

transplant patients with chronic hepatitis C. The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST), Kyoto, Sep, 2013

- 29)武富紹信：肝臓外科専門医からみた大腸癌肝転移に対する治療戦略 第14回 西さっぽろ癌談話会 札幌 2013年9月
- 30)武富紹信：Stage IV大腸癌の根治を目指して 第1回 道東外科集談会 釧路 2013年10月19日、
- 31)Yamashita H, Toyama T, Yoshimoto N, Endo Y, Takahashi S: MicroRNAs associated with characteristics of estrogen receptor-positive breast cancer. 第72回 日本癌学会学術総会 横浜 2013年10月
- 32)山下啓子、遠山竜也、吉本信保、遠藤友美、田口和典、細田充主、山本 貢：エストロ

ゲンレセプター陽性乳癌の発症メカニズムと生物学的特性の解明に関する研究. 第113回日本外科学会定期学術集会 福岡 2013年4月

H. 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

3. その他

特になし

Ⅱ. 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
平成23年度							
奥野清隆	II章 7.免疫	渡邊昌彦、 國土典宏、 土岐祐一郎	消化器外科レビュー ー2011	総合医学社	東京	2011	227-232
平成24年度							
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 ンセンストのための 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
平成25年度							
奥野清隆	13. 大腸癌 c. 直 腸進行癌.	菅野健太 郎、上西紀 夫、井廻道 夫	消化器疾患最新の 治療2013-2014	南江堂	東京	2013	232-235
奥野清隆	がんに効く薬	監修：西尾 正道	がん医療の今 第3集	旬報社	東京	2013	114-119
菰池佳史	乳腺の癌	小川道雄 監修	新癌についての質 問に答える 第2章 VIII	へるす出 版	東京	2013	316, 317, 370, 371
菰池佳史	第II章 乳癌薬物療 法の実際 転移・再 発乳癌に対する薬 物療法 5-2 ビノ レルビン	木下貴之、 戸井雅和	オンコロジークリ ニカルガイド 乳癌薬物療法	南江堂	東京	2013	206-211
山下啓子	術後内分泌療法 7. 効果予測因子	木下貴之、 戸井雅和	オンコロジークリ ニカルガイド 乳癌薬物療法	南江堂	東京	2013	157-162

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻(号)	ページ	出版年
平成23年度					
Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, Ohtake J, Wakita D, Togashi Y, Kitamura H, Todo S, Nishimura T	First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen.	<i>Cancer Sci.</i>	103(1)	150-153	2012
Noguchi K, Okumura F, Takahashi N, Kataoka A, Kamiyama T, Todo S, Hatakeyama S.	TRIM40 promotes neddylation of IKKgamma and is downregulated in gastrointestinal cancers	<i>Carcinogenesis</i>	32(7)	995-1004	2011
Mino K, Ozaki M, Nakanishi K, Haga S, Sato M, Kina M, Takahashi M, Takahashi N, Kataoka A, Yanagihara K, Ochiya T, Kamiyama T, Umazawa K, Todo S.	Inhibition of nuclear factor-kappaB suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer by blocking cancer cell adhesion.	<i>Cancer Sci.</i>	102(5)	1052-1058	2011
Okuno K, Sugiura F, Hida J, Tokoro T, Ishimaru E, Sukegawa Y, Ueda K.	Phase I clinical trial of a novel peptide vaccine in combination with UFT/LV for metastatic colorectal cancer.	<i>Experimental and Therapeutic Medicine</i>	2(1)	73-79	2011
Okuno K, Sugiura F, Itoh K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y.	Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer.	<i>Current Pharmaceutical Biotechnology.</i>	13(8)	1439-1445	2012
Azuma K, Tsurutani J, Sakai K, Kaneda H, Fujisaka Y, Takeda M, Watatani M, Arao T, Satoh T, Okamoto I, Kurata T, Nishio K, Nakagawa K.	Switching addictions between HER2 and FGFR2 in HER2-positive breast tumor cells: FGFR2 as a potential target for salvage after lapatinib failure.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	407(1)	219-224	2011
Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A.	Transient effectiveness of an oral 5-Fluorouracil derivative, s-1, for epirubicin, cyclophosphamide and Paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male.	<i>Case Reports in Dermatology.</i>	3(1)	42-48	2011
西村孝司	実地医療と臨床研究 1: がん特異的免疫治療の進歩と細胞治療の問題点	腫瘍内科	8(5)	470-447	2011
西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光	がん特異的な細胞治療の現状	カレントセラピー	29(12)	61-66	2011
奥野清隆	大腸癌のペプチドワクチン療法	日本臨床	69(増刊号3)	574-578	2011
奥野清隆	わが国のがんワクチン療法の克服すべき課題—がん治療用ワクチン療法FDAガイドランスを軸に—	<i>Biotherapy</i>	25(6)	845-850	2011

