

アジュバントとしたH/K-HELPワクチンの第I相試験結果から考えれば、H/K-HELPとがん特異的なTh1細胞をセルアジュバントとして用いたTh1細胞治療の有効性は十分期待されると信じる。Th1細胞治療の世界初の臨床研究は近々、北海道大学病院で開始される予定である。

リンパ球移入療法の利点と問題点

現在、がん免疫療法は、三大標準がん治療に次いで、第四の有力な治療法として認知されてきている。しかしながら、テレビ報道、新聞雑誌のみならずインターネットが発達した現在においても、リンパ球移入療法に関する正確な情報を取得するのが困難な現状が問題となっている。今なおLAK療法とリンパ球移入療法を混同する医師や患者が多数存在していると考えられる。その結果、リンパ球移入療法も効果の低いものであると認識される場合が多い。さらに、科学的なデータや背景を示さず、単純にリンパ球移入療法を行えばがんが治るような説明を行うケースもあり、リンパ球移入療法は、すべて科学的根拠のない治療であるとの誤認識を与える懸念も存在している。これは、リンパ球移入療法は数多くの種類があるにもかかわらず、各研究機関あるいは医療機関からリンパ球移入治療の詳細な情報や治療成績が発信されていない、あるいは発信するレベルに達している医療機関が少ないためと考えられる。リンパ球治療を行っている医療機関も他のグループの情報を有していないことから、自己の治療に関して客観的に評価することや比較することがなされず、自己の治療だけを評価・紹介することも問題となっている。

一方、科学的根拠に基づいた治療を行うために、論文発表や学会発表によって、活性化リンパ球の最も望ましい使用方法を追求するグループもある。実際、これまでいくつかの大学病院では、それぞれの治療データを基に、活性化リンパ球による免疫療法が高度先進医療として厚生労働省から認定を受けている。先進医療は、高度先進性、安全性、社会的妥当性を総合的に勘案した上で厚生労働大臣が承認するシステムで、現在は保険で認められていない高度で先進

的な医療を行う上で、一般の保険診療と併用を可能とすることを目的として作られた制度である。

一般にがん免疫療法は、他の治療の効果を妨げることなく、全体のがん治療効果向上が期待できると考えられ、抗がん剤や放射線療法との併用で相乗効果が望める。実際に、抗がん剤による白血球の減少を免疫細胞療法で補うこと、通常より抗がん剤の量を抑えられるケースや、手術後の再発を抑えるための補助療法として、再発予防効果が示されている。従来の保険制度においてはこのような先進的な医療を受ける際には、先進的な医療にかかわらない保険診療についても患者に自費で負担をしていたが、先進医療制度により、先進医療部分は個人負担になるが、通常の保険診療の部分には保険が適用されるようになり、患者の負担が軽減した。また、手術後の肝臓ガンの再発予防効果が報告¹⁴⁾されるとともに、この研究成果に基づき、(株)リンフォテックと技術的に提携関係にある活性化リンパ球治療は、セコム損保の販売するメディコムの給付対象になっている。現段階で、先進医療は保険適用外の診療で、治療にかかる費用は患者が自費で負担することになる。リンパ球移入療法をがん治療として選択する場合、期待される抗腫瘍効果と通常1回数万円～数十万円という対価が、今後がん免疫治療を広範囲に適用していく上で、重要な課題の一つとなると考えられる。

今後の展望

1991年に、がん抗原が発見・同定されて以来、がん特異的な免疫をがん患者生体内に誘導することが可能であることが科学的に証明された。がんを治療し、再発を防止するためにはがんに対する特異的な免疫応答を惹起し、かつ特異的な免疫記憶を成立させなければいけない。したがって、がんに苦しむ患者は、自分が高額な医療費を払って受ける治療が最終的にがんに対する免疫記憶を効率よく誘導できるものであるか否かを確認すべきであろう。また、高額な医療費をとりがん治療を行う医師は、患者に自分が行うがん治療が、がん特異的な免疫を誘導できる科学

的根拠を患者に示すことができるか否かを考える必要がある。少なくとも数十年前に世界的に否定されたがん治療法を行い、患者から高額な医療費を請求するのはやめるべきであると思う。患者、医師、研究者が一体となって、常に最先端の免疫理論に基づいたがん免疫療法の開発を目指し、国ががん免疫研究を推進し、保険医療費の問題を解決していけば、がん制圧の日は近いと考える。長い間の動物実験で辿り着いた、「ヘルパー T 細胞とキラー T 細胞の両者を活性化できればがんを治せる」という免疫理論はヒトにも応用可能であるということは、H/K-HELPががんワクチン治療の第 I 相試験でTh1依存的な免疫反応が誘導され、complete response (CR), SDが確認されたというわれわれの結果⁸⁾やメリーフらによるHPV抗原ロングペプチドワクチンで子宮頸部がんの発症が予防できたという結果⁹⁾から強く示唆されている。H/K-HELPとTh1細胞を用いたTh1細胞治療は、近々、北海道大学病院で実施され始めるが、われわれは本細胞治療が、米国で行われた自家ヒトクローンTh細胞を用いた養子免疫療法²²⁾を凌ぐ画期的なものになると期待している。一日も早く、がん特異的免疫記憶を誘導できるがんワクチン・Th1細胞治療を確立し、がんに苦しむ患者さんたちに朗報を与えたいと考えている。

文 献

- 1) Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, Rosenberg SA. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1982; 155: 1823.
- 2) Nishimura T, Yagi H, Yagita H, et al. Lymphokine-activated cell-associated antigen involved in broad-reactive killer cell-mediated cytotoxicity. *Cell Immunol* 1985; 94: 122.
- 3) 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.
- 4) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10: 909.
- 5) Hattori T, Mine T, Komatsu N, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with UFT and UZEL for metastatic colorectal carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 1843.
- 6) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T, et al. Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2010; 101: 433.
- 7) Kenter GG, Welters MJP, Valentijn ARPM, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1838.
- 8) Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, 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*. In press 2011.
- 9) Gattinoni L, Lugli E, Ji Y, et al. Human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med* 2011; 17: 1290.
- 10) Gyobu H, Tsuji T, Suzuki Y, et al. Generation and targeting of human tumor-specific Tc1 and Th1 cells transduced with a lentivirus containing a chimeric immunoglobulin T-cell receptor. *Cancer Res* 2004; 64: 1490.
- 11) Tsuji T, Yasukawa M, Matsuzaki J, et al. Generation of tumor-specific, HLA class I-restricted human Th1 and Tc1 cells by cell engineering with tumor peptide-specific T-cell receptor genes. *Blood* 2005; 106: 470.
- 12) Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Anti-tumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor positive T-cells in patients with neuroblastoma. *Blood*. In press 2011.
- 13) Marchand M, Weynants P, Rankin E, et al. Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int J Cancer* 1995; 63: 883.
- 14) Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination

- of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998 ; 4 : 328.
- 15) Nishimura T, Iwakabe K, Sekimoto M, et al. Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. *J Exp Med* 1999 ; 190 : 617.
- 16) Chamoto K, Wakita D, Narita Y, et al. An essential role of antigen-presenting cell/T-helper type 1 cell-cell interactions in draining lymph node during complete eradication of class II-negative tumor tissue by T-helper type 1 cell therapy. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 1809.
- 17) Wakita D, Chamoto K, Zhang Y, et al. An indispensable role of type-1 IFNs for inducing CTL-mediated complete eradication of established tumor tissue by CpG-liposome co-encapsulated with model tumor antigen. *Int Immunol* 2006 ; 18 : 425.
- 18) Chamoto K, Kosaka A, Tsuji T, et al. Critical role of the Th1/Tc1 circuit for the generation of tumor-specific CTL during tumor eradication in vivo by Th1-cell therapy. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 924.
- 19) Zhang Y, Wakita D, Chamoto K, 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* 2007 ; 19 : 151.
- 20) Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, et al. Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL : its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 2697.
- 21) 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* 2009 ; 100 : 1135.
- 22) Hunder NN, Wallen H, Cao J, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2698.

