

図10 H/K-HELPによる抗腫瘍免疫増強の作用機序

H/K-HELP癌ワクチンの効果的な免疫賦活効果のメカニズムを解明するため、卵白アルブミン(OVA)のヘルパーエпитープ、キラーエピトープをペプチドリンカーで化学的に結合させH/K-HELPを作製し、マウスモデルにおいて詳細な検討を実施した。H/K-HELPを足蘆に投与、膝下リンパ節、遠隔リンパ節からAPCを採取し、CFSCラベルしたOT1細胞と混合培養した(A)。CSFCラベルOT1, OT2をi.v.投与し、所属リンパ節における抗原提示能の持続を検討した。所属リンパ節のDC特異的に、かつ長期間、抗原提示されることが確認された(B)。また、マウス生体内においてショートペプチドに比べて、H/K-HELPで効果的にOVA特異的CTLが誘導され(C)、担癌マウスを用いた治療実験ではH/K-HELP癌ワクチンでは約80%のマウスで完全治癒が認められたがショートペプチドでは延命効果のみであった(D)。

されたSteinmann博士の偉大さであった。H/K-HELPは所属リンパ節のプロフェショナルDCにのみ提示されていたのである。しかし、ショートペプチドは所属リンパ節のDCのみならず、T、B細胞にも提示され、遠隔のリンパ節にまでAPCが分布していた。パッとみた感じでは、全身で各種細胞がOVA抗原エピトープを提示した方が、宿主の免疫賦活には有利のような印象を受ける。しかし、T細胞やB細胞には補助分子が発現していないため、このような細胞群が抗原提示した場合には、免疫寛容を誘導するという報告もある。それに比べ、H/K-HELPの場合は、プロフェショナルなAPCであるDCにのみ提示され、

しかもそのAPCが抗原を摂取した所属リンパ節にのみとどまるという、奇跡に近いほど魅力的なデーターであった。30merのアミノ酸からなり、MHCとの直接的結合はできなく、一度DCに取り込まれてから、プロセッシングされ、ヘルパーエピトープとキラーエピトープに切断され、DC細胞表面上のクラスI、クラスIIに提示され、対応する特異的T細胞を刺激する。担癌生体における癌治療過程では、所属リンパ節における「TregとTh1の攻防」が、その後の癌特異的CTL誘導を決定する重要因子であることを考慮すると、H/K-HELPが従来のショートペプチドと異なり、所属リンパ節のDCにのみ提示され、Th1細胞、

Tc1細胞を効果的に誘導できることが、ヒト臨床研究でH/K-HELPが予想外の良い効果を示した重要な理由の一つと考えられる。

図10-Bに示したように、H/K-HELPワクチンはショートペプチドに比べ、より長くワクチン効果が持続し、ショートペプチドは10日ほどで減弱し始めるのに対して、H/K-HELPを接種したマウスの抗原提示DC細胞は、20日以上の間、T細胞刺激能を持続することができた。さらに、H/K-HELPはショートペプチドに比べて、効果的に癌特異的テトラマー陽性のキラーT細胞やThを誘導でき、担癌マウスを完全治癒させることができる強い抗腫瘍免疫を誘導できることが示された(図10-C, D)。

