝動注)を模索してきた^{2)~4)}。

大腸癌肝転移に対するわれわれの治療アルゴリズムを示したうえで、それぞれの治療法を解説し、さらに

がんペプチドワクチン療法の現状と展望について述べる。

われわれの肝転移治療アルゴリズム(図2)

肝切除によって20~50%の5年生存が得られることから、大腸癌において肝は第一次転移臓器であり、そこから肺、脳など全身的な転移が拡大するという考え方(step-wise theory)⁵⁾が提唱されている。したがって治療戦略としてまず転移臓器が肝のみであるか、すでに多臓器に及んでいるか、肝のみの場合はその転移個数、占居部位を正確に把握することが重要であり、造影CT検査、MRI検査、PET/CT検査を駆使して正確に診断することから始まる。肝転移のみで切除可能な場合は肝切除を選択する。径2cm以下の病巣にはラジオ波凝固の併用も可とする。切除不能の場合は肝転移巣の縮小を図り、治癒的肝切除の可能性を追求する。具体的には肝動注療法であり、一般的にはWHF(weekly high-dose 5-FU:週1回5-FU 1,000mg/m²を5時間かけて肝動注)が用いられるが、われわれはインターロイキン2(IL-2)やペグ化インターフェロン(Peg-IFN)による免疫化学肝動注を提唱する(詳細は後述)。肺転移などの多臓器転移が確認されれば全身化学療法(FOLFOX, FOLFIRI