* * *

がん特異的な細胞治療の現状

西村孝司*¹・脇田大功*²・富樫裕二*³・北村秀光*⁴

abstract

1991年、ベルギーのテリー・ブーン博士らによるがん抗原の発見によって、がん免疫治療の開発研究は飛躍的發展を遂げた¹⁾。キラーT細胞を標的としたがん抗原ショートペプチドを用いたがんワクチン治療では、がんの縮小効果は弱いが延命効果は証明された²⁾。世界の動きは、さらにヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化できる次世代ロングペプチドの時代に突入し、がん患者の生体内でTh1依存的ながん特異的免疫を誘導できるようになった。これと呼応してがん特異的エフェクターの誘導が容易になり、細胞治療もlymphokine-activated killer (LAK) 細胞や活性化T細胞などを用いた非特異的免疫療法から、がん特異的エフェクターであるキラーT細胞やヘルパーT細胞を誘導するためのがん特異的免疫細胞治療の時代へと大きな舵が切られている。本稿ではがんの細胞治療のうち、がん特異的免疫誘導を目指した細胞治療について述べる。

I がん免疫療法の歴史的背景

われわれの体をウイルスやがんから守る免疫システムに細胞性免疫と体液性免疫が存在するように、がん免疫療法にも①細胞性免疫の賦活に主眼をおいた能動免疫療法と、②抗体を用いた受動免疫療法が存在する。さらに、①の能動免疫療法は大きく2つの方法に大別される。ひとつは免疫反応を惹起する物質を生体内に投与（接種または摂取）し、体内の細胞性免疫を賦活するもので、免疫アジュバント療法、サイトカイン療法、あるいはがん抗原ワクチン療法がある。また、広義において健康食品もこの範疇に該当すると考えられる。もう一つは、患者から免疫反応を担う末梢血リンパ球などを一度体外に取り出し、試験管内で刺激、活性化さらに増殖させた後に、再び患者の生体内に戻し移入する養子免疫細胞治療がある。30年前に発見されたIL-2で活性

化したリンパ球（lymphokine-activated killer : LAK）を用いたLAK療法が代表的な免疫細胞治療である。さらにこれまでNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、細胞傷害性T細胞（cytotoxic T lymphocytes : CTL）、ヘルパーT（Th）細胞の移入療法などが順次新しい免疫細胞治療として登場してきている（図1）。

II がん特異的な細胞治療の現状

がんの細胞治療とは、がん細胞を攻撃する機能をもつ免疫細胞（リンパ球）を体外に取り出し、GMPレベルの細胞培養施設（cell processing center : CPC）でサイトカイン、免疫アジュバントを用いる。場合によっては自己がん組織、人工がん抗原タンパク質あるいはペプチドの存在下で大量に数を増やし、加工・処理することにより高機能を付与したうえで、再びがん患者の体内に戻すがん免疫療

*1 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御研究部門免疫制御分野教授

*2 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御研究部門免疫制御分野助教

*3 株式会社バイオイミュランス代表取締役

*4 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御研究部門免疫制御分野准教授

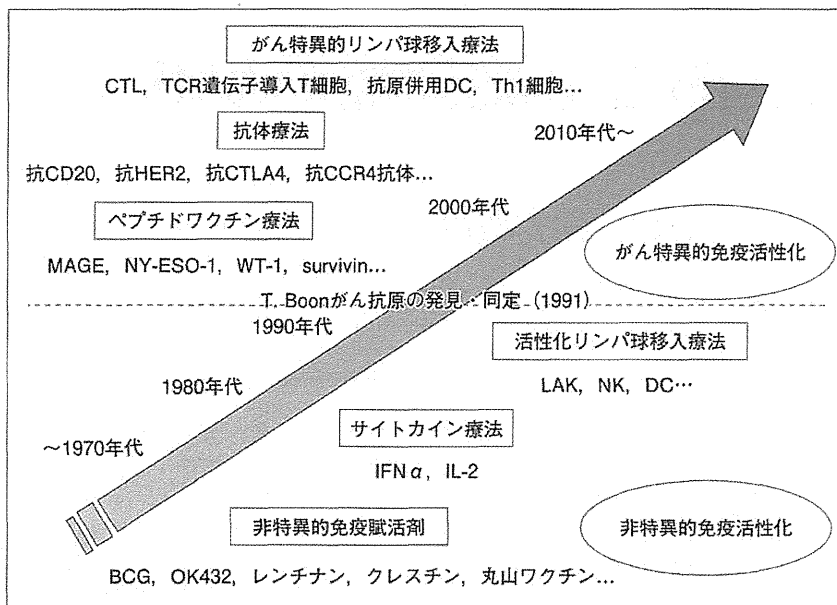


図1
がん免疫療法の歴史

法である(図2)。またLAK療法^{3),4)}, $\alpha\beta$ T細胞療法, $\gamma\delta$ T細胞療法, NK細胞療法, NKT細胞療法なども存在するが, 本稿では, がん患者にがん特異的CTLを誘導して癌を治すことを目的とする, CTL療法, 樹状細胞(dendritic cell: DC)療法, がん特異的Th1細胞移入療法について述べる。

1 CTL療法

CTL療法は, がん患者より回収したTリンパ球を培養・活性化する際, 患者自身のがん細胞を同時に添加することで, がん細胞特異的に殺傷能力をもったCTLを活性化, 増殖させ, 体内に戻す治療法として考案された。手術や胸水・腹水サンプルなど, 患者自身のがん細胞が提供され得る場合に適応が可能で, 一般に正常細胞がなく, がん細胞だけにあるがん抗原特異的なCTLをいかにして効率よく増殖させるかという研究が世界中で行われている。しかしながら, 体外で行うCTLの誘導培養は作業が煩雑なうえ, 成功率も決して高いものではなく, 臨床応用するためには多くの課題が残されている。がん抗原が発見されてからは, がん抗原ペプチド刺激でCTLを増殖させることも可能になった。しかし, CTLはIL-2を多く産生することができず, 生体内寿命が短いことが問題である。最近では, この問題を克服するために, 生体内での生存が長期期待でき

るエフェクターメモリーCTLやT細胞レセプター(T cell receptor: TCR), キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR)遺伝子導入CTLを用いた細胞治療が行われている。特にCAR遺伝子導入CTLは良好な成果をおさめており, 多くの腫瘍縮小例も出ている。

2 樹状細胞(dendritic cell)療法

DCは体内で損傷を受けたがん細胞を貪食し, 主要組織適合抗原複合体(MHC)クラスIあるいはクラスIIにがん抗原を提示し, 最終エフェクターであるT細胞に抗原を提示する働きを担う。このDCを用いて特異的ながん免疫の活性化に期待できるのがDCワクチン療法である。DC療法には3つの方法があり, 一つ目は患者のがん組織・がん細胞を利用した自己がん組織DC療法, 二つ目は人工抗原を利用した人工抗原DC療法, 三つ目は自己がん組織・がん細胞や有望な人工抗原がない患者に対してDCをがんに直接注入する局所DC療法である。手術でがん組織が採取できる場合には自己がん組織DC療法が期待される。自己のがん組織は採取できないが, がん抗原の発現がチェックでき, 使用可能ながん抗原タンパク質あるいはペプチドが入手可能である場合には, がん抗原タンパク質またはペプチドをパルスしたDCを用いたDC療法が施行できる。局所DC