おわりに

癌抗原が発見され、癌特異的免疫治療で癌の制圧をと思っていたが、癌幹細胞の概念や免疫バランスの新たな概念が提唱され、癌はさまざまな治療法を回避しながら無制限な増殖を維持し、免疫監視機構までも味方にして生き延びる術を持っているらしいことが判明した。サイエンスのロマンが尽きないことは科学者冥利につきる。しかし、癌に苦しむ人口は増加する中で、一日も早く免疫理論に基づいた治療法を開発することが科学者の急務であると考えている。もし、癌幹細胞に存在する共通癌抗原を見出し、その抗原に特異的なTh1細胞を誘導することができれば、Tregの誘導を抑制しながら癌患者に癌特異的CTLを効果的に誘導でき、再発防止さえも期待できる画期的な癌免疫細胞治療の開発が期待できるだろう。放射線治療により癌特異的CTLが腫瘍内に誘導されることも確認しており¹⁵⁾、臨床に応用する際には放射線治療や化学療法剤などの併用治療をすることがより良い癌免疫療法の開発につながるものと考えている。Th1細胞治療に関するマウスを用いた基礎的研究はほぼ終了し、その免疫理論背景にも矛盾はないものと考えている。事実、H/K-HELP癌ワクチン治療の第I相試験で、効果的なTh1依存的免疫の誘導と相まって評価対象癌が画像上、完全に消失する症例が確認された。したがって、ヘルパーエピトープとキラーエピトープを結合させた癌抗

原ロングペプチドの開発が今後、有効な癌ワクチンとして世界中の争点となると予想される。また、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、最近、Th1細胞とH/K-HELPを用いた第I相臨床研究を開始したので、その成果にも期待したい。

文 献

- 1) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254 : 1643.
- 2) 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.
- 3) Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361 : 1838.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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* 2012; 103 : 150.
- 8) Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fos-

- ters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004 ; 10 : 942.
- 9) Cheng P, Corzo CA, Luetteke N, et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 2235.
 - 10) Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, et al. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis. *Eur J Immunol* 2010 ; 40 : 1927.
 - 11) 鵜田大功, 西村孝司. 癌の発生, 増殖における protumor cellとしてのIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞の意義. ニューサイエンス社 *Medical Science Digest* 2010 ; 36 : 18.
 - 12) Sumida K, Wakita D, Narita Y, et al. Anti-IL-6 receptor mAb eliminates myeloid-derived suppressor cells and inhibits tumor growth by enhancing T-cell responses. *Eur J Immunol*. In press 2012.
 - 13) Tajima M, Wakita D, Satoh T, et al. IL-17/IFN- γ double producing CD8⁺ T (Tc17/IFN- γ) cells : a novel cytotoxic T-cell subset converted from Tc17 cells by IL-12. *Int Immunol* 2011 ; 23 : 751.
 - 14) Satoh T, Tajima M, Wakita D, et al. The development of IL-17/IFN- γ -double producing CTLs from Tc17 cells is driven by epigenetic suppression of *Socs3* gene promoter. *Eur J Immunol*. In press 2012.
 - 15) 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.
 - 16) DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, et al. CD4⁺ T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009 ; 16 : 91.
 - 17) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004 ; 10 : 909.
 - 18) Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002 ; 298 : 850.
 - 19) 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.
 - 20) 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.

* * *

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

杉浦 史哲*¹ 井上 啓介*¹ 奥野 清隆*¹ 助川 寧*²

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1760-1762, November, 2012]

Clinical Study of Peptide-Cocktail Vaccination with Tegafur-Uracil/Leucovorin for Advanced Colorectal Cancer: Fumiaki Sugiura*¹, Keisuke Inoue*¹, Kiyotaka Okuno*¹ and Yasushi Sukegawa*² (*¹Dept. of Surgery, Kinki University, School of Medicine, *²Institute of immunotherapy for Cancer, Kinki University)

Summary

cDNA microarray technology coupled with laser microdissection has been used to identify human leukocyte antigen (HLA)-A24-restricted epitope peptides as potential targets for cancer vaccination in colorectal cancer patients. These antigenic peptides were derived from 2 different testis cancer antigens, ring finger protein 43 (RNF43) and translocase of outer mitochondrial membrane 34 (TOMM34). We conducted a clinical trial of vaccines against colorectal cancer specific peptides (RNF43 and TOMM34) with tegafur-uracil/Leucovorin (UFT/LV) for the treatment of advanced or recurrent colorectal cancer. The vaccinations were well tolerated without any adverse events. The highest long-term survival was observed in the group showing cytolytic T-lymphocyte (CTL) responses against both RNF43 and TOMM34, followed by the group showing CTL responses against only RNF43 or only TOMM34. A new study has been planned in order to obtain more immunological responses, and we have started a clinical trial of vaccines against multiple peptides [RNF43, TOMM34, forkhead box protein M1 (FOXMI), maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK), holliday junction recognition protein (HJURP), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1, and VEGFR2] by using UFT/LV for the treatment of advanced or recurrent colorectal cancer. **Key words:** Peptide vaccine, Colorectal cancer, Clinical study