奥野清隆	ゲノム解析による腫瘍抗原の同定	腫瘍内科	8(5)	405-408	2011
奥野清隆、杉浦史哲、肥田仁一、所 忠男、石丸英三郎、上田和毅	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	38(12)	1906-1908	2011
平成24年度					
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, 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	8(4)	231-235	2013
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 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, 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)	2190-2196	2012
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	2012

Hida J, Okuno K	High ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery.	Surg Today	43(1)	8-19	2012
Ishitobi M, Suzuki O, Komoike Y, 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
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	2012
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
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)	137-142	2012
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)	289-292	2013
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
Toyama T, Kondo N, Endo Y, Sugiura H, Yoshimoto N, Iwasa M, Takahashi S, Fujii Y, Yamashita H	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, 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

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, Yamashita H, Kikuchi A, Tabei T, Ikeda T, Noguchi S	Randomized phase II study of three doses of oral T AS-108 in postmenopausal patients with metastatic breast cancer.	Cancer Sci	103(9)	1708-1713	2012
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.	Qual Life Res	22(10)	2685-2691	2013
大竹淳矢、増子和尚、角田健太郎、富樫裕二、北村秀光、西村孝司	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
西村孝司	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
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-HELP)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
平成25年度					
Ohtake J, Ohkuri T, Togashi Y, Kitamura H, Okuno K, Nishimura T	Identification of novel helper epitope peptides of Survivin cancer-associated antigen applicable to developing helper/killer-hybrid epitope long peptide cancer vaccine.	Immunol Lett	161(1)	20-30	2014

Shiohama Y, Ohtake J, Ohkuri T, Noguchi D, Togashi Y, Kitamura H, Nishimura T	Identification of a meiosis-specific protein, MEIOB, as a novel cancer/testis antigen and its augmented expression in demethylated cancer cells.	Immunol Lett	158(1-2)	175-182	2014
Okuno K, Sugiura F, Inoue K, Sukegawa Y	Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer.	Anticancer Res			2014 in press
Nakai T, Okuno K, Kitaguchi H, Ishikawa H., Yamasaki M	Unresectable colorectal liver metastases: the safety and efficacy of conversion therapy using hepatic arterial infusion immunochemotherapy with 5-fluorouracil and polyethylene glycol-interferon alfa-2a	World J. Surg	37(8)	1919-1926	2013
Mizoo T, Taira N, Nishiyama K, Nogami T, Iwamoto T, Motoki T, Shien T, Matsuoka J, Doihara H, Ishihara S, Kawai H, Kawasaki K, Ishibe Y, Ogasawara Y, Komoi Y, Miyoshi S	Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a case-control study in Japanese women.	BMC Cancer	13	565	2013
Okita Y, Narita Y, Suzuki T, Arita H, Yonemori K, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tsuda H, Komoike Y, Nakagawa H, Tamaki Y, Tomita Y, Shibui S, Maruno M	Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases.	Mol Clin Oncol	1(6)	995-1001	2013
Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatana K, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A	RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients	Pediatr Surg Int	29(11)	1147-1152	2013
Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa J, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, Taketomi A, Nishimura S, Todoroki S	Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using genomic analysis.	Hepatology	57(6)	2314-2325	2013
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 α -positive breast cancer.	Endocr Relat Cancer	20(1)	91-102	2013

Ohno S, Chow LWC, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, Bando H, Iwata H, Morimoto T, Kamigaki S, Nakayama T, Nakamura S, Kuroi K, Aogi K, Kashiwaba M, Yamashita H, Hisamatsu K, Ito Y, Yamamoto Y, Ueno T, Fakhrejhani E, Yoshida N, Toi M	Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluoracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC) in early stage breast cancer: Exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy.	Breast Cancer Res Treatment	142(1)	69-80	2013
北村秀光、富樫裕二、西村孝司	革新的癌ワクチン, helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開発とその作用	日本臨床	72(増刊号2)	303-308	2014
寺田 聖、喜多俊行、北村秀光、西村孝司	IL-17の各種疾病における役割と樹状細胞を介した新たな免疫抑制機構	臨床免疫・アレルギー科	59(6)	746-756	2013
奥野清隆、杉浦史哲、助川 寧、井上啓介	大腸癌における免疫療法	臨床外科	68(8)	934-940	2013
裕 彰一、岡 正朗、奥野清隆	Oncoantigenを用いたがんワクチン療法の現状と課題。腫瘍免疫学とがん免疫療法。	実験医学(増刊)	31(12)	1975-1978	2013
武富紹信	DAAによる治療困難例への挑戦 HCV肝移植前後の抗ウイルス療法	肝・胆・膵	67(6)	1021-1028	2013
折茂達也、神山俊哉、横尾英樹、柿坂達彦、若山颯治、敦賀陽介、蒲池浩文、武富紹信	肝細胞癌に対する治療法	北海道外科雑誌	58(1)	2-6	2013
下國達志、高橋典彦、皆川のぞみ、本間重紀、崎浜秀康、西田 睦、武富紹信	虫垂炎の診断 病理・画像診断	外科	75(6)	576-584	2013
武富紹信	肝癌の治療 肝切除、臨床と研究	臨床と研究	90(2)	204-208	2012
山下啓子	晩期再発を意識した補助ホルモン療法の至適投与期間	癌と化学療法	40(13)	2514-2517	2013