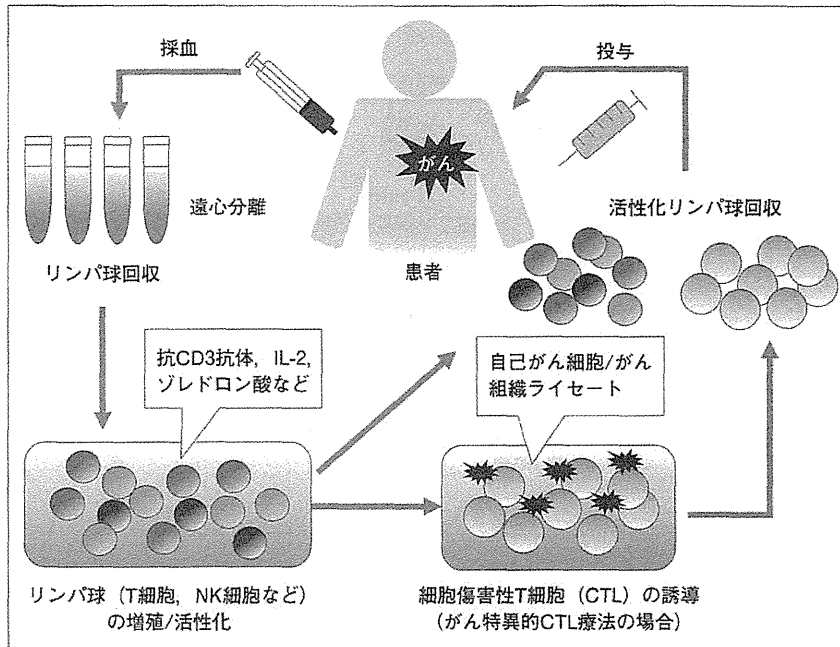


図2 活性化リンパ球移入療法

療法は上記で述べた2つの治療のような準備や条件の必要はなく、がんの場所がDCを直接注入できるような所に存在するかどうか治療実施の条件となる。

DCは、培養中ではほとんど増殖しない。そのため細胞の調製・加工にはアフレーシスなどによる大量のリンパ球の採取が必要となる。回収した単球や未熟なDCを体外においてサイトカインおよび免疫アジュバントを用いて分化誘導し、抗原提示能力が非常に強い成熟細胞を作出した後、さまざまながん細胞やがん抗原タンパク質、あるいはペプチドを共存させ、大量のがん抗原をDC内にパルスする。このがん抗原パルスDCを皮下注射し、体内でがん抗原特異的なヘルパーT細胞やキラーT細胞の活性化を目指す(図3)。これまでベルギーのテリー・ブーン博士のグループは、メラノーマのがん抗原ペプチドを載せたDCを⁵⁾、スイスのF・ネッスル博士らはがん細胞溶解液を載せたDCを⁶⁾、皮膚がん患者に投与し有望な治療成績を報告している。

3 がん特異的Th1細胞移入療法

免疫バランスは主に2種類のヘルパーT細胞(Th1/Th2細胞)の相互調節によって制御されている。がんの免疫応答は、Th1型免疫を活性化することに

よってがん特異的キラーT細胞(Tc1またはCTL)を含む細胞性免疫が活性化されることが重要である。これはがん特異的キラーT細胞を増殖・維持するためには、IL-2を含むサイトカインなどを豊富に産生するTh1細胞からのヘルプが必要であることを示唆している。さらにはがん細胞がクラスII分子を発現している場合には、①がん特異的Th1の移入によってがんを拒絶できること⁷⁾、②がんがクラスIIを発現していない場合でも、がん特異的Th1細胞とがん抗原タンパク質あるいはクラスIペプチドやクラスIIペプチドを組み合わせた治療法によってがんの増殖制御が可能であること⁸⁾、③Th1型免疫を強力に活性化でき、CpG-ODNや溶連菌OK432をアジュバントとし、がん抗原タンパク質やMHCクラスIおよびクラスIIペプチドとともにリポソームに封入した混合物を所属リンパ節近傍に接種することによって、治療中に十分量のがん特異的キラーT細胞が担がん生体内で誘導され大きながんを拒絶できること^{9),10)}を証明しており、Th1細胞移入療法が次世代型の新しいがん免疫治療になることが期待されている。このTh1細胞治療の特筆すべき点は、がんや所属リンパ節においてがんの増大とともに誘導されるTregの増加、蓄積がIFN- γ 依存的に抑制できる

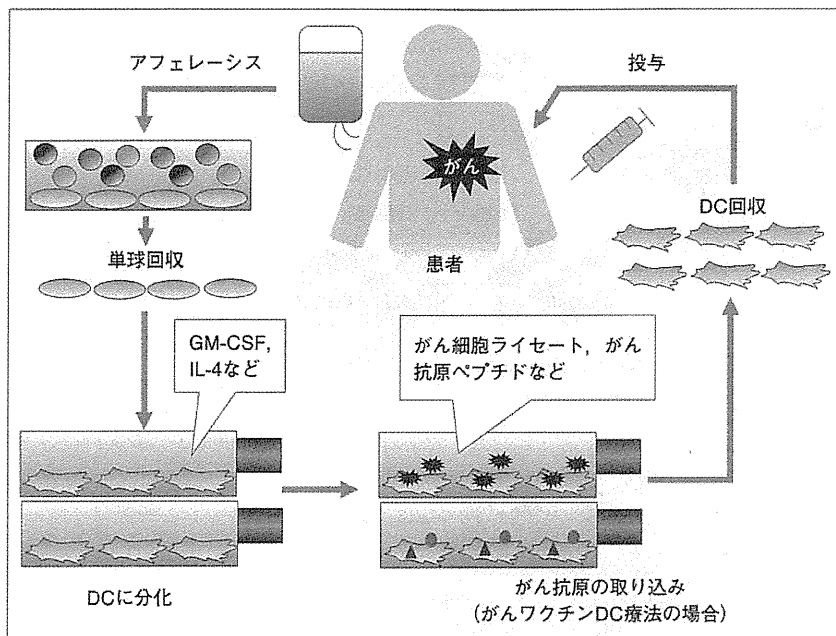


図3
DC移入療法

点である¹¹⁾。また、Th1微小環境でTc17なども抗腫瘍エフェクターに変換させる利点もある。すでに、われわれは放射線療法や化学療法とTh1細胞治療との併用療法がより有効であることも確認している¹²⁾。

以上の科学的根拠に基づいて、MAGE-A4抗原を発現する頭頸部がん、乳がん、非小細胞肺癌または消化器がんを含むすべての難治性がん種の進行・再発症例に対して、MAGE-A4あるいはsurvivin特異的Th1細胞を誘導し、可能であればがん局所に、あるいは困難であれば近傍皮下に投与する治療法を考案した。移入されたTh1細胞はヘルパーペプチドによる刺激、あるいは体内の抗原提示細胞とのがん抗原ペプチドを介した相互作用により、タイプIサイトカインを産生することでがん患者生体内にがん抗原特異的キラーT細胞の誘導および活性化をも引き起こすことが期待できる。この安全性を検討する第I相臨床試験を実施することにより、全身かつ腫瘍特異的な免疫が誘導されることによる抗腫瘍効果を期待する新しい治療法の開発に貢献できると考えている。

われわれは細胞治療の最終ゴールはTh1細胞治療と信じて、多くの日本人に汎用性のある数種類のMHCクラスIIがん抗原ペプチドを単離し、それら

のペプチドを用いてがん特異的Th1細胞を試験管内で誘導することに成功した(図4)¹³⁾。その結果、MAGE-A4やsurvivinは多くのがんに発現していることが明らかとなった。さらにわれわれは、がん特異的Th1細胞を誘導するためには、従来の15~24merのショートペプチドより、40merのロングペプチドが有効であることを確認し、ヘルパーエピトープとキラーエピトープを人工的に結合させた helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) を作製した。実際にH/K-HELPを用いた第I相安全性を北海道大学病院、札幌北楡病院、株式会社バイオイミュランス、テラ株式会社との共同研究で開始し、さらに東海大学、東京慈恵会医科大学、近畿大学、愛媛大学、産業医科大学との連携で全国的多施設共同ヘルパーコンソーシアムを構築して、本臨床研究の推進を図っている。その結果、MAGE-A4およびsurvivin-H/K-HELPを用いたがんワクチン治療により、がん患者の生体内でがん特異的Th1細胞、Tc1細胞の活性化、さらにはTh1依存的抗体価の上昇が確認され、MAGE-A4-H/K-HELPでは大腸がんの増殖抑制(SD判定)が認められた。また、survivin-H/K-HELPワクチン治療では制がん剤および放射線耐性のトリプルネガ