要旨 大腸癌に対する癌ワクチンとしての特性をもつ HLA-A24 拘束性ペプチドワクチンが同定された。大腸癌特異的ワクチン RNF43, TOMM34 と UFT/LV 併用療法の臨床試験を行った。重篤な有害事象を認めず安全に施行できた。RNF43 と TOMM34 両方の CTL 反応を認めた症例は、RNF43 または TOMM34 いずれか一方の CTL 反応を認めた症例に比べ長期生存を得た。より多くの免疫反応を得るために、新しい臨床試験を計画した。進行再発大腸癌患者に対し、複数のペプチド (RNF43, TOMM34, FOXMI, MELK, HJURP, VEGFR1, VEGFR2) と UFT/LV 併用療法を開始している。

I. 背 景

大腸癌で高発現を認める腫瘍抗原 ring finger protein 43 (RNF43)¹⁾・translocase of outer mitochondrial membrane 34 (TOMM34)²⁾ が同定され、これら由来の HLA-A24 拘束性ペプチドを用い、進行再発大腸癌患者に対し UFT/LV 併用ペプチドワクチン療法の第 I 相臨床試験を行ってきた³⁾。安全性が確認され、2種のペプチドに対する cytotoxic T lymphocyte (CTL) を誘導できた症例では全生存期間の延長傾向があったため (図 1)、複数のペ

プチドを用いたカクテル療法を計画した。

II. 目 的

進行再発大腸癌に対し、網羅的遺伝子解析により同定された大腸癌特異的新規腫瘍抗原 (RNF43, TOMM34, FOXMI, MELK, HJURP) および腫瘍新生血管関連遺伝子 (VEGFR1, VEGFR2) 由来の HLA-A24 拘束性エピトープペプチドと UFT/LV の併用療法を行い、主目的として安全性と免疫反応性を、副次目的として無増悪生存期間と全生存期間を評価する。

*¹ 近畿大学医学部・外科

*² 近畿大学腫瘍免疫等研究所

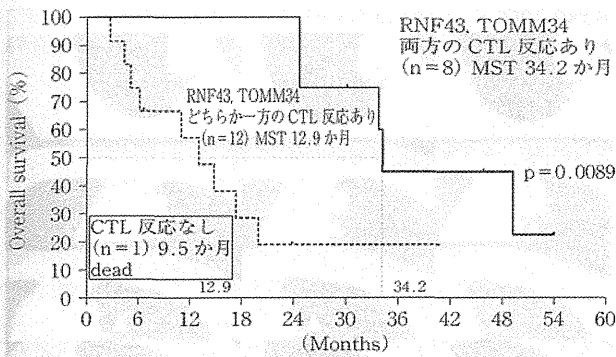


図1 RNF43, TOMM34 ペプチド特異的 CTL 反応の有無と全生存期間 (OS)
RNF43 と TOMM34 両方の CTL 反応を認めた 8 例は、RNF43 または TOMM34 いずれか一方の CTL 反応を認めた 12 例、両方の CTL 反応を認めない 1 例に比べ長期生存を得た。

III. 対 象

- ① 切除不能な原発または転移病巣を有する大腸癌患者、
- ② HLA-A24 陽性、③ performance status (PS) が 0 または 1、④ 前治療が施行されている場合には、wash-out 期間として 4 週間以上を設けることなどを登録条件とした。