* 近畿大学医学部外科主任教授 ** 同准教授
 *** 同教室 *4 同講師

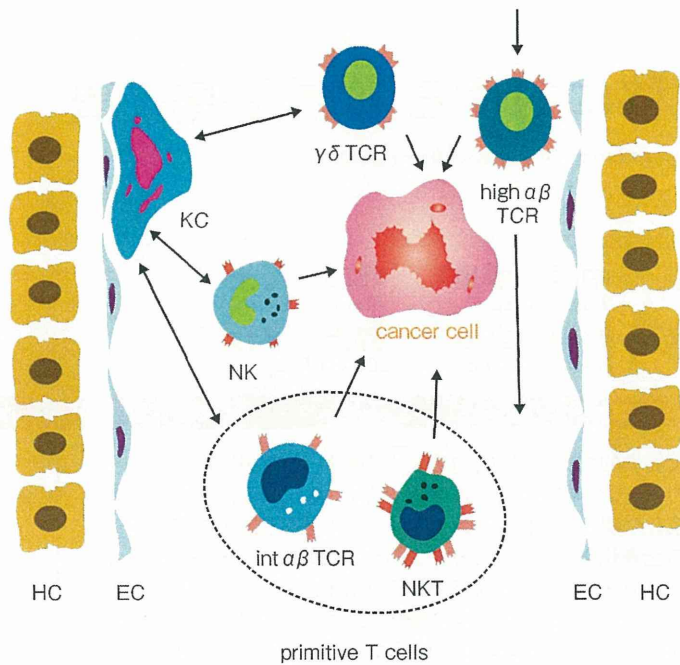


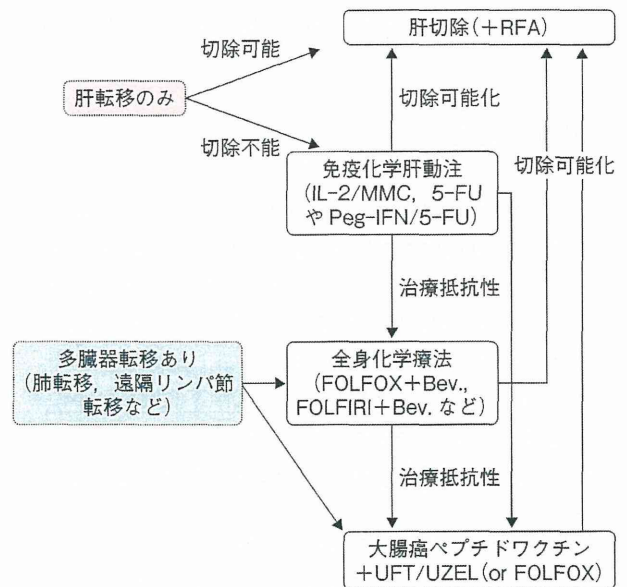
図1 肝類洞内免疫機構

肝類洞内には網内系の70%を占めるマクローファージ (Kupffer 細胞) や系統発生学的に原始的な T 細胞群 (primitive T cells), すなわち細胞質に小顆粒 (pit) を含むために pit 細胞と命名されていた肝類洞固有の natural killer (NK) 細胞, T 細胞と NK 細胞双方の特徴をあわせもつ NKT 細胞, T 細胞レセプターが $\gamma\delta$ 型の T 細胞などが豊富に存在する。さらに胸腺由来の $\alpha\beta$ 型レセプターをもつ成熟 $CD4^+$, $CD8^+$ T 細胞も類洞内に流入して二重の免疫機構を構築し, 門脈由来の癌細胞の着床, 増殖 (肝転移) に対処するものと考えられる。なお図を簡略化するため, サイトカインカスケードは省略した

EC: 内皮細胞, HC: 肝実質細胞, KC: Kupffer 細胞

図2 われわれの肝転移治療アルゴリズム

肝転移のみで, それが切除可能なら肝切除, 場合によってはラジオ波凝固療法 (RFA) を併用する。切除不能なら免疫化学肝動注 (IL-2・MMC, 5-FU や Peg-IFN/5-FU) を行い, 奏効程度に応じて次の治療に移行する。多臓器転移のある場合は全身化学療法を原則とするが, それに抵抗性となった場合, あるいは有害事象のため継続困難となった場合はがんペプチドワクチン+化学療法を実施している (本文参照)



+分子標的治療薬) を選択する。肝転移集縮小には FOLFOX が優れており, 奏効率が48~72%, 肝切除可能化は16~28%と報告されている⁶⁾。全身化学療法に抵抗性となった場合, あるいは有害事象のため継続が困難な場合は大腸癌ペプチドワクチン+UFT/UZEL による全身免疫化学療法を選択している。

1. 免疫化学肝動注療法

一般的に肝血流は80%程度が門脈, 20%程度が肝動脈由来であるが肝転移集は100%肝動脈由来であることから肝動脈にカテーテルを挿入し, ここから高濃度の化学療法薬を投与する肝動注療法が考案された。薬剤による効果的な転移集の縮小が期待できるとともにその薬剤は肝で代謝されるため肝抽出率の高い化学

表1 切除不能肝転移に対する免疫化学療法 (IL-2・MF) と化学療法 (MF) の多施設共同無作為化比較試験：奏効率 (CR+PR) の比較

総合効果 (奏効度) に基づく奏効率の群間比較：FAS						
治療群	評価例数	奏効例数	奏効率	95%信頼区間		検定
				下限	上限	
MF 群	61	25	41.0%	28.6	54.3	p=0.0010
IL-2・MF 群	58	41	70.7%	57.3	81.9	

検定：分割表タイプの直接確率計算法

総合効果 (奏効度) の分布：FAS							
治療群	評価例数	奏効度 (下段：構成率%)					
		CR	PR	MR	NC	PD	判定不能
MF 群	61	0	25	9	15	7	5
		0.0	41.0	14.8	24.6	11.5	8.2
IL-2・MF 群	58	1	40	4	10	3	0
		1.7	69.0	6.9	17.2	5.2	0.0

判定不能症例の理由：

有害事象あるいは副作用のため早期に中止された症例 (4例)

併用薬違反により早期に中止された症例 (1例)