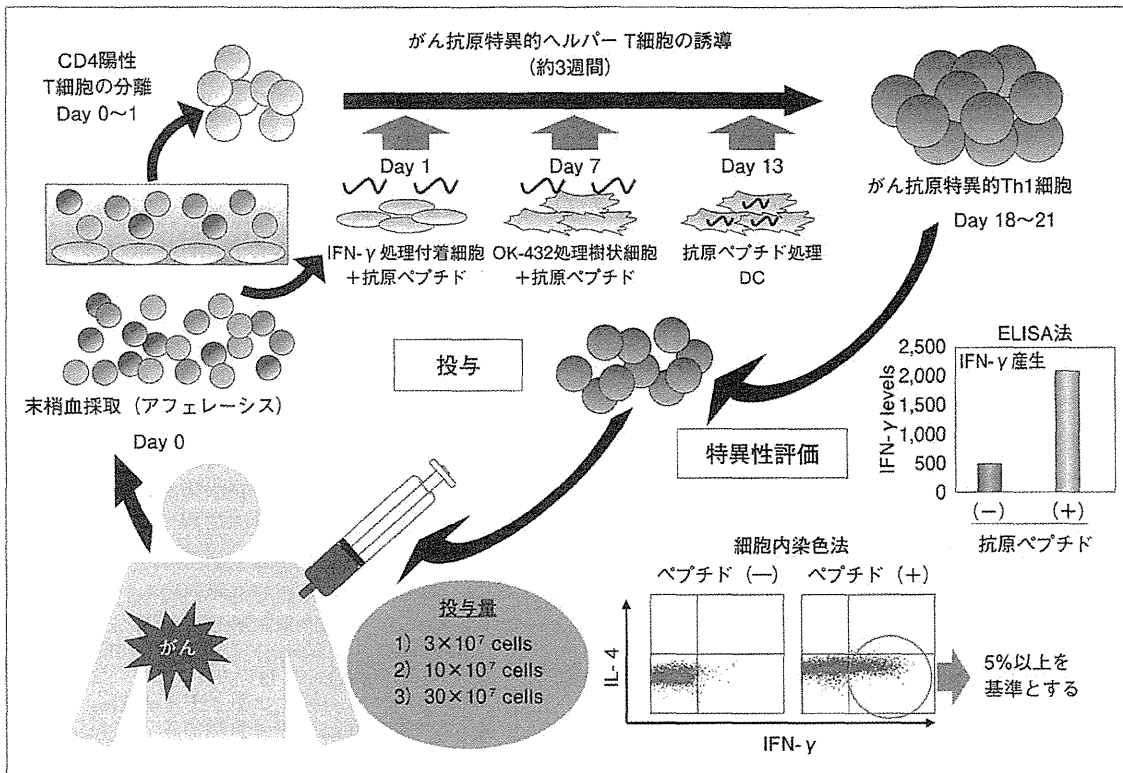


図4 がん抗原特異的ヘルパーT細胞 (Th1) 療法

[参考文献13]より引用改変

ティブ乳がん患者において、がんの消失が確認された¹⁰⁾。ヒトT細胞はマウスT細胞とは異なり、MHCクラスII分子を発現している。したがって、がん特異的Th1細胞を試験管内で誘導して、H/K-HELPと混合し、患者に投与した部位で、Th1細胞のMHCクラスIIに結合したH/K-HELPによってTh1細胞が刺激され、IL-2やIFN- γ を産生する。この局所反応でがん患者の生体内のDCが活性化され、H/K-HELPをプロセッシング、提示し、がん特異的ヘルパーT細胞、キラーT細胞を活性化し、がん特異的抗体も誘導する。OK-432とモンタノイドをアジュバントとしたH/K-HELPワクチンの第I相臨床試験の結果から考えれば、H/K-HELPとがん特異的Th1細胞をセルアジュバントとして用いたTh1細胞治療の有効性は十分期待できると思われる。Th1細胞治療の世界初の臨床研究は、近々、北海道大学病院で開始される予定である。

III 今後の展望

1991年にがん抗原が発見・同定されて以来、がん特異的な免疫をがん患者の生体内に誘導することが可能であると科学的に証明された。がんを治療し、再発を防止するためにはがんに対する特異的免疫応答を惹起し、かつ特異的免疫記憶を成立させなければならない。したがって、がんに苦しむ患者は、自分が高額な医療費を払って受ける治療が最終的にがんに対する免疫記憶を効率よく誘導できるか否かを確認すべきであろう。また、高額な医療費でがん治療を行う医師は、患者に自分が行うがん治療が、がん特異的免疫を誘導できる科学的根拠を患者に示すことができるか否かを考える必要がある。少なくとも数十年前に世界的に否定されたがん治療法を行い、患者から高額な医療費を請求するのは止めるべきであると思う。患者、医師、研究者が一体となっ

て、常に最先端の免疫理論に基づいたがん免疫療法の開発を目指すことで、国ががん免疫研究を推進し、保険医療費の問題を解決していけば、がん制圧の日は近いと考える。長い間の動物実験で辿り着いた、「ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化できればがんを治せる」という免疫理論はヒトにも応用可能である。これは、H/K-HELPがんワクチン治療の第I相臨床試験でTh1依存的な免疫反応が誘導され、CR、SDが確認できたというわれわれの結果や、MeliefらによるHPV抗原ロングペプチドワクチン¹⁵⁾で子宮頸部がんの発症が予防できたという結果から強く示唆されている。H/K-HELPとTh1細胞を用いたTh1細胞治療は、近々、北海道大学で開始されるが、われわれは本細胞治療が、米国で行われた自家ヒトクローンTh細胞を用いた養子免疫細胞治療¹⁶⁾を凌ぐ画期的なものになると期待している。一日も早く、がん特異的免疫記憶を誘導できるがんワクチン・Th1細胞治療を確立し、がんに苦しむ患者さんたちに朗報を与えたいと考えている。

参考文献

- 1) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al : A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254** : 1643-1647, 1991
- 2) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP : Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines. *Nat Med* **10** : 909-915, 2004
- 3) Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, et al : Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* **155** : 1823-1841, 1982
- 4) Nishimura T, Yagi H, Yagita H, et al : Lymphokine-activated cell-associated antigen involved in broad-reactive killer cell-mediated cytotoxicity. *Cell Immunol* **94** : 122-132, 1985
- 5) Marchand M, Weynants P, Rankin E, et al : Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int J Cancer* **63** : 883-885, 1995
- 6) Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, et al : Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* **4** : 328-332, 1998
- 7) Nishimura T, Iwakabe K, Sekimoto M, et al : Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. *J Exp Med* **190** : 617-627, 1999
- 8) Chamoto K, Wakita D, Narita Y, et al : An essential role of antigen-presenting cell/T-helper type 1 cell-cell interactions in draining lymph node during complete eradication of class II-negative tumor tissue by T-helper type 1 cell therapy. *Cancer Res* **66** : 1809-1817, 2006
- 9) Wakita D, Chamoto K, Zhang Y, et al : An indispensable role of type-1 IFNs for inducing CTL-mediated complete eradication of established tumor tissue by CpG-liposome co-encapsulated with model tumor antigen. *Int Immunol* **18** : 425-434, 2006
- 10) Chamoto K, Kosaka A, Tsuji T, et al : Critical role of the Th1/Tc1 circuit for the generation of tumor-specific CTL during tumor eradication in vivo by Th1-cell therapy. *Cancer Sci* **94** : 924-928, 2003
- 11) Zhang Y, Wakita D, Chamoto K, 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
- 12) Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, et al : Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL : its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res* **70** : 2697-2706, 2010
- 13) 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
- 14) Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, et al : First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Science* in press
- 15) Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al : Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* **361** : 1838-1847, 2009
- 16) Hunder NN, Wallen H, Cao J, et al : Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med* **358** : 2698-2703, 2008