IV. 方 法

UFT 300~600 mg (300 mg/m²を基準)/day, LV 75 mg/day を 4 週投薬 1 週休薬で行い、同時に 7 種類のペプチドカクテルを毎週皮下投与し、5 週間で 1 コースとする。以上を 2 コース行い、有害事象は CTCAE にて、免疫反応は IFN- γ 産生を enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法にて測定することでペプチド特異的 CTL の誘導を判定し、臨床効果は RECIST に基づき評価する。

表 1 Patients characteristics

No.	Gender	Age	Sites of mets	PS	Previous treatment
1	F	61	Lung, peritoneum	1	FOLFOX + BV, FOLFIRI + BV
2	F	62	Lung, bone	1	SOX + BV
3	F	76	Lymph nodes	0	SOX + BV, S-1
4	M	58	Lymph nodes, lung, bone	1	XELOX + BV, CPT-11 + Cmab
5	F	66	Lymph nodes, liver	1	FOLFOX + BV, FOLFIRI + Pmab, S-1
6	M	65	Lung, pelvis	1	UFT + LV, S-1, FOLFIRI + Cmab, RT
7	F	58	Lung, bone	1	UFT + LV, CPT-11 + Cmab, FOLFOX + BV, Pmab
8	M	61	Lymph nodes, lung, liver	1	UFT + LV, FOLFOX, S-1, Cmab
9	F	49	Lymph nodes	1	FOLFOX, FOLFIRI + BV
10	M	66	Lymph nodes, peritoneum	0	FOLFOX + BV
11	F	62	Lung, pelvis	0	XELOX + BV, FOLFIRI + BV
12	M	58	Lung, liver	0	XELOX + BV, SOX + BV, IRIS + BV
13	F	62	Lung, liver	0	FOLFOX + BV, FOLFIRI + BV
14	M	72	Lung, liver, brain	1	UFT + LV, FOLFOX, FOLFIRI + BV
15	F	61	Lung, lymph nodes, peritoneum	1	UFT + LV, FOLFOX + BV, FOLFIRI + Cmab
16	F	69	Liver	1	FOLFIRI + BV
17	F	75	Lymph nodes, lung	1	XELOX + BV, FOLFIRI + BV
18	F	57	Liver	0	FOLFOX, XELOX, FOLFIRI + BV
19	F	64	Lymph nodes, lung, liver	0	UFT + LV, FOLFOX, S-1
20	F	53	Liver, peritoneum	0	FOLFOX + Cmab, FOLFIRI + BV, S-1
21	M	46	Lung, liver	0	XELOX + BV, IRIS
22	M	64	Liver	0	XELOX, CPT-11 + Cmab
23	F	60	Lymph nodes, lung	0	FOLFOX + BV, UFT + LV
24	F	61	Bone	0	FOLFOX + BV, FOLFIRI + BV
25	F	78	Lymph nodes, lung, liver	0	FOLFOX, FOLFIRI
26	M	56	Peritoneum	2	FOLFOX, FOLFIRI + Pmab
27	M	63	Liver, pleura	2	XELOX + BV, IRIS, CPT-11 + BV
28	F	64	Lymph nodes, lung	0	5-FU + LV, XELOX + BV, FOLFIRI + BV
29	M	58	Peritoneum	0	FOLFOX + BV
30	M	50	Lymph nodes, lung	1	OX + BV, FOLFIRI + BV, Pmab