IL-2・MF 群の奏効率は70.7%, MF 群は41.0%であり, それまでのパイロット試験の再現性が得られた

FAS : full analysis set

療法薬を使えば全身の有害事象を軽減できる。5-FUはこの観点から優れた薬剤であり, 肝動注に頻用される。米国ではさらに肝抽出率の高いFU DRが使用されるが, 重篤な胆管障害を引き起こしやすく (硬化性胆管炎), わが国では使用が許可されていない。わが国では Arai ら⁷⁾の提唱する WHF がよく行われ, 多施設共同試験では奏効率52%, 平均生存期間16.3か月であった。われわれは肝類洞リンパ球の免疫機能に注目し, T 細胞増殖因子である IL-2 併用による免疫化学肝動注を施行し, 全国15施設による多施設共同試験 (第II相) 119例では肝転移巣への高い奏効率 (免疫化学肝動注70.7% vs. 化学肝動注41.0%) が示され (表1), 肝局所の制御能も良好であった (図3)^{2)~4)}。しかし IL-2 が大腸癌に対する保険適応がなく, 高価であることから比較的安価で, IL-2 と作用機序の重複性 (redundancy) があり, かつ作用時間の長い Peg-IFN と 5-FU を用いる肝動注 (Peg-IFN/5-FU 肝動注) を考案した。倫理委員会の承認を得て, パイロット研究として20例に行ったところ, 奏効率 (PR) は55%であった (表2)。これらのなかには FOLFOX をはじめとする全身化学療法に抵抗性となった症例が含まれており, 前治療のない肝転移例12例に限れば

肝縮小 (PR) は67%に得られ, 肝切除移行率も高かった (50%)。さらに肝切除施行例では全生存期間の中央値 (MST) は49.1か月で, 切除不能のまま推移した群 (MST : 26.9か月) と比較して有意に生存期間の延長が認められた (p=0.0031) (図4)。

2. 肝切除導入率と肝障害からみた免疫化学肝動注の利点：5-FU 肝動注 (WHF), 全身化学療法 (FOLF-OX) との比較

一般的に行われる全身化学療法 (FOLFOX, FOLFIRI) のうち, 肝転移巣の縮小には FOLFOX が優れており, 奏効率は48~72%, 切除不能肝転移から肝切除への導入率 (conversion rate) は16~28%と報告されている。しかし, 化学療法後の類洞拡張 (うっ血による blue liver) や脂肪肝 (yellow liver), 脂肪性肝炎 (chemotherapy-associated steato-hepatitis ; CASH) などの肝障害が肝切除の際の問題となっている⁸⁾。一方, 荒井らによると本邦の肝動注で一般的な WHF の奏効率は49~83%, 肝切除への導入率は明確にはされていないが, 「肝動注化学療法で肝動脈の障害が生じる可能性が高いことを考慮すれば肝切除の障害を減じる点からも肝動注化学療法は推奨され