VIII. 大腸癌の治療戦略

遺伝子療法・免疫療法

大腸癌のペプチドワクチン療法

Peptide vaccine treatment for colorectal cancer

奥野清隆

Key words : ペプチドワクチン, 免疫化学療法, 大腸癌

はじめに

ヒト癌において初めてがん拒絶抗原が証明されたのはメラノーマにおける Boon ら¹⁾の MAGE 抗原であり, その報告から現在までわずか 20 年程度が経過したにすぎない。しかし, この間, 同様の手法を用いて腺癌, 扁平上皮癌をはじめ多数の癌関連抗原が同定された。更に近年では cDNA マイクロアレイの網羅的遺伝子解析から癌に特異的に高発現する遺伝子が同定され, それらからクラス I 抗原に結合してキラー T 細胞を誘導するペプチドが選定され, 各種の癌において臨床研究が盛んに行われている。代表的な日本の研究者たちがこの領域における牽引的役割を果たしているが, 本稿では彼らとの共同研究を行ってきた進行・再発大腸癌患者に対するがんペプチドワクチン療法の成績を紹介し, 本療法の現状と今後の展望を解説する。

1. 大腸癌の免疫学的特徴

大腸癌は成長速度が比較的緩徐 (slow-growing tumor) で, 遠隔転移 (肝, 肺転移) がなければ手術単独でも 70% 以上の 5 年生存率が得られる。間質反応 (リンパ球, マクロファージの浸潤) が強く, これらの浸潤程度が予後と相関する, という研究結果が Jass の報告²⁾以来, 数多くみられる (表 1)。なかでも Naito ら³⁾は T 細胞浸潤

部位を癌巣辺縁 (margin), 癌間質内 (stroma), 癌細胞上皮内 (cancer cell nests) に細分類したところ, 癌細胞上皮内に浸潤した CD8 陽性 T 細胞が予後良好な因子であることを報告した。

また欧米ではミスマッチ修復遺伝子の異常による遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) に代表される MSI (microsatellite instability) 陽性大腸癌が全体の 15% を占めるとされ, これらは比較的低下分化腺癌が多く, 癌が多発することが多いが, その予後は意外と良好であり, その理由として MSI によって生じた遺伝子変異が免疫原性を発揮して周囲に T リンパ球浸潤を誘導するため⁴⁾と考えられている。

また, Rosenberg ら⁵⁾が 1980 年代から多種類の進行癌患者に大規模に行った LAK (lymphokine-activated killer) 細胞とインターロイキン-2 (interleukin-2: IL-2) による受動免疫療法の成績をみてもほとんどの固形癌における奏効率が 0-数% 程度の中で大腸癌は 17% 程度の奏効率があり, リンパ腫やメラノーマほどではないにせよ固形癌の中では腎癌とともに免疫療法に奏効する癌種と考えられた。したがって高度進行・再発大腸癌の治療に免疫療法のアームを取り入れることは理論的にも支持されると考えられる。

Kiyotaka Okuno: Department of Surgery, Kinki University Faculty of Medicine 近畿大学医学部 外科学

表1 大腸癌における腫瘍浸潤リンパ球(tumor-infiltrating lymphocytes: TIL)と生存期間の関連
(Shunyakov L, et al: Clin Colorectal Cancer 4: 38-45, 2004. より改変)

研究者	症例数	TILの浸潤部位	無増悪生存期間	全生存期間	追跡期間
Roncucci(1996)	397	辺縁	NR	直腸癌: 62% vs 36% 結腸癌: 61% vs 54%	5年
Ropponen(1997)	195	辺縁, 間質	HR, 0.72(p<0.05)	HR, 0.55(p<0.05)	14年
Naifo(1998)	131	辺縁	NR	HR, 0.91(p=NS)	5年
		間質	NR	HR, 0.81(p=NS)	
		癌細胞上皮内(CD8+)	NR	HR, 0.54(p<0.05)	
Nielsen(1999)	584	辺縁	NR	HR, 0.66(p=0.03)	5年
Guidoboni(2001)	109*	癌細胞上皮内(CD8+)	NR	HR, 0.33(p<0.05)	6.5年
Nanni(2002)	263	間質	65% vs 58% (p=0.2)	81% vs 72% (p=0.09)	4年
Menon(2003)	84	間質	p=0.92	NR	10年
		癌細胞上皮内	85% vs 64% (p<0.05)		
Funada(2003)	97	間質(CD8+)	NR	92% vs 72% (p<0.05)	5年

NR: not reported(記載なし), HR: hazard ratio(ハザード比), NS: not significant(有意差なし).

*うち43%はMSI陽性大腸癌.

2. がんペプチドワクチンによる免疫療法

a. テーラーメイド型ワクチン

伊東恭悟教授(久留米大)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)我が国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。それらから我が国に多い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種を選定したうえで患者に投与する個別化ワクチン(personalized vaccination)[®]を考案した。患者の免疫能に合わせたワクチン療法なのでテーラーメイド型ワクチンとも呼ばれる。こうすれば直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。更に彼らは臨床効果

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, 多くの化学療法剤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。更に化学療法剤の併用によって, 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, という相乗的な効果も報告⁷⁾されている。したがって組み合わせる化学療法剤の種類, 投与方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著者ら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[®])経口抗がん剤とテー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, 広く世界で大腸癌の標準的化学療法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

増悪生存期間 (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⁹⁾.

b. 大腸癌関連ペプチドワクチン

中村祐輔教授 (東大医科研, 国立がんセンター研究所) 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, 癌に特異的に高発現し, 更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 に結合しう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)⁹⁾, TOMM34 (34 kDa-translocase of the outer mitochondrial membrane)¹⁰⁾ 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巢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 (精巢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).

著者ら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, プロトコールの規定投与に達しなかった 2 例を除くと SD 16 例, PD 3 例であり, 無増悪生存期間 (progression-free survival: 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¹¹⁾ 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.

更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, 特に双方に CTL が誘導された群はどちらか一方に誘導された群, あるいは全く CTL が誘導されなかった群に比較して有意に生存期間が延長していた¹²⁾ (図 1). 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, 今後更に大規模な試験で検証する価値があると考えられた.

著者らの施設では 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) は同様に進行・再発大腸癌患者に上記の RNF43, TOMM34 に加えて KOC1, 更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 PR 10 例, SD 7 例, PD は 0 例という成績であったという (personal communication).

3. 今後の展望

a. 術後補助療法への応用

がんペプチドワクチン療法の第 I 相試験では接種局所の皮膚発赤, 硬結以外には強い有害事象もなく, すべて安全に投与できている. また臨床効果も症例数, 観察期間は短いもののペプチド特異的 CTL 反応と生存期間には相関が認められた. しかし, RECIST 基準を満たす病巣の縮小 (CR, PR) 例はほとんどみられず, 最大の理由は過大な担癌量だと考えられる. 現実的にはペプチドワクチンが最も威力を発揮できるのは再発予防と考えられ, 現在 Stage III 大腸癌を対象に術後にペプチドワクチン+UFT/LV を投与するランダム化比較試験を開始している.