表 2 Immunological responses and clinical responses

No.	No. of vaccine	Vaccine site reaction	Clinical response	TTP (day)	OS (day)
1	31	Ind, Red	PR		221
2	24	Ind	PD	71	162
3	26	Ind, Red	SD	141	176
4	8	(-)	PD	43	127 (dead)
5	15	(-)	SD (OR)		99
6	15	Ind	SD		99
7	14	Ind	SD (OR)		93
8	14	Ind	SD		93
9	12	Ind	SD		78
10	10	Ind, Red	(SD)		64
11	11	Ind, Red	SD (OR)		71
12	9	(-)	(SD)		57
13	11	Ind	PR		71
14	9	(-)	PD		70 (dead)
15	9	Ind	(SD)		57
16	8	Ind	(SD)		50
17	8	(-)	(SD)		50
18	6	(-)	(SD)		36
19	7	Ind	(SD)		43
20	6	(-)	(SD)		36
21	3	(-)			15
22	6	(-)	(SD)		36
23	4	(-)			22
24	4	(-)			22
25	3	(-)			15
26	3	(-)			15
27	0				
28	2	(-)			8
29	2	(-)			8
30	1	(-)			1

V. 結 果

30例が登録され本療法を開始している(表1)。2012年5月現在、重篤な有害事象を認めず治療を継続している。2例で腫瘍縮小が確認された(表2, 図2)。

前治療 UFT+LV, FOLFOX+BV, FOLFIRI+Cmab

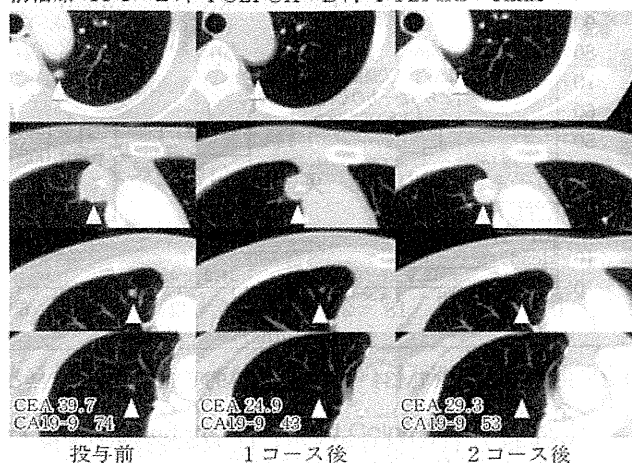


図 2 症例 13, 62 歳, 女性。
化学療法不応の多発肺転移が縮小した。

結 論

UFT/LV の内服に 7 種ペプチドワクチンカクテルを加えた本療法は、従来の化学療法とは異なり全生存期間の改善が期待される免疫療法として、第 I/II 相臨床試験を開始している。

謝辞 本研究を遂行するに当たり、ペプチドワクチン(RNF43, TOMM34, FOXM1, MELK, HJURP1, VEGFR1, VEGFR2)は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、中村祐輔教授、角田卓也准教授らから供与を受けた。さらに免疫モニタリングなどの解析には同研究室の援助を受けたことを記し、深甚なる謝意を表明する。

文 献

- 1) Uchida N, Tsunoda T, Wada S, *et al*: Ring finger protein 43 as a new target for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 10(24): 8577-8586, 2004.
- 2) Shimokawa T, Matsushima S, Tsunoda 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(2): 381-386, 2006.
- 3) 奥野清隆, 杉浦史哲, 塩崎 均: 標準療法抵抗性の再発大腸癌に対するがんペプチドワクチン免疫化学療法の安全性と臨床効果. *日臨外会誌* 71(9): 2249-2254, 2010.

本論文の要旨は第 33 回癌免疫外科研究会において発表した。



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とも出来ないからである。そこで現在は最大公約的な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、膀胱癌、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。なかでも進行膀胱癌に対する多施設

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は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思われる。