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

7. 免疫

おくのきよたか
奥野清隆
近畿大学 外科学

最近の動向

癌免疫療法はモノクローナル抗体と癌ペプチドワクチンの登場で、まさに本来の癌特異的な免疫療法の歩みが始まった。消化器癌の領域でも大腸癌治療における抗 VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体、抗 EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体は化学療法剤との組合せで確固たる地位を築いている。また、癌ペプチドワクチンは 2010 年 4 月米国 FDA が進行前立腺癌に対する癌ワクチン (Provenge[®]) を認可したことを契機に急速に治験が進んでおり、欧米で第 II/III 相に達している臨床研究も多い。本邦でも、種々の消化器癌に対してペプチドワクチンに関する臨床試験が展開されており、有望な臨床試験から企業主導の治験も開始されている。

はじめに

癌免疫療法は従来の非特異的免疫賦活剤 (細菌製剤やキノコ由来糖蛋白製剤など) から近年、大きな変革期を迎えている。すなわち分子標的治療薬と称されるモノクローナル抗体¹⁾ やペプチドワクチンによる癌特異的キラー T 細胞 (CTL) 誘導による治療²⁾ が臨床に登場し、いよいよ本来の免疫療法、いわゆる癌特異的免疫治療の時代が到来したといえる。2010 年 4 月米国 FDA が進行前立腺癌に対する癌ワクチン (Provenge[®]) を認可したことも特筆すべき話題である。本稿では最新の話題紹介ということで、あえてこの 2 項目に絞って詳述したい。

モノクローナル抗体

造血器腫瘍や乳癌では、リツキシマブやトラスツズマブはすでに必須の治療薬となっている。消化器外科領域でも一部の胃癌、大腸癌では重要な地位を占めるようになってきた。

1. HER2 (ErbB2) に対する抗体

a) Trastuzumab トラスツズマブ

HER2 蛋白に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 (IgG1) であり、

1) 豊田昌徳, 南 博信: 固形がんに対する抗体療法. *Mebio* 27: 88-100, 2010

2) Nagorsen D, Thiel E: HLA typing demands for peptide-based anti-cancer vaccine. *Cancer Immunol Immunother* 57: 1903-1910, 2008

HER2 を介する癌細胞増殖のシグナル伝達抑制作用に加え、抗体の Fc 領域を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性や補体依存性細胞傷害機構 (CDC) で癌細胞傷害を誘導すると考えられている。胃癌では約 20% に HER2 過剰発現がみられ、それらを対象にした切除不能胃癌、および食道胃接合部癌に対する化学療法 (capecitabine/cisplatin または 5-FU/cisplatin) + Trastuzumab vs 化学療法単独の第 III 相試験 (ToGA 試験) では有意に全生存期間を改善した (13.8 mo vs 11.1mo, $p=0.0046$)³⁾ ことから、今後の適応拡大が期待される。

2. HER1 (ErbB1: EGFR) に対する抗体

抗体が EGFR 蛋白に特異的に結合し、細胞内刺激伝達を競合阻害することで、抗腫瘍活性を発揮する。ところが、大腸癌の約 40% では *K-RAS* 変異があり、RAS-RAF-MAPK 経路の活性が恒常的に持続している。したがって、このようなタイプには EGFR を阻害しても下流のシグナル伝達が抑制できないため、治療効果は得られないことになる。

a) Cetuximab セツキシマブ

ヒト・マウスキメラ抗体 (サブクラスは IgG1) であり、作用機序は上記同様シグナル伝達阻害による増殖抑制と ADCC, CDC 活性による癌細胞傷害と考えられる。キメラ抗体であるため、4~20% に infusion reaction が認められるほか、皮膚毒性、下痢、低 Mg 血症がみられる。当初、EGFR 陽性大腸癌に用いられたが、上述の理由から *K-RAS* 変異型には治療効果が期待できないことがわかり、野生型 (wild type) に限り治療が推奨される。

切除不能肝転移を有する大腸癌に FOLFOX6 または FOLFIRI に Cetuximab を併用するランダム化第 II 相試験 (CELIM) では、奏効率は 68% と 57%, R0 切除率は 38% と 30% であった。しかし *K-RAS* の状況で検討すると、野生型の奏効率は 70% に対して変異型では 41% という結果になった⁴⁾。