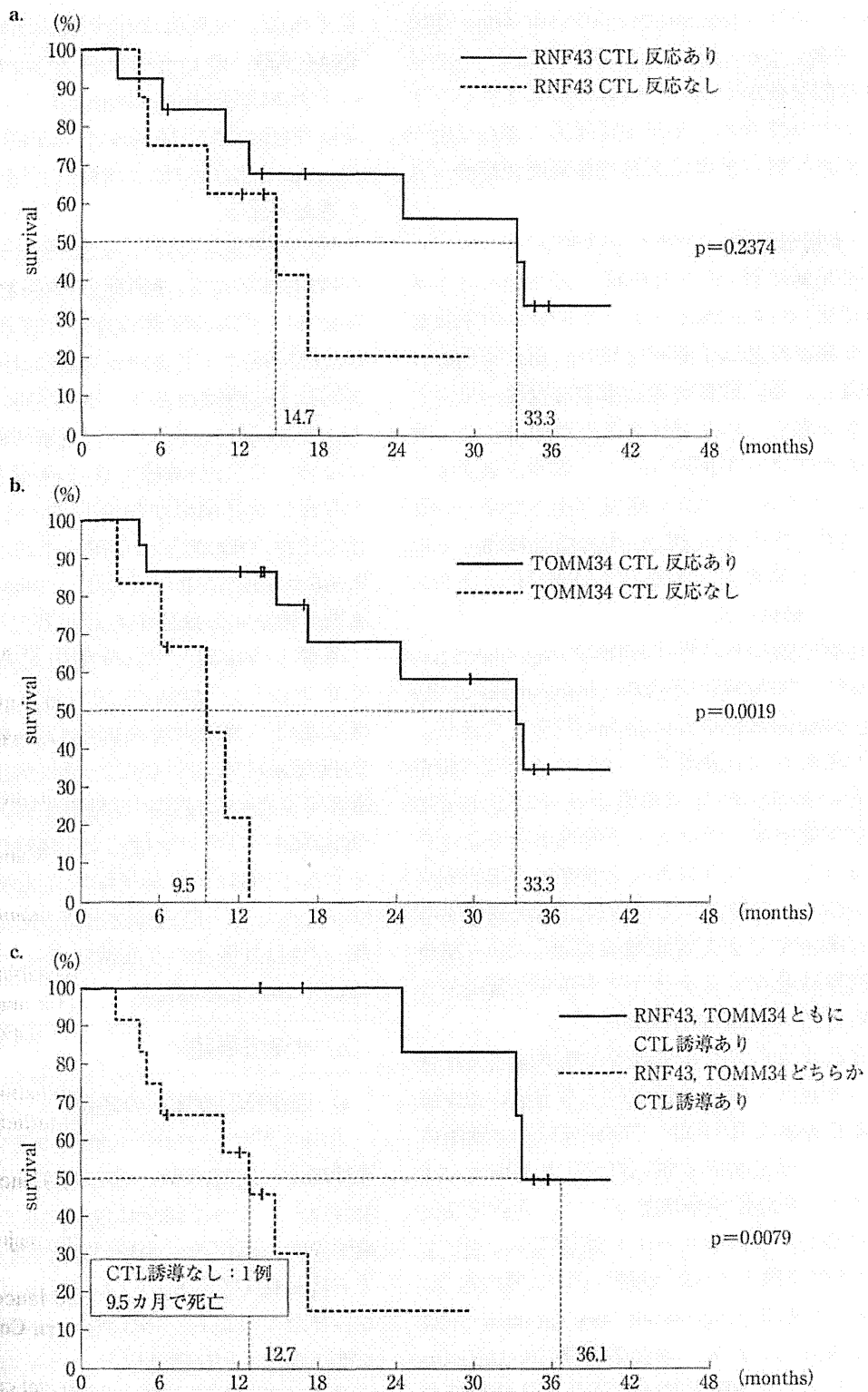


図1 ペプチドワクチンのキラーT細胞(CTL)反応性と全生存期間(OS)

再発大腸癌21例のうちRNF43, TOMM34ともにCTL反応あり(8例), RNF43のみCTL反応あり(5例), TOMM34のみCTL反応あり(7例), いずれにもCTL反応なし(1例).

a. RNF43に対するCTL反応性と生存期間(OS), b. TOMM34に対するCTL反応性と生存期間(OS), c. RNF43, TOMM34に対するCTL反応性と生存期間(OS)

b. ペプチドカクテル, ヘルパーキラー ハイブリッドペプチドなどの試み

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, より多くの組み合わせによる効果が期待される。著者らも今後は血管内皮細胞受容体 (VEGFR1, VEGFR2) ペプチドを組み合わせた4種類のワクチン治療を検討中である。欧米では13種類の大腸癌関連ペプチドを組み合わせたペプチドカクテルによる第II相試験が実施されている (IMA-910: immatics biotechnologies)。またキラーT細胞のみでなくヘルパーT細胞活性の増強をも目論んだハイブリッドペプチド (helper/killer hybrid epitope long peptide) やオーバーラッピングペプチド (overlapping pep-

tides) などロングペプチド (30~40-mer) の臨床応用も開始され, 今後の展開が大いに期待される領域である。

おわりに

がんペプチドワクチン療法の臨床研究はまだ端緒についたばかりで科学的評価ができるほど十分な症例数, 比較試験がなされているわけではない。その見地からは本法を評価するのは時期尚早であるが, 大腸癌を例にとっても本稿のように興味深い結果が得られつつある。近い将来, がんペプチドワクチンの科学的評価がなされて臨床現場に新規治療剤として登場することを信じて擲筆する。

■ 文 献

- 1) Boon T: Tumor antigens recognized by cytolytic T lymphocytes: Present perspectives for specific immunotherapy. *Int J Cancer* 54: 177-180, 1993.
- 2) Jass J: Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 39: 585-589, 1986.
- 3) Naito Y, et al: CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 58: 3491-3494, 1998.
- 4) Saeterdal I, et al: Frameshift-mutation-derived peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13255-13260, 2001.
- 5) Rosenberg SA: Adoptive cellular therapy: clinical applications. In: *Biologic Therapy of Cancer* (ed by DeVita VT, et al), p214-236, JB Lippincott, Philadelphia, 1991.
- 6) Itoh K, Yamada A: Personalized peptide vaccines: a new therapeutic modality for cancer. *Cancer Sci* 97: 970-976, 2006.
- 7) Correale P, et al: Chemo-immunotherapy of metastatic colorectal carcinoma with gemcitabine plus FOLFOX 4 followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 induces strong immunologic and antitumor activity in metastatic colon cancer patients. *J Clin Oncol* 23: 8950-8958, 2005.
- 8) Hattori T, et al: Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with UFT and UZEL for metastatic colorectal carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 58: 1845-1854, 2009.
- 9) Uchida N, et al: Ring finger protein 43 as a new target for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 10: 8577-8586, 2004.
- 10) Shimokawa T, et al: Identification of TOMM34, which shows elevated expression in the majority of human colon cancers, as a novel drug target. *Int J Oncol* 29: 381-386, 2006.
- 11) Giantonio BJ, 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* 20: 1539-1544, 2007.
- 12) Okuno K, et al: Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 12(2): 2011. (in press)

総説

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 ガイダンスを軸に—

近畿大学医学部・外科

奥野 清隆

要旨 米国 FDA (食品医薬品局) が、がん治療用ワクチンを初めて承認したことで、長い間待ち望まれていたがん特異的な免疫療法がようやく現実化した。しかしながらがん免疫療法の研究者たちには、今後も治療用ワクチンにおける適切なサロゲートエンドポイントの検討や研究デザインの確立など解決すべき問題が多く残されている。第23回日本バイオセラピー学会 (2010年、大阪) ではわが国におけるがんワクチンの承認をめざして、アカデミア、規制当局 (PMDA)、製薬企業から4名の専門家による討論会がもたれた。この総説では、そこで討論された内容、すなわちわが国におけるがんワクチン療法の現状と薬事承認に至るまでに克服すべき課題についてまとめている。

[*Biotherapy* 25 (6) : 845-850, November, 2011]

Overcoming Barriers of Cancer Vaccine Therapy in Japan

Kiyotaka Okuno

*Department of Surgery, Kinki University Faculty of Medicine***Summary**

With the recent approval by the U. S. Food and Drug Administration of the first therapeutic vaccine for cancer, the long-awaited goal of cancer-specific immunotherapy has finally been realized. However, as researchers in the field of cancer immunotherapy continue to perform definitive randomized studies, much remains to be learned about potential surrogate endpoints and appropriate study designs for therapeutic vaccines. At the 23rd Annual Meeting of Japan Society for Biological Therapy, Osaka 2010, 4 experts from academia, regulatory bodies (PMDA), and the pharmaceutical industry discussed topics surrounding approval of cancer vaccine therapy in Japan. The present report summarizes the topics of the symposium, namely the current status of cancer vaccine development in Japan, and discuss overcoming barriers in the development of cancer vaccine therapy.

