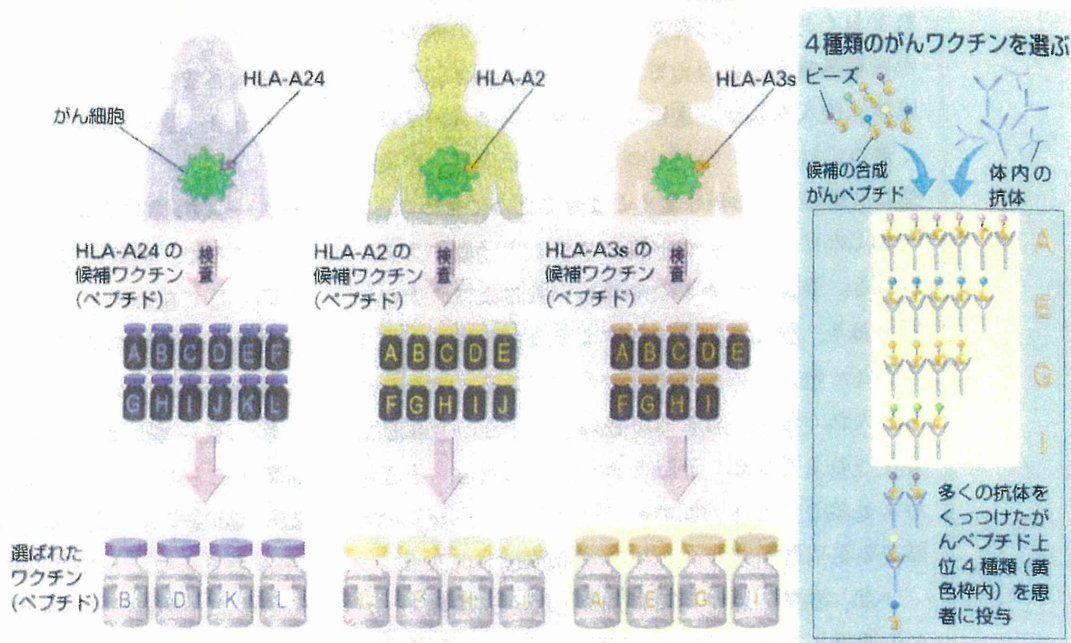


## 一人一人に最適ながんワクチンを投与する「テーラーメイドがんワクチン治療」

(左) テーラーメイドがんワクチン治療では、患者のがん細胞の表面の“手”の形(HLA型)が調べられる。そして、そのHLA型が乗せられる複数のがんペプチドの中から、体内の抗体が多くくっつく上位四つのがんペプチドをワクチンとして投与する。(右) 抗体がどのがんペプチドとどれくらいくっついているかを調べるために、抗体にまぜるペプチドには、種類ごとに色をかえた“ビーズ”をつけておく。そして“ビーズ”の色の量を検出することで、多くの抗体をくっつけたがんペプチドを見つける。



うしたほうが、一から攻撃態勢をつくりあげるよりもすばやく、強力な攻撃を期待できるのです」と語る。

体内で攻撃準備のととのっているがんペプチドを知るためには、「B細胞」という免疫細胞が出す、血中の「抗体」を使う。攻撃すべき相手にくっつくタンパク質だ。

まず、患者の血液を採取し、そこに含まれる抗体と、複数の候補ペプチドをまぜて反応させる。このとき、ペプチドの種類ごとに、それぞれことなる色の“ビーズ”を化学結合させておく。その後、抗体をつけた各色のビーズの量をはかる。その結果、どのビーズ、すなわちどの種類のペプチドが、血中の抗体と最も多く反応したのかがわかる。体内では、抗体と多く反応したペプチドに対する攻撃態勢ができていくということになる。こうして、反応量の多かった上位四つのペプチドを投与するのだ。

「患者さんは、つねに免疫力を高めておくべきなので、がんワクチンはどんなときでも使うべきです。体の状態をよくするために使うのもよいし、手術後にがんを再発させないため、また、がんを大きくしないために使うのもよいでしょう」(伊東教授)。