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

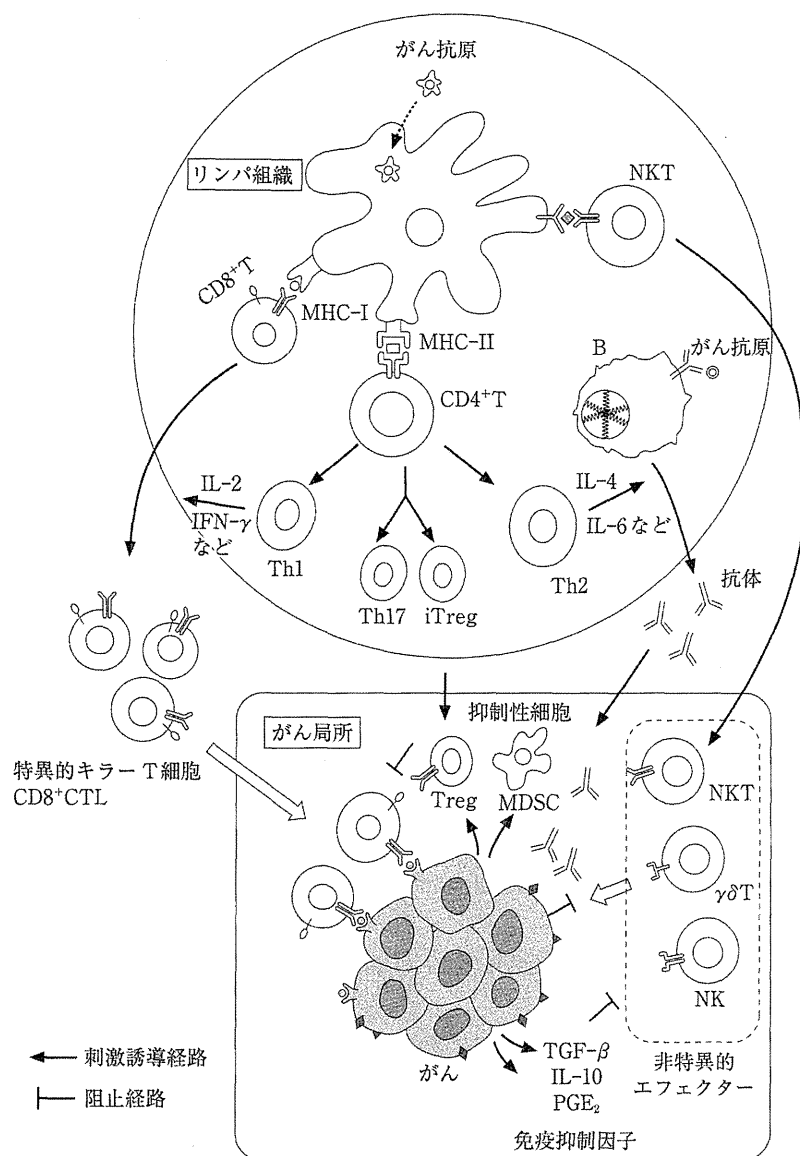


図1 がんに対する免疫応答機構

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³⁾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療(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 Biotherapeutics	膠芽腫	Phase III	USA	樹状細胞(DC)を患者の脳腫瘍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を適応としてオーファンドラッグに指定された。
DCVax-Prostate	Northwest Biotherapeutics	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	
E75 vaccine	Galena Biopharma	固形癌	Phase I	スイス	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、膵癌, 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。
			Phase III	USA	
		乳癌	Phase III	USA	
		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	進行性膵癌	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。 膵癌に対する 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 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、リボ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	進行性膵癌	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	膀胱癌	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	膀胱癌	Phase III	日本	正常細胞にはほとんど発現せず、膀胱癌細胞に高頻度、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。
ONT-10	Oncothyreon ImmunoVaccine	固形癌	Phase I	USA	MUC-1をベースとした第3世代のリポ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個ワクチン。
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	膀胱癌	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	
		非小細胞肺癌, メラノーマ	Phase III	USA	
			Phase II	ノルウェー	
		肝癌	Phase II	EU	
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、膀胱癌、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)	USA			
Theratope STn-KLH	Oncohyreon	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 Phase III	ロシア USA	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。
			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, 痔瘻, 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.