Key words: Cancer vaccine, Cancer immunotherapy, Academia, PMDA, Pharmaceutical industry

Address request for reprints to: Dr. Kiyotaka Okuno, Department of Surgery, Kinki University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osaka-sayama, Osaka 589-8511, Japan

はじめに

2010年4月、米国FDA（食品医薬品局）は進行前立腺癌に対する免疫細胞製剤 Provenge® を承認した。従来の抗がん剤とはまったく異なる作用機序であるため、これに先立ちFDAは2009年がん治療用ワクチン療法ガイダンス（draft版）を公表し、広く意見を求めるとともに新しい免疫製剤の効果判定基準を模索している。このような活発な米国の動向にも刺激され、本邦でもがんペプチドワクチンに関するわが国での効果判定基準について動きが加速している。2010年12月、大阪で開催された第23回日本バイオセラピー学会総会（会長：平川弘聖教授、大阪市立大学大学院・腫瘍外科）において特別企画「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ガイダンスを軸に一」が企画されたのもその表れである。アカデミアの立場から筆者、奥野（外科）、西條長宏氏（近畿大学・腫瘍内科）、PMDAの立場から赤川治郎氏（独立法人医薬品医療機器総合機構）、製薬企業の立場から小林和道氏（大塚製薬株式会社）による講演、公開討論がもたれた。その内容に基づいて本稿では、まずわが国のがんペプチドワクチン療法の現状を紹介し、次にFDAガイダンスの主旨と内容紹介、さらに本療法が抱える問題点、今後の課題を検討してみたい。

I. わが国におけるがんペプチドワクチン療法の現状

2006年、東京大学医科学研究所、中村祐輔教授を中心に Captivation Network が組織され、現在では全国約60施設の協力の下、多種類のがん腫に対してがんペプチドワクチン治療の医師主導型臨床試験が展開されている。それらの中には企業主導治療に移行して将来市販化をめざすクオリティの高い臨床試験の成績が得られつつある。具体例として本稿では大腸癌、食道癌、膵癌に対する臨床試験を紹介する。肝癌、膀胱癌、腎癌、肺癌などについても有望な臨床試験が展開されており、詳細は他著¹⁾を参考にされたい。

1. 進行・再発大腸癌に対するがんペプチドワクチンと経口UFT/LV（UFT/Leucovorin）併用療法

奥野らによる進行・再発大腸癌に対する二種の大腸癌高発現遺伝子（RNF43, TOMM34）由来のHLA-A24拘束性がんペプチドと経口抗がん剤UFT/LVを併用する第I相試験である²⁾。21例に対して施行され、有害事象はこれまで報告されたUFT/LVのパターンとはほぼ同じで安全性に問題は無い。全症例の無増悪生存期間、全生存期間（中央値）はそれぞれ7.2か月、24.4か月である。これらのうちRNF43, TOMM34両方にcytotoxic T lymphocyte (CTL) 活性が誘導されたのは8例、どちらか一方のCTL活性が誘導されたのが12例、いずれの活性も認められなかったのは1例であった。全症例の、さらにCTL活性の誘導能と生存期間との関連を検討したところ、両方にCTL活性が誘導された群は最も生存期間が良好であり、次いでどちらか一方にCTL活性が得られた群、いずれのCTL活性も得られなかった群（1例）が最も生存期間不良であった（図1）。

これらの結果から、われわれは、Stage III大腸癌の術後補助療法として最適な治療法と考え、多施設共同ランダム化比較試験に向けてのfeasibility studyを開始している。

2. 標準療法不応性の食道癌に対するがんペプチドワクチン療法

河野浩二（山梨大学）らが中心となって行っている標準療法不応性の食道癌にHLA-A24拘束性の新規がんペプチド三種を用いる臨床研究である³⁾。第I相試験ではHLA-A24陽性の進行・再発食道癌10例に施行され、本法の安全性が確認された。さらに10例中9例にペプチド特異的T細胞反応が検出され、そのうち2例に臨床効果が認められた。この結果を受けて多施設共同の第II相探索的試験が行われた。全国7施設で標準療法不応性の進行・再発食道癌60例に対してがんペプチドを投与し、後にHLAで振り分ける方法（HLA-key open法）が採用された。わが国のHLAタイピングによるとHLA-A24陽性は約60%なので理論的にHLA-A24：非HLA-A24は6：4に割り振られるはずである。事実、本研究の60例はHLA-A24群が35例、非HLA-A24群が

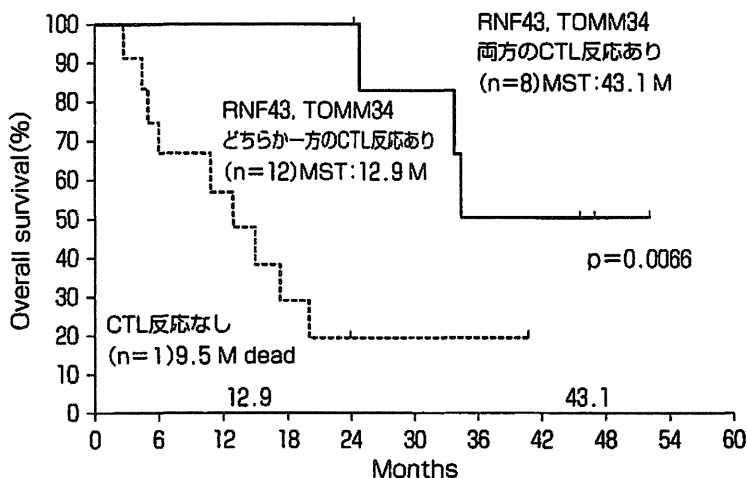


図1 RNF43, TOMM34 の CTL 反応と生存期間

25例であった。無増悪期間、全生存期間を HLA タイプに応じて分析するといずれも HLA-A24 群が良好で、さらにペプチド特異的 CTL 細胞反応性と生存期間を検討すると三種ともに反応がみられた群、二種の反応がみられた群、次いで一種の群と続き、CTL 反応なし群が最も生存期間が不良であった。現在はさらに同サイズ (60 例) の探索的研究を実施中であり、これらの結果を基に企業主導治験に進む予定である。

3. 進行肺癌に対するペプチドワクチンと gemcitabine (GEM) の併用療法

山上裕機 (和歌山県立医科大学) らによる進行肺癌に対して腫瘍新生血管因子レセプター 2 (VEGFR2) を標的とした HLA-A24 拘束性ペプチドと GEM を用いる臨床研究である⁴⁾。彼らは第 I 相試験でペプチドの量を 3 段階に分けた 3×3 試験を行い、安全性を確認の上、T 細胞反応の強い 2.0 mg を推奨用量とした。その後、全国 27 施設の多施設共同ランダム化試験 (PEGASUS-PC Study)、すなわち HLA-A24 陽性患者をペプチド群とプラセボ群を 2:1 に割り付けるランダム化第 II/III 相比較試験を開始した。2009 年 2 月より開始し、6 月には安全性に関する中間解析を行い、問題はなかった。2010 年 1 月には 153 例の登録を終了し、11 月の有効性に関する中間解析では「継続」の判定がだされている。この結果によっては、直ちに企業主導治験へ、さらに市販化へという道が期待されている。

このように標準療法抵抗性の進行肺癌、進行食道癌という極めて予後不良ながんでは臨床研究が早く進み、その効果判定基準の策定が喫緊の課題となっている。次項ではその指標となる FDA ガイダンスの内容を紹介する。

II. FDA がん治療ワクチンのガイダンスの要点と解説

1. 試験デザイン

第 I, II 相 (早期臨床試験) と第 III 相試験 (後期臨床試験) に分けられるが、従来の化学抗がん剤とは異なる臨床試験デザインを考慮する必要がある。

標準治療抵抗性となったがん患者は担がん量が多い上に複数のがん治療 (強力ながん化学療法や放射線療法) によって免疫システムが障害を受けている可能性がある。さらにがんワクチンで抗腫瘍免疫が誘導されるにも時間を要するため、結果的に抗腫瘍効果が発揮できない可能性がある。したがって本来、がんワクチン療法は微小な担がん状態の患者が適する。[筆者註:たとえば外科手術後のアジュバント療法は本法の最適な臨床応用であろう。]