転移・再発大腸癌のランダム化第 II 相試験 (OPUS) では、Cetuximab+FOLFOX4 vs FOLFOX4 が比較され、奏効率は 46% vs 36%, 無増悪生存期間 (PFS) はともに 7.2 mo で有意差なし。しかし、サブセット解析を行うと *K-RAS* 野生型では奏効率は 61% vs 37% ($p=0.011$), PFS は 7.7 mo vs 7.2 mo ($p=0.0163$) となり、Cetuximab の上乗せ効果がみられた⁵⁾。

b) Panituzumab パニツムマブ

完全ヒトモノクローナル抗体 (サブクラスは IgG2) であり、Cetuximab より強く EGFR に結合するが、IgG2 であるため Fc レセプターとの結合は弱く ADCC 活性は誘導されない。完全ヒト型抗体であるため、infusion reaction の発症は 1% 以下であるが皮膚毒性、下痢などはみられる。

転移・再発大腸癌に対する FOLFOX4 vs FOLFOX4+Panituzumab の第 III 相試験 (PRIME) では、*K-RAS* 野生型での PFS は 8.0 mo vs 9.6 mo ($p=0.02$) と有意差を認めたものの奏効率は 48% vs 55%, 全生存期間は 19.7 mo vs 23.9

3) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697, 2010

4) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al: Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11: 38-47, 2010

5) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009

mo と有意差は認められなかった⁶⁾。

3. VEGF に対する抗体

腫瘍の増大、進展には血管新生が必須であることから、その増殖因子 VEGF ファミリー、ならびにレセプターは新規薬剤の格好の標的として注目されている。

■ Bevacizumab ベバシツマブ

ヒト化モノクローナル抗体 (サブクラスは IgG1) であり、血中の VEGF-A と特異的に結合することで VEGF がレセプターと結合するのを阻害して抗腫瘍効果を発揮する。また腫瘍血管の透過性改善により、化学療法剤の腫瘍内移行を増強する効果もあると考えられている。

転移・再発大腸癌に対する IFL vs IFL+Bev. の第 III 相試験 (AVF 2107g) では全生存期間は 15.6 mo vs 20.3 mo (HR=0.66, $p<0.001$)、無増悪生存期間は 6.2 mo vs 10.6 mo (HR=0.54, $p<0.001$)、奏効率は 34.8% vs 44.8% ($p=0.004$) と併用療法の有効性が示された⁷⁾。さらに、フッ化ピリミジンとイリノテカン抵抗例に対する二次治療としての FOLFOX4 vs FOLFOX+Bev. の第 III 相試験 (E3200) では全生存期間は 10.8 mo vs 12.9 mo (HR=0.75, $p=0.0011$)、無増悪生存期間は 4.8 mo vs 7.2 mo (HR=0.61, $p<0.0001$)、奏効率は 8.6% vs 22.7% ($p<0.0001$) と、併用療法が優れていた⁸⁾。

ペプチドワクチン

メラノーマにおけるヒト癌拒絶抗原が証明されて以来、消化器癌領域においても次々と癌関連抗原が報告された。我が国ではキラー T 細胞 (CTL) 誘導を目指した HLA-A24 (本邦では約 60% が該当) に結合する 9 個程度のペプチドを用いた研究が主流である。例えば Itoh ら^{9,10)} は、患者リンパ球を採取し、反応性の高い腫瘍抗原ペプチドを選択するテラーメイド型ワクチン療法を展開してきた。中村ら^{11,12)} は網羅的ゲノム解析から新規の癌関連抗原を同定し、それによって得られた抗原からペプチドワクチンのスクリーニングを行い、各癌腫別に適切なペプチドを選択し、全国約 60 施設の共同研究ネットワークを通じてその臨床試験を展開している。Sugiyama¹³⁾ らは、多種類の癌腫に発現がみられる WT1 ペプチドを用いた臨床研究を行っている。

一方、欧米では多種多様な癌関連抗原をモチーフに CTL 誘導を目指したショートペプチド (9 個程度のペプチド) のみでなく、ロングペプチド (30 ~ 40 個) やオーバーラッピングペプチド、さらにショートペプチドを 10 種類以上用いるペプチドカクテルなどの試みがなされ、すでに第 III 相試験に至っている研究も多い。これらの一連の研究を系統立てて解説するのは難しいので、拙著を含めた最近の総説¹⁴⁻¹⁶⁾ を参考にされたい。以下、消化器関連で進行中の臨床研究を癌腫別に紹介する。

6) Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al : Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer : the PRIME study. *J Clin Oncol* 28 : 4697-4705, 2010

7) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342, 2004

8) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25 : 1539-1544, 2007

9) Itoh K, Yamada A : Personalized peptide vaccines : a new therapeutic modality for cancer. *Cancer Sci* 97 : 970-976, 2006

10) Itoh K, Yamada A, Mine T et al : Recent advances in cancer vaccines : an overview. *Jpn J Clin Oncol* 39 : 73-80, 2009

11) 中村祐輔 編 : がんペプチドワクチン療法。中山書店, 2009

12) 中村祐輔 : ゲノム解析による新しい腫瘍抗原の同定. *Mebio* 27 : 36-42, 2010

13) Sugiyama H : WT1 (Wilms' tumor gene 1) : biology and cancer immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 377-387, 2010

14) 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

15) Aurisiochio L, Ciliberto G : Patented cancer vaccines : the promising leads. *Expert Opin Ther Pat* 20 : 647-660, 2010