### これまでのがん治療とあわせて使うのがよい

ここまでに紹介してきた免疫細胞治療やがんワクチンは、今後、医療の現場でどのように使われてい

くのだろう。「免疫治療はほかの治療法より格段に副作用が軽く、体力のない患者さんにも使えます。また、抗がん剤より効き目が長くつづきます」と後藤院長は語る。「しかし攻撃力が弱く、効き目が出るまでに時間がかかります。免疫治療はまだ、これまでのがん治療に変わるものでなく、あわせて使われていくものです」(後藤院長)。実際、免疫治療と抗がん剤治療の組み合わせが、患者の生存期間の延長や、がん組織の縮小をみちびくデータが報告されている。

しかし、免疫治療が普及するにはまだ時間がかかりそうだ。2010年、アメリカではじめて、「プロベンジ」というがんワクチンが正式な医薬品として承認された。前立腺がんの患者に使われるものである。

一方、日本では現在、ほとんどのがん免疫治療が承認されておらず、健康保険は適用されない。前立腺がんのテーラーメイドがんワクチンのみ、一部の費用が保険適用される。「一日も早くわが国で、さまざまながんワクチンに健康保険が適用されるよう、臨床試験を成功させたいと思います」(伊東教授)。

今、日本人の3人に1人ががんで亡くなっている。本シリーズでは外科手術、放射線治療、抗がん剤治療の最新技術、および新たに台頭してきた免疫を利用する治療方法を紹介してきた。今後、がんのしくみの解明や治療技術の向上が進み、さらにレベルアップした治療法が開発されることを期待したい。

(担当：編集部 遠津早紀子)

# 【 テーラーメイドがんペプチドワクチン 】

Personalized peptide vaccine for cancer

山田 亮<sup>1)</sup>・伊東 恭悟<sup>2)</sup>

Akira Yamada Kyogo Itoh

## Key words

がんワクチン、ペプチドワクチン、  
テーラーメイド、メモリー、  
臨床研究、高度医療

## 要 約

従来型ペプチドワクチンは免疫が誘導されるまでに長時間を要し、かつその免疫レベルは低い。この間にがんは進行し、結果として臨床効果に結びつかないことが想定された。この問題を解決するために、個々の患者の免疫メモリーに対応する抗原ペプチドを用いるテーラーメイドがんペプチドワクチン療法を開発し、臨床研究を実施してきた。その結果、種々のがんに対し全生存期間の延長効果があることが示された。再燃前立腺がんについてはランダム化比較試験でも進行抑制効果が確認された。この結果を受け、国内外ともに未承認の薬としては初めて高度医療にテーラーメイドがんペプチドワクチン療法が認定された。臨床研究の成果はベンチャー企業へと技術移転され、第1相および継続投与試験が再燃前立腺がんおよび膠芽種を対象として実施され、臨床研究の結果が多施設共同試験によっても確認された。現在、企業による次相試験の準備が行われている。

## はじめに

がん免疫療法は基礎免疫学の進歩とともに大きな変遷をとげてきた。腫瘍抗原の実態が不明であった時代においては天然物由来成分により非特異免疫を増強する試みがなされた。溶連菌製剤OK-432（ピシバニール）やキノコ由来のレンチナン、クレスチンなどが抗悪性腫瘍薬として一世を風靡した。これらの薬剤は主としてマクロファージやNK細胞等の自然免疫系を活性化するものであった。サイトカインの遺伝子クローニングが行われその実態が明らか

にされると天然物からサイトカインへと主役が移っていった。インターロイキン2（IL2）の点滴やリンパ球を体外でIL2とともに培養、活性化後に体内に戻す活性化リンパ球療法やLAK（リンホカイン活性化キラー）療法が開発された。これらはIL2によりNK細胞やT細胞を非特異的に活性化するものであった。80年代中頃にT細胞抗原受容体が発見され、細胞傷害性T細胞（Cytotoxic T-lymphocyte, CTL）により認識されるヒトのがん抗原の同定法が91年に確立されると、非特異免疫の増強から特異免疫の増強へとパラダイムシフトが起こった。これ以降多くのヒトがん抗原ペプチドが同定され、それらを抗原とするがんペプチドワクチン療法の開発によりがん特異免疫を誘導することが可能になった。