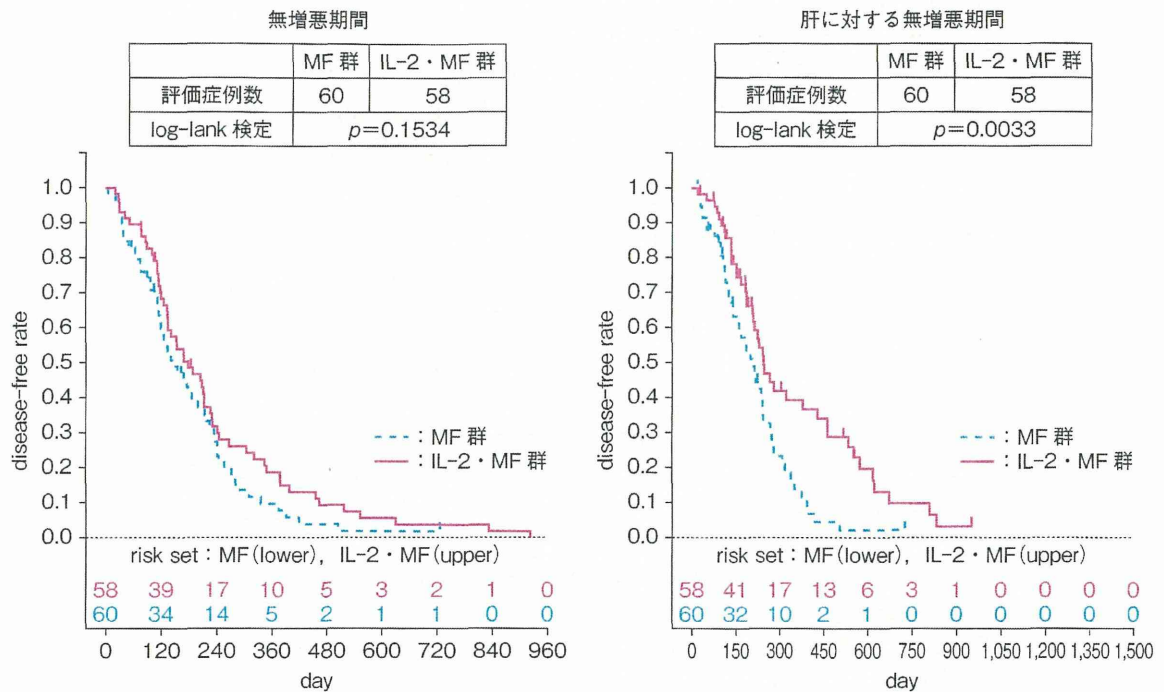


図3 切除不能肝転移に対する免疫化学療法 (IL-2・MF) と化学療法 (MF) の無作為化比較試験：無増悪期間, 肝に対する無増悪期間の比較

肝に対する無増悪期間は有意に IL-2・MF 群が優れていたが他病変出現 (肺転移など) を含めると有意差には至らなかった。すなわち肝動注はあくまでも肝局所制御のみの効果であり, 他病変制御には全身療法の併用が必要であることが示唆された

ない」と述べている⁶⁾。つまり 5-FU の高用量を肝動注すれば同様に肝障害が起り, 肝切除の障害となると警鐘を与えている。

われわれの免疫化学肝動注は IL-2 にせよ IFN にせよ, 肝実質や肝動脈に与える障害は少なく, 安全な肝切除が可能である。blue liver, yellow liver が問題となる全身化学療法や肝動脈障害が懸念される WHF 肝動注とは明らかに異なり, 肝切除を前提とする肝動注では免疫療法を加える肝動注療法は新たなニーズがあると考えられ, 現在は多施設共同ランダム化試験を計画中である。

大腸癌ペプチドワクチン療法

ここからはがんペプチドワクチン療法を述べるが肝転移を特段に対象としたわけではなく, 肺転移などを含む多臓器転移があり, かつ標準的的化学療法に抵抗性となった状態の患者を対象としている。したがって肝転移に特化した免疫療法ではないことをまずお断わりしておく。

1991年 Boon らによって初めてヒトメラノーマにおける腫瘍抗原 (MAGE-1) が同定された⁹⁾が, その後同じ手法を用いて次々と新規癌抗原が多種類の癌腫に対して同定された。大腸癌もその例外ではなく, 多くの大腸癌関連抗原が同定され, それら由来のがんペプチドワクチンの安全性, 臨床効果が欧米をはじめわが国でも盛んに検討されている。

1. テーラーメイド型ワクチン

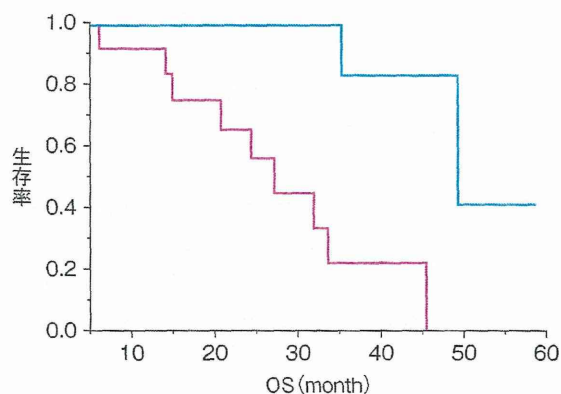
伊東恭悟教授 (久留米大学免疫学) は Boon らと同じ cDNA 発現クローニング法を用いて (メラノーマではなく) 本邦に患者の多い腺癌や扁平上皮癌に発現するがん関連抗原を数多く同定した。それらから本邦に多い HLA タイプである HLA-A24 (日本人の約 60%が該当) や HLA-A02 (同じく約 20%) に結合し, キラー T 細胞を誘導できるペプチド (9-mer) を同定し, それらの臨床効果を検証しようと試みた。多くの進行・再発癌に投与したがペプチド特異的な T 細胞反応がみられても多くは癌の進行を抑えられず, 臨床効果としては乏しいものであった。そこであらかじ