16) Perez SA, von Hofe E, Kallinteris NL et al : A new era in anticancer peptide vaccines. *Cancer* 116 : 2071-2080, 2010

食道癌

1. 新規 oncoantigen (URLC10, KOC1, TTK) ペプチド

Kono ら¹⁷⁾ は、標準療法不応の進行食道癌に対する第 I 相試験において安全性に問題なく、ペプチド抗原特異的 T 細胞応答がほとんどの症例で誘導されたことを基に、多施設共同第 II 相試験 (STF 試験) を行った。60 例において 3 種のペプチドワクチンを投与し、HLA キーオープンという手法 (このワクチンに結合する HLA-A24 陽性患者は、本邦では 60% 存在するので理論上 6 : 4 に振り分けられる) で解析したところ、A-24 陽性群で無増悪生存期間が有意に優れ、さらに全生存期間では 3 種のペプチドすべてに反応のみられた群の生存期間が最も良好で、2 種類、1 種類と続き、反応のない群の生存期間が最も不良であった。現在はその再現性を調べるために同サイズの第 II 相試験 (STF-II) を実施中であり、並行して治験開始を検討している。

2. NY-ESO-1

NY-ESO-1 は従来より免疫原性の高い癌抗原として知られ、総蛋白を用いたワクチン療法が検討された。最近ではクラス I, II エピトープをそれぞれ刺激する長鎖ペプチドやオーバーラッピングペプチドの臨床応用が試みられている。後にも触れるが、このアプローチは CTL エピトープのみでなくヘルパー T 細胞エピトープも刺激して効率的な抗腫瘍免疫応答を誘導しようというものである¹⁸⁾。

胃癌

■腫瘍新生血管因子レセプター (VEGFR) エピトープペプチド + TS1/CDDP
切除不能進行・再発胃癌に対して TS-1/CDDP の標準的レジメンに VEGFR エピトープペプチド皮下注射を併用する第 I 相試験が大阪大学を中心に実施されている。ランダム化試験でないため臨床評価は難しいが historical control に比べると全生存期間、無再発生存期間ともに延長がみられており、今後の展開が期待されている。

肝癌

1. glypican-3 (GPC3)

Nakatsura, Nakamura らは cDNA アレイ解析から肝癌に特異的に高い発現を示す遺伝 GPC3 を同定し¹⁹⁾、標準療法抵抗性の原発性肝癌で HLA-A24 または -A2 陽性患者を対象に第 I/II 相試験を展開している。26 例の検討では投与局所の発赤、硬結程度で安全性に問題なく、全例に末梢血中 GPC3 特異的 CTL が検出され、約 60% に腫瘍マーカー (PIVKA-II) の低下、画像上 SD が認められた²⁰⁾。

17) Kono K, Mizukami Y, Daigo Y et al : Vaccination with multiple peptides derived from novel cancer-testis antigens can induce specific T-cell responses and clinical responses in advanced esophageal cancer. *Cancer Sci* 100 : 1502-1509, 2009

18) Mizote Y, Taniguchi T, Tanaka K et al : Three novel NY-ESO-1 epitopes bound to DRB1*0803, DQB1*0401 and DRB1*0901 recognized by CD4 T cells from CHP-NY-ESO-1-vaccinated patients. *Vaccine* 28 : 5338-5346, 2010

19) Nakatsura T, Komori H, Kubo T et al : Mouse homologue of a novel human oncofetal antigen, glypican-3, evokes T-cell-mediated tumor rejection without autoimmune reactions in mice. *Clin Cancer Res* 10 : 8630-8640, 2004

20) 中面哲也 : 国内で臨床試験の行なわれているペプチドワクチン療法 GPC 3. *Mebio* 27 : 49-55, 2010

2. WDRPUH, FOXM1, MELK, HJURP

同様に、cDNA アレイ法で肝臓に発現の高い (60 ~ 100%) 新規癌抗原遺伝子4種の組合せで、近畿大学において2010年より第I相試験が開始されたばかりである。

肺癌

1. 腫瘍新生血管因子レセプター (VEGFR2) エピトープペプチド + GEM

Yamaue らは、切除不能ならびに再発肺癌に対して腫瘍新生血管 VEGFR2 のエピトープペプチドと Gemcitabine (GM) 併用による第I相試験を実施したところ、重篤な有害事象がなく、ペプチド反応性 CTL 反応と臨床効果がみられた²¹⁾。そこで、全国27施設による多施設共同第II/III相試験 (PEGASUS-PC study) を計画し、2010年1月には153例の登録が完了した。2010年11月の中間解析では「試験継続」の指示が得られたことから、最終的な解析結果が期待されている。

2. GV-1001 (テロメラーゼ逆転写酵素由来ペプチド)

ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) の第611 ~ 626番目のアミノ酸配列よりなる16-merのclass IIペプチドワクチンで、肺癌に対して欧米を中心に第III相試験が展開されている²²⁾。