がん免疫療法に対する世間の認識は必ずしも肯定的なものばかりとは限らない。その背景には高額な健康食品を薬事法すれすれで販売するビジネスや、営利目的のクリニックに対する批判がある。これらのビジネスでは、薬事承認のためのエビデンスを収集する臨床試験を実施する必要性はない。がんペプチドワクチンの開発は、これらとは一線を隔しており非営利目的のアカデミアが中心となって薬事承認を目指した開発が進められている。

以下、久留米大学グループによるテーラーメイドがんペプチドワクチン開発の現状と実用化に向けての課題を述べる。

## 1. テーラーメイドペプチドワクチンとは

米国やヨーロッパでメラノーマ患者をはじめとし

1) 久留米大学先端癌治療研究センターがんワクチン分子部門 2) 久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座

1) Cancer Vaccine Development Division, Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy

2) Department of Immunology and Immunotherapy, Kurume University School of Medicine

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

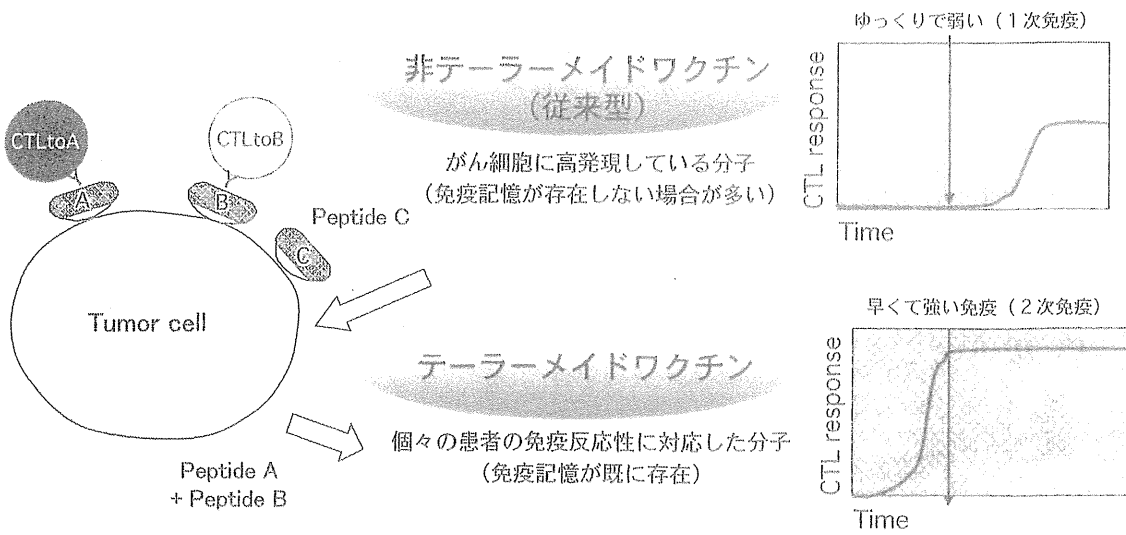


図1 テラーメイドペプチドワクチンとは

患者の体内にはワクチン投与前からがん抗原ペプチドに対する免疫記憶が存在している。個々の患者の免疫記憶に対応する抗原ペプチド (=テラーメイドペプチドワクチン) を投与することにより迅速に高レベルの抗腫瘍免疫を誘導することが可能となる。