2. 安全性の検証

第 I 相試験の目標は安全性プロファイル、換言すれば有害事象の検証とともに最大耐用量 (maximum tolerated dose, MTD) の決定であるが、化学抗がん剤のような直線的に増加する

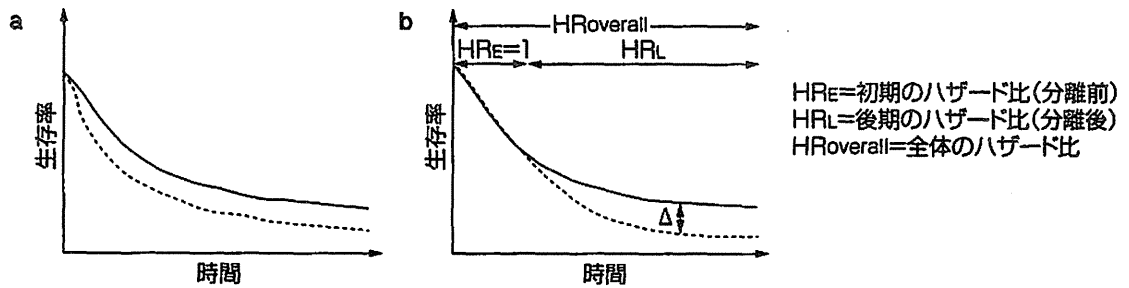


図2 a: 従来の化学抗がん剤の有効性検定における前提条件, ①生存曲線の分離(有効性)には時間を要しない。②死亡(イベント)は時間に比例して起こると仮定。
 b: 生存曲線の遅延効果-モデルシナリオ-, ①治療初期は効果が現れず, 一定期間後に生存曲線が分離する(有効性が発揮される)。②分離前の無効期間を代償する後期の生存曲線の分離(Δ)を評価することが必要。

dose-toxicity curve をとらないため, がんワクチンでは通常, MTD は観察されないことが多い。またヒトの免疫応答を誘導するがんワクチンでは実験動物を用いた前臨床試験は適応されないというのも大きな特徴である。

3. 免疫反応モニタリング

用量とスケジュールを最適化するために, 適切かつ再現性の高い免疫反応のモニタリングを確立することが重要である。このことは後期臨床試験デザインを考える上でも大きな理論的根拠となる。

4. 効果発現の遅延と評価法

がんワクチンによる特異的免疫反応が誘導されるためには一定期間を要することが多い。したがって生存期間を観察すると試験初期には効果を示さないが, 後期になって生存曲線の分離が起こることがしばしばみられる。これを評価するには従来の Cox 比例ハザードモデルは適切とはいえず, 新しい統計学的手法を導入すべきかもしれない。〔筆者註: 2008 年の米国臨床腫瘍学会の教育講演, ASCO2008 Educational Session: "Endpoints for immunotherapy studies: Design and regulatory implication" において Dr. Hoos は, 免疫療法に特徴的な生存期間の分離と統計解析法について解説を加えている(図 2a, b)。このような場合の統計解析法として Harrington-Fleming 検定などが適切とされる。〕

5. 併用療法

抗腫瘍免疫機構が解明されるにつれ, がんの免疫学的逃避機構もしだいに明らかにされてきた。

それに基づき, 抗原提示細胞の活性上昇, エフェクター T 細胞の活性化, 制御性 T 細胞の除去などを求めて他の併用薬, 併用療法も検討されるべき課題である。〔筆者註: この意味では化学抗がん剤や放射線療法も投与量, 投与時期を考えればがんワクチン療法の効果を増強させる可能性がある。ただし作用機序の解析がいつそう複雑になるため, 研究デザインの作成には慎重さが求められる。〕

以上, FDA ガイダンスから要点を解説した。なお, 正確を期すために筆者の考察, 加筆は筆者註として記載した。詳細は原文⁹⁾を参照されたい。

III. 克服すべき課題

アカデミア, 製薬企業, PMDA ともに最終目標は優れた治療薬を広く国民に届けることであり, 具体的には「医薬品としての市販化」である。がんペプチドワクチンはこれまでの抗がん剤とは異なる機序をもつ新しい抗腫瘍製剤であり, 新しい判定基準が必要である。そのためには三者相互の協力が不可欠である。ここではワクチン実用化に向けて克服すべき課題をそれぞれの立場, 役割から考察してみたい。

1. アカデミアの役割

医師主導型の第 I 相~早期第 II 相試験において有害事象を検討し, proof-of-principle (POP) を得て企業の治験に引き継ぐ。アカデミアでは GCP 準拠のデータは得られないため, 企業治験となれば「やり直し」を余儀なくされる。時間的, 労働的ロスをできるだけ避けるよう quality の高い臨

表1 一般臨床研究と治験の比較

	一般臨床研究	治験
根拠	厚労省告示 臨床研究倫理指針	薬事法 GCP省令
届出/許可	機関の長	機関の長, 厚労省
未承認/適応外薬	不可	可
試験物のグレード	言及なし	GMP, GLP 1314号通知
安全性試験		要
DM (データマネジメント)		
モニタリング		
SAE (重篤な有害事象) 報告	機関の長→厚労省	機関の長, 厚労省
補償	介入研究で要	GCP 要
総括報告	機関の長	厚労省
文書保存	言及なし	5年以上
厚労省の調査	可能性あり	あり

(永井洋士・他：アカデミアにおける臨床開発の特徴と今後の方向性。
Mebio 27(12)：135-140, 2010より引用、一部改変)

床試験を行うことが肝要である。また米国FDAガイダンスを基に本邦でガイドラインを作成することもアカデミアの使命であろう。現在、日本バイオセラピー学会では山口佳之 委員長（川崎医科大学・臨床腫瘍学）の下、日本版がん治療用ペプチドワクチンガイダンス（仮題）案を作成中である。

2. PMDA の役割

審査機関という性格上、年間数多くの申請書類が届く。しかし人的パワーが欧米に比較して十分ではないため、その仕事量は膨大なものになる。しかもそれらの審査を厳正に行う必要があるが、がんペプチドワクチンのような新しい抗腫瘍剤は従来の化学療法剤とは作用機序が異なるため、その審査に戸惑い、難渋されることは想像に難くない。その際には米国のFDAガイダンスは大きな指標となるが、先に述べたわが国におけるがんペプチドワクチンガイダンスが策定されていれば大きな支援になる可能性がある。

3. 製薬企業の役割

治験の実施を行う。治験は薬事法の下、薬剤はGCP準拠でデータ管理体制やモニタリング体制が整備された環境で実施する必要がある（表1）。

文字どおり、ヒト、カネ、モノのハードルが格段に高く、製薬企業が関与しないと事実上、治験は実施できない。医師主導で実施された臨床試験のデータは使用できないが、できるだけ円滑に企業主導治験に移行するためにも企業はアカデミアとの協体制を早めに構築して、プロトコルの作成、治験参加施設の選定などの整備を行う必要がある。

おわりに

がん治療薬の開発においてわが国は欧米の後塵を拝しており、その結果、がん治療薬の輸入大国となり、わが国の医療費高騰の一因となっている。その原因の一つに臨床試験の枠組みの不備が指摘されている。臨床開発を効率よく実施するためにはアカデミア、製薬企業、PMDAの相互の協力が必須である。がんペプチドワクチンは新しいタイプの抗腫瘍薬剤であり、世界的にも正にこれからの開発薬剤である。今こそがんペプチドワクチンの臨床試験、治験を円滑に進めて新しいがん治療薬を日本から世界に発信する時代である。

文 献

- 1) 中村祐輔・編: がんペプチドワクチン療法, 中山書店, 東京, 2009.
 - 2) 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(1): 73-79, 2011.
 - 3) 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(8): 1502-1509, 2009.
 - 4) 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(2): 433-439, 2010.
 - 5) Guidance for industry: clinical considerations for therapeutic cancer vaccines, draft guidance. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research, 2009.
-