大腸癌

1. 新規 oncoantigen (RNF43, TOMM34) ペプチド + UFT/LV

Okuno らは標準療法抵抗性の再発・進行大腸癌に対して、Nakamura らの cDNA アレイ法で同定された大腸癌に発現の高い遺伝子 RNA 43, TOMM 34 由来ペプチドと経口抗癌剤 UFT/LV を併用する第I相試験を行い、安全性と臨床効果を検討した²³⁾。その結果、2種のペプチドいずれにも CTL 反応のみられた群の全生存期間 (MST) は実に36.1ヵ月に達し、次いでいずれか1種に CTL 反応のみられた群 (MST: 12.7ヵ月)、いずれにも CTL 反応が得られなかった群 (9.5ヵ月) となり、免疫応答能と生存期間に相関性が認められた。この結果を基に、多施設共同の探索的第I/II相試験を現在計画中である。

2. IMA-910 (13種類のペプチドカクテル)

Immatics biotechnologies 社は、進行再発大腸癌に対して13種類の大腸癌関連ペプチドカクテル (内訳は10種のクラスI拘束性ペプチドと3種のクラスII拘束性ペプチド) による第II相試験を欧州 (EU) で展開中である。

多癌種共有

1. テーラーメイド型ワクチン

Itchō ら^{9,10)} は、扁平上皮癌や腺癌において新たに同定した癌関連抗原を中心

21) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T et al : Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 101 : 433-439, 2009

22) Shaw VE, Naisbitt DJ, Costello E et al : Current status of GV1001 and other telomerase vaccination strategies in the treatment of cancer. *Expert Rev Vaccines* 9 : 1007-1016, 2010

23) Okuno K, Sugiura F, Hida J 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

にヒト癌関連抗原で HLA-A24HLA-A2 結合性のペプチドワクチン 40 種類あまりを保持している。そこで癌患者末梢血リンパ球を採取してその反応性の高いペプチドを 3~4 種類選んでワクチン投与する手法 (personalized vaccination) を開発した。多数の消化器癌 (食道癌, 胃癌, 大腸癌) や泌尿器癌 (前立腺癌, 腎癌, 膀胱癌) に投与し, CTL を中心とした CD8 陽性 T 細胞反応ばかりでなく, ペプチド特異的抗体反応, 換言すれば CD4 陽性 T 細胞反応が誘導される場合に臨床効果がみられることが多く, 生存期間延長にも寄与することが報告されている。

2. WT-1

本来, 腎癌の原因遺伝子として単離されたが, その後 WT1 蛋白はほとんどの固形癌に発現する汎腫瘍抗原であることが報告され, 種々の固形癌の免疫治療に応用されている。NCI が行った癌抗原 75 種類における 9 項目の評価 (腫瘍原性, 免疫原性, 発現性等) では最も高いスコアを与えられた²⁴⁾。本邦では杉山ら²⁵⁾を中心に, HLA-A24 結合性の WT1 ペプチドを用いて第 I 相試験が展開されており, 消化器癌でも多くの症例で検討がされている。

3. H/K-HELP (helper/killer hybrid epitope long peptide)

Nishimura らは, 癌の退縮にはヘルパー T 細胞の誘導, 動員が必須であるという研究結果に基づいて, ヒトの免疫療法にもヘルパー T 細胞誘導を積極的に導く治療ストラテジーを展開している²⁶⁾。彼らは, 腫瘍抗原には Survivin, MAGE-A4 を用いて HLA-class II に結合する 20~30 個のペプチドに加えてキラーエピトープも結合させた計 40 個程度のロングペプチドを設計し, 標準療法抵抗性の進行再発癌 (消化器癌, 頭頸部癌, 乳癌など) に対する第 I 相試験を開始している。切除標本から Survivin あるいは MAGE-A4 の発現を蛋白レベル, RNA レベルで検討し, それらが陽性で, かつこれらのヘルパーペプチドが結合しうる HLA-class II タイプであることが必須であるため適格条件は厳しいが, これらが適合すれば対応する癌腫は広い。現在は第 I 相試験が終了し, 安全性が確認された段階である。

24) Cheever MA, Allison JP, Ferris AS 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