て多種のがんを対象としたペプチドワクチンの臨床試験が多数実施されてきたが臨床効果はほとんど得られていない<sup>1)</sup>。それらはがん細胞に高発現している抗原由来のペプチド1-2種を用いたものである。我々のグループでも初期のペプチドワクチン療法の臨床試験では特定のがんにおいて優先的に高発現している抗原1種、例えば肺癌患者に対してはサイクロフィリンB、大腸がんにはSART3を用いたペプチドワクチン療法を実施したが、臨床効果は全く認められなかった。この原因としては、患者体内における免疫が誘導されるまでに長い時間を要すること、この間がん細胞は増殖を続け、結果として臨床効果に結びつかなかったことが想定された<sup>2)</sup>。

ワクチン投与前よりペプチド反応性のCTLおよびヘルパーT細胞のメモリーT細胞が存在していることが見いだされたことより、このメモリーT細胞に対応する抗原ペプチドを患者にワクチンとして投与すれば2次免疫応答として早期より強いレベルの免疫応答が誘導され臨床効果を得ることが可能と考えられた (図1)。この場合、個々の患者によりメモリーが異なるため、投与されるワクチンペプチドも異なってくる。それ故、我々はこのメモリーに対応する抗原ペプチドを最大4種用いるワクチン療法をテラーメイドワクチン (英語では Personalized vaccine) と呼ぶことを提唱している<sup>3)</sup>。

メモリーに対応する抗原ペプチドの選択は、本来CTL反応性を検査すればよいわけだが、検出感度を上げるために2週間程度の培養が必要であり、かつ

血液サンプルの輸送条件や保存状態なども検査結果に大きく影響することから再現性の高い結果を得ることは困難である。われわれはCTL誘導に必要なヘルパーT細胞 (Th1) はIgGのドミナントサブクラスであるIgG1およびIgG2産生にも促進的に作用することから、抗ペプチドIgG抗体を測定することにより間接的にTh1細胞のメモリーを同定、ワクチンに使用するペプチドを選択している。

## 2. アカデミアにおける臨床研究

HLA-A24およびHLA-A2陽性の患者を対象とした臨床試験を実施してきた。これらのHLA型に対応するワクチン候補ペプチドは約30種からなっている。これらの中から個々の患者に最適なペプチドを最大4種選択し、フロイントの不完全アジュバント (Montanide ISA51) とともにエマルジョンとして皮下投与した。2000年10月から開始され、ワクチン候補ペプチドの入れ替えなどを経て500症例以上が試験に参加している<sup>3)</sup>。2007年からはHLA-A2, -A3スーパータイプ (-A3, -A11, -A31, -A33), -A24, および-A26陽性の患者を対象とした汎HLA型対応ペプチドワクチンの臨床試験を実施している<sup>3)</sup>。日本人の99%以上がこれらのいずれかのHLA型を有することから、これらに対応するペプチドセット31種の中から選択することにより日本人ほぼ全員に対応可能となった。対象となったがんの内訳は、前立腺がんが最も多く、次いで大腸がん、肺癌など多



図2 がんペプチドワクチンの臨床効果

進行がん患者を対象とした臨床研究では、従来の抗がん剤治療に比べテラーメイドペプチドワクチン療法により全生存期間が1.5～2倍程度延長された。

岐にわたっている。もっとも高頻度に観察される有害事象としては、ワクチン投与局所の発赤や硬結などの炎症反応であり、全身症状としてはワクチンに関連したGCPで定義される重篤な有害事象は観察されていない<sup>34)</sup>。

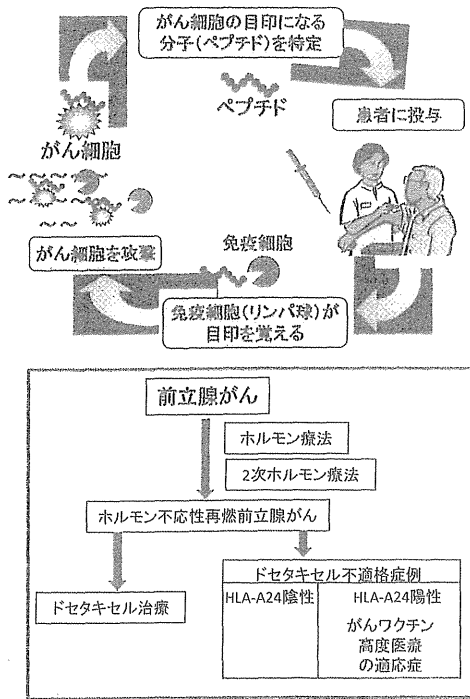
膠芽腫に対するワクチン単独療法の臨床試験では、21例中5例(24%)で腫瘍の部分縮小が認められ、全生存期間の中央値は18カ月であった<sup>35)</sup>。ちなみにワクチン非投与では12カ月程度が見込まれることから1.5倍の生存期間延長効果と推測される。他のがん種ではワクチン単独療法での著明な臨床効果は認められていない。そこで、化学療法などの他の治療法との併用が必要である。