表2 切除不能肝転移に対する Peg-IFN/5-FU 肝動注療法

症例	クール	治療前/後 CEA 値	縮小率 (%)	RECIST	前治療	肝切除
1	6	1346/5.7	41	PR	—	+
2	3	35.7/12.4	-0.8	SD	—	
3	3	170.9/2.4	53.8	PR	—	+
4	3	43.2/63.5	7.2	SD	OK-432, 5-FU	
5	4	14.1/4.8	36.1	PR	OK-432, MMC, 5-FU	
6	6	17.0/1.2	55.4	PR	—	+
7	6	429.1/120.1	15.6	SD	FOLFOX	
8	3	3.4/3.2	31	PR	—	+
9	3	418.8/451.5	-17.6	SD	FOLFOX, FOLFIRI	
10	6	1070/57.2	51.7	PR	—	
11	3	983.2/144.5	19.7	SD	—	
12	3	65.4/6.9	33.2	PR	—	+
13	5	2175/55.6	36.3	PR	—	
14	4	48.4/5.0	38.1	PR	FOLFOX	+
15	3	100.3/85.2	14.8	SD	FOLFOX, FOLFIRI	+
16	11	48.4/2.4	35.2	PR	FOLFOX, FOLFIRI+Bev	
17	3	10.9/0.7	33.1	PR	—	+
18	3	23.7/7.1	13.5	SD	—	
19	4	61.7/164.8	-5.0	SD	FOLFOX, FOLFIRI+Bev	
20	2	54.3/—	-8.0	PD (副腎転移)	—	

肝動注が奏効して肝切除が施行できた症例をハイライトで示す。#20は開始2クールで副腎転移が発見されたため、その時点で中止し、全身化学療法に移行した

め、患者末梢血リンパ球を採取し、彼らが有する40種類程度のがんペプチドの免疫応答性をスクリーニングして応答性の高い3~4種を選定して患者に投与する個別化ワクチン (personalized vaccination)¹⁰を考案した。患者の免疫能に合わせたワクチン療法であるためテーラーメイド型ワクチンとも呼ばれる。こうすればただちに強い免疫応答が得られ、従来型ワクチンでの免疫誘導にかかるタイムラグがなくなる利点がある。さらに彼らは臨床効果増強のために化学療法との併用も検討した。一般的に化学療法は免疫反応を抑制すると考えられ、事実、多くの化学療法薬は骨髄抑制作用を有し、顆粒球減少、リンパ球減少をきたしやすいが、用法、用量によってはこのような有害事象がみられないことがある。さらに化学療法薬の併用によって、①癌患者の担癌量が減少する、②キラーT細胞の death signal に対する腫瘍抵抗性を低下させる (がん細胞が殺されやすくなる)、③担癌状態で出現する制御性T細胞 (Treg) を減少させる、という相乗的



肝切除あり(—) MST: 49.1 カ月
なし(—) 26.9 カ月 log-rank p=0.0031

図4 肝切除の有無による全生存期間の比較
転移巣の縮小が得られ、肝切除が施行された8例と肝切除が施行できなかった12例の全生存期間 (OS) を示す

な効果も報告¹¹⁾されている。したがって組み合わせる化学療法薬の種類、投与法を慎重に検討すれば化学療法併用は臨床効果の増強を期待できる。このような見地からわれわれは伊東教授らと共同研究で、手術不能、化学療法抵抗性の進行・再発大腸癌患者に対するUFT/LV (UZEL[®]) 経口抗がん剤とテラーメイド型がんワクチン療法を検討した。UFT/LVは静注5-FU/LVとの同等性が証明され、『大腸癌治療ガイドライン』でも大腸癌の標準的化学療法の1つと認められているが、顆粒球減少、リンパ球減少の有害事象は少なく免疫療法との併用に適していると判断したからである。登録された14例のうち臨床効果の評価が行えた13例では6例がSD(うち3例がMR)、7例がPDで、無増悪期間(progression-free survival; PFS)は10.7週(範囲:5.0~51週)であったが、3年以上の長期生存がみられ、興味あることにペプチドワクチン投与による抗原特異的T細胞反応やIgG反応の強い患者に長期生存期間が認められた¹²⁾。