25) 杉山治夫 : WT1 ペプチドを用いたがん免疫療法. *Mebio* 27 : 56-64, 2010

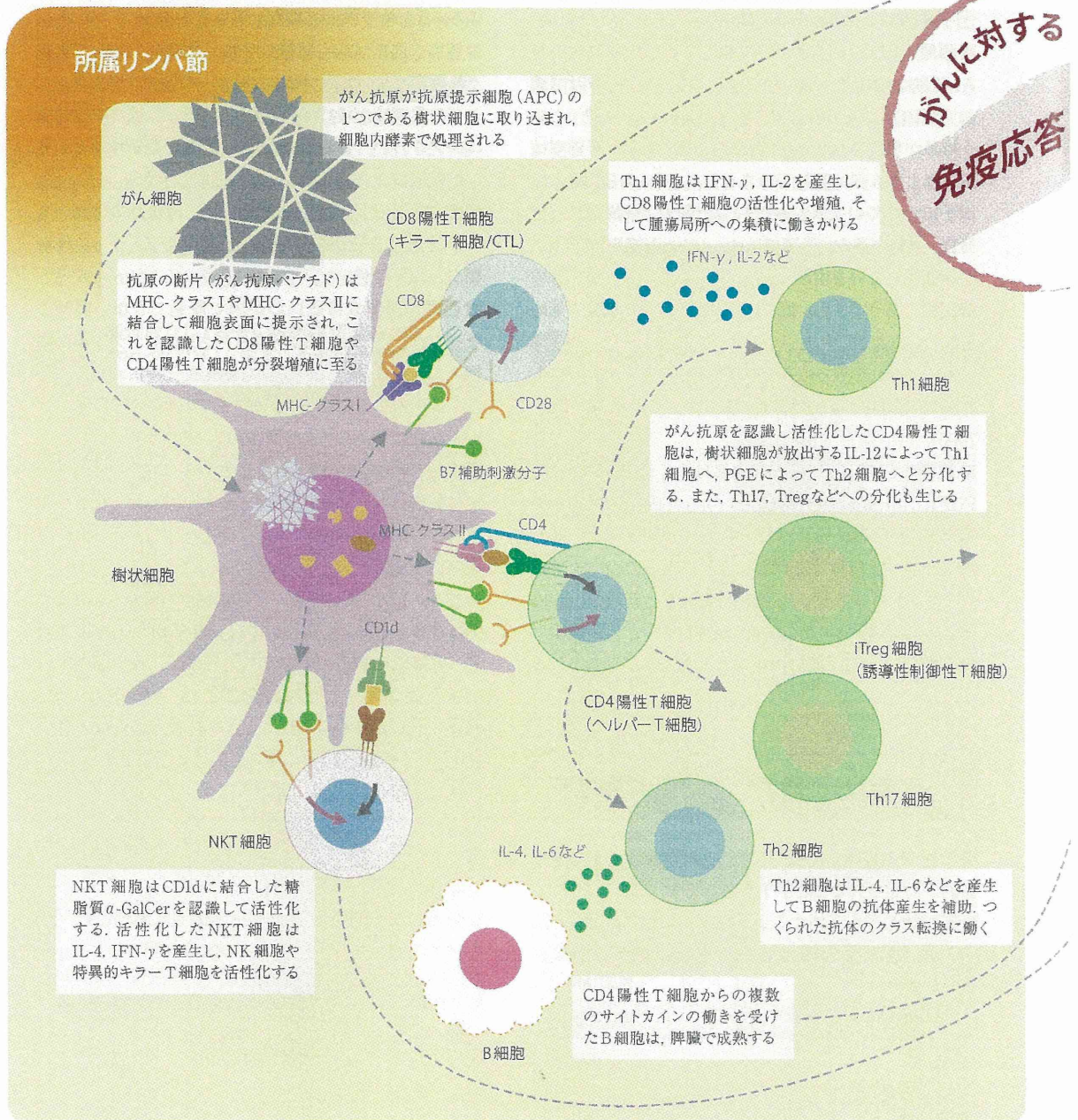
26) Ohkuri T, Wakita D, Chamoto K et al : Identification of novel helper epitopes of MAGE-A4 tumour antigen : useful tool for the propagation of Th1 cells. *Br J Cancer* 100 : 1135-1143, 2009