ホルモン不応性再燃前立腺がんに対しては抗癌剤エストラムスチン(EMP)が標準治療として使用されてきた。EMP不応例に対しワクチンと低用量EMPとの併用療法を実施したところ、全生存期間の中央値は22.1カ月であり、世界標準となりつつあるドセタキセル・プレドニン併用療法の18.9カ月よりも良好な結果が得られた<sup>36)</sup>。ランダム化比較試験の結果でも無増悪生存期間が対照群の2.7カ月に対しワクチン併用群では8.5カ月と著明な効果が認められている<sup>37)</sup>。完全寛解が得られることは稀であるが、膀

胱がんおよび乳がんにおいて得られている。その他のがん種については図2を参照されたい。これらの結果より、ワクチンの臨床効果の特徴は抗癌剤の場合と大きくことなり、腫瘍縮小効果よりも全生存期間の延長が主体であり、かつ患者のQOLを高い状態に維持したままで治療可能であることが理解できよう。

### 3. 高度医療

高度医療評価制度とは、医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の未承認または適応外使用である医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとする制度で2008年4月に新設された。先進医療の類型であり、第3項先進医療とも呼ばれている。テラーメイドがんペプチドワクチン療法は前立腺がんを適応症として2010年6月1日付で厚生労働省より高度医療(第3項先進医療)として認定された(図3)。具体的には、肝機能や腎機能の低下等の理由によりドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がんであり、かつHLA-A\*24陽性であるものに限定されている。



実施施設: 久留米大学病院(福岡県久留米市)  
診療科: 泌尿器科

**概要:** ワクチン開始前の免疫検査結果に基づき、12種類のがんワクチン候補ペプチドより個々の患者に適したペプチドを最大4種選び、毎週ないし2週ごとに外来で皮下投与する。

**適応症:** ドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がん(ヒト白血球抗原HLA-A24陽性であるものに限る)

**効果:** 生命予後の延長およびQOLの向上が期待される。

**高度医療に関わる費用:** 1回のワクチン投与につき6万円が患者負担。他に検査費用として、初診時4万円、8回ごとに3万円。平均的な患者では85万円(13回投与、検査料込)。

**開発ロードマップ:** 試験期間終了後は治験実施につなげ医薬品承認を目指す

図3 高度医療(第3項先進医療) 腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法

ワクチンに関わる費用は患者の全額負担であるが、高度医療に認定されたことで併用療法に関しては健康保険が適応されることになり患者の経済的負担軽減に大きく貢献することになった。この制度は海外承認国内未承認薬のドラックラグ解消や適応外使用に対応するために新設されたものであり、国内国外いずれにおいても未承認の薬が薬事承認以外の形で認められた最初のケースとなった。この制度を活用することで混合診療問題が解消されがんワクチンの臨床開発が促進されることが期待される。

#### 4. 企業による開発

久留米大学発ベンチャー企業、(株)グリーンペプチドはHLA-A24陽性の膠芽種およびホルモン不応性再燃前立腺がんを対象としたテーラーメイドがんペプチドワクチンの治験(第I相試験および継続投与試験)を2005年より実施した。膠芽種に対してはワクチン単独療法、再燃前立腺がんには低用量エストラムスチンとの併用療法を行った。膠芽種および再燃前立腺がん、それぞれの試験には12名および15名の患者がエントリーし、重篤な有害事象は認められず安全性が確認された。全生存期間の中央値は膠芽種では10.6ヶ月(膠芽種と診断されてから18.9ヶ月)、再燃前立腺がんでは22.9ヶ月であ