2. 大腸癌高発現型ペプチドワクチン

中村祐輔教授(元東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、現シカゴ大学医学部教授、個別化医療センター副センター長)らはcDNAマイクロアレイの手法を用いて網羅的遺伝子解析を行い、癌腫に特異的に高発現し、さらに細胞増殖に重要な役割を果たしていると考えられる遺伝子を多数同定した。それらからキラーT細胞(CTL)の標的となるようなHLAクラスI、これも前項で述べたように日本人に多く存在するHLA-A2402に結合し得るペプチドを探索し、新規がん抗原(オンコアンチゲン)を同定した。大腸癌を例にあげればRNF43(Ring finger protein 43)¹³⁾、TOMM34(34 kDa-translocase of the outer mitochondrial membrane)¹⁴⁾などであり、彼らの解析では大腸癌サンプルならびに大腸癌細胞株の約80~90%に発現がみられるが正常組織は精巣を除いてほとんど発現がないことが確認された。これらはがん免疫療法の理想的な抗原であり、誘導されたCTLは大腸癌細胞を特異的に傷害するが正常組織は傷害しない(精巣では抗原は発現するがクラスI抗原の発現がないためCTLの攻撃は免れる)。

われわれは彼らとの共同研究で標準療法抵抗性となった進行・再発大腸癌のうちHLA-A24陽性患者を対象にRNF43、TOMM34の2種類のペプチドと経口抗がん剤UFT/LVを併用するがんペプチド免疫

化学療法を行った。施行された21例のうち、プロトコルの規定投与に達しなかった2例を除くとSD16例、PD3例であり、PFSの中央値は7.2カ月、全生存期間(overall survival; OS)の中央値は24.4カ月という結果であった。第I相のシングルアームであるため、評価は難しいがほとんどが通常の化学療法(一次、二次)に抵抗性となった対象症例であることを考えれば、大規模な化学療法比較試験であるE3200試験¹⁵⁾のPFS中央値(FOLFOX4:4.5カ月 vs. FOLFOX4+bevacizumab:7.5カ月)、OS中央値(FOLFOX4:10.8カ月 vs. FOLFOX4+bevacizumab:13.0カ月)と比較して遜色のない成績と考えられる。さらに興味深いのはこの21例のうち、RNF43、TOMM34のCTL誘導能との関連であった。すなわちいずれの抗原に対してもCTLが誘導された群ではそうでなかった群に比べて生存期間が延長する傾向があり、とくに双方にCTLが誘導された群はどちらか一方に誘導された群、あるいはまったくCTLが誘導されなかった群と比較して有意に生存期間が延長していた¹⁶⁾(図5)。双方にCTLが誘導された群の平均生存期間は3年(36.1カ月)に達しており、今後さらに大規模な試験で検証する価値があると考えられた。われわれの施設では2種類の大腸癌関連ペプチドワクチンを用いたが、裕ら(山口大学)は同様に進行再発大腸癌患者に上記のRNF43、TOMM34に加えてKOC1、さらに腫瘍新生血管を傷害するために血管内皮細胞受容体(VEGFR1、VEGFR2)ペプチドを加えた5種類のペプチドカクテルとFOLFOXを併用する免疫化学療法を行ったところ、17例に対してPR10例、SD7例、PDは0例という成績であったという(personal communication)。

3. がんペプチドワクチン療法の展望

1) 多種ペプチドによるカクテルワクチンの試み

進行・再発大腸癌の治療において2種類のペプチドワクチンでは効果が限られるとすれば当然、より多くの組合せ(ペプチドカクテル)による効果が期待される。われわれはこれまで用いてきたRNF43、TOMM34の2種に加えて、新たに中村祐輔研究室で開発された新規大腸癌ペプチド(FOXMI1、MELK、HJURP)3種とさらに血管内皮細胞受容体(VEGFR1、VEGFR2)ペプチド2種を組み合わせた7種類のカクテルペプチドによるワクチン治療を開始した。UFT/LV併用でこれまでに30例が登録され、治療を開