図説

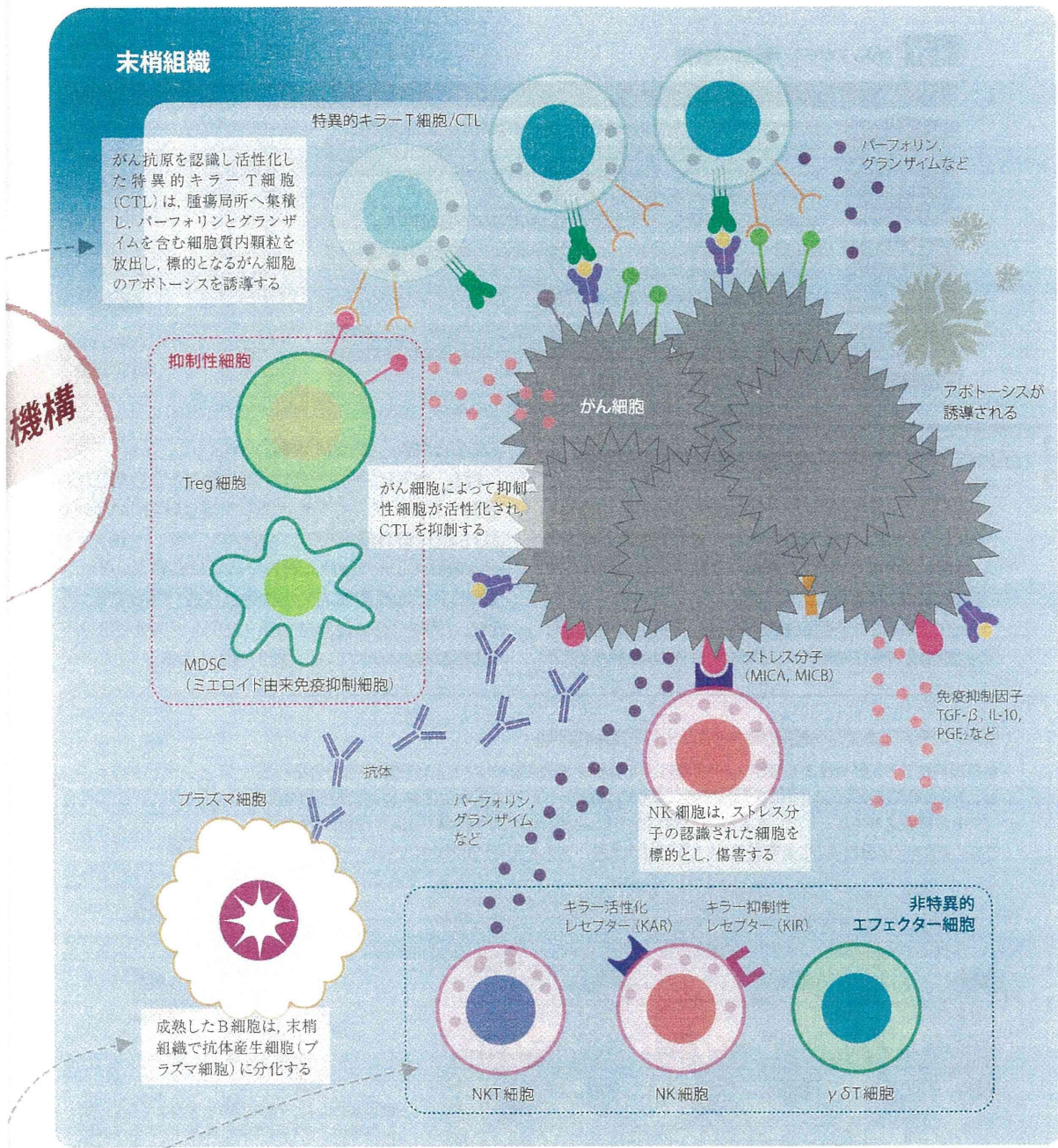
がんペプチドワクチン療法

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。

機構

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)	ワクチンを皮下注射
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 拘束性を受けるが、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 遺伝子型によって100種類以上の異なった形・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。

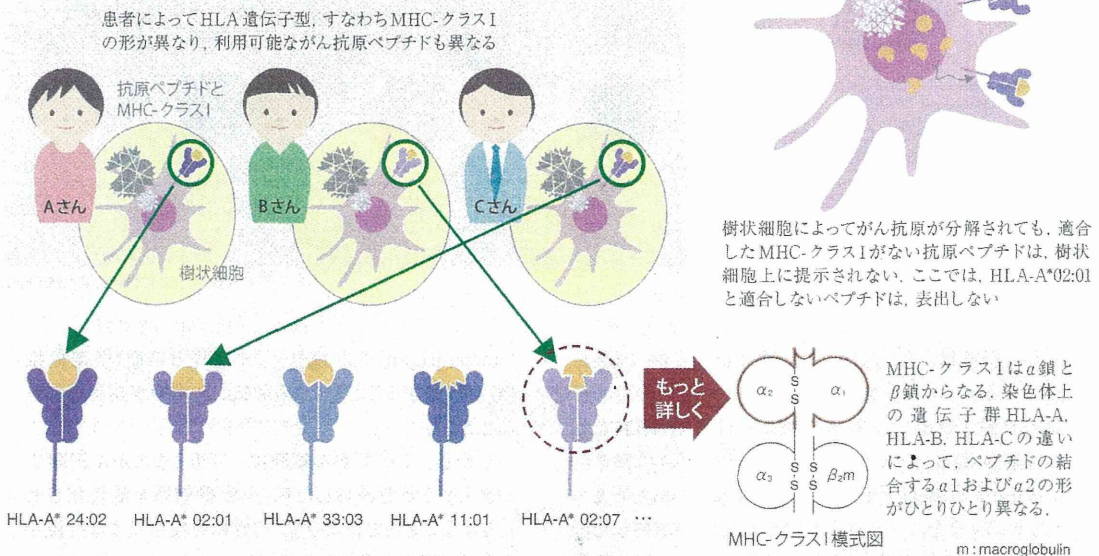


表2 国内で開発中の主ながんペプチドワクチン

開発コード	開発会社		
対象疾患	Phase	実施国	概要
A-3243 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		
C-7457 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		
elpamotide 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とゲムシタピンの併用投与群は, ゲムシタピン投与群 (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		
emepepimut-S 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, リボ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	
OCV-101 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
OCV-105 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
OCV-C01 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
WT-4869 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