った<sup>8,9)</sup>。アカデミアでの臨床研究の結果がGCP下でコントロールされた多施設共同試験においても再確認されたことは実用化に向けて非常に大きな意義を持っている。現在、グリーンペプチドは再燃前立腺がんを対象とした次相試験を計画・準備中である。

#### おわりに

ペプチドワクチン自体は細胞毒性を有しないことから、直接的な細胞傷害活性を有する従来の抗悪性腫瘍薬の評価基準に当てはまらない部分も多々ある。また、非臨床試験の実施に関しても低分子化合物のガイドラインに従うのかバイオテクノロジー応用医薬品のガイドラインに従うのかなど多くの問題をかかえており、企業開発にとっては大きなリスク要因となっている。今後、がんペプチドワクチンの開発に関する新たなガイドラインの制定が望まれる。

#### 文献

- 1) Rosenberg SA, et al. Nat Med. 2004; 10:909-915.
- 2) Itoh K, Yamada A, et al. Jpn J Clin Oncol. 2009; 39:73-80.
- 3) Yamada A, et al. Exp Ther Med. 2011; 2: 109-117.
- 4) Yoshida K, et al. Oncol Report. 2011; 25:57-62.
- 5) Yajima N, et al. Clin Cancer Res. 2005; 11:5900-5911.
- 6) Noguchi M, et al. Prostate. 2005, 63:1-12.
- 7) Noguchi M, et al. Cancer Immunol Immunother. 2010; 59:1001-1009.
- 8) Terasaki M, et al. J Clin Oncol, in press.
- 9) Noguchi M, et al. Prostate, in press.

# がん免疫療法が主流になる時代へ向けて



執筆：伊東 恭悟 先生  
久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座教授

## 1 はじめに

がん免疫療法は、既刊で諸先生方から解説のあったとおり、キノコ成分や細菌製剤を用いた免疫賦活療法(本シリーズ第4号)やサイトカイン療法(第5号)、養子免疫療法(細胞療法)などの非特異的がん免疫療法と、受動免疫療法(抗体療法、第5号)および能動免疫療法(がんワクチン療法、第7号)の抗原特異的がん免疫療法に分類されます。こうしたがん免疫療法の進歩に伴い、大きな課題となってきた免疫逃避機構の概説は第2号、並行して発展してきた抗がん剤との併用については第6号に詳細が述べられています。

歴史的な俯瞰については第3号でもご紹介がありました。今回は、がん免疫療法と抗がん剤の発展を振り返りつつ、第7号でも取り上げられたがんワクチンのうち、われわれの施設で先進医療として採択された前立腺がんに対するテラーメイドペプチドワクチンの検討をご紹介します。最後に腫瘍免疫学の観点から、日常診療で今すぐ実践可能なポイントと、シリーズ最終号として近未来のがん免疫療法の可能性について述べたいと思います。

## 2 抗がん剤や抗体製剤のこれまでの発展とがん免疫機構との関連性

近年、抗がん剤による化学療法の開発は日進月歩で進んできました。進行大腸がんの全生存期間を例にとると、フルオロウラシル(5-FU)/ロイコボリン(LV)のみでは10~12カ月でしたが、FOLFIRIやFOLFOXでは19~20カ月に延長されました。さらに、抗VEGF抗体のベバシズマブや抗EGFR抗体のセツキシマブ、パニツムマブなどの抗体製剤が登場したことにより、FOLFIRIやFOLFOXに抗体を併用した治療法では25~28カ月まで延長しています。

しかしながら、同時に、ここまで発展した故の限界や課題にも直面しています。すなわち、その強い副作用や耐性出現のために今後の大幅な抗腫瘍効果が期待できない点や、薬価が殺細胞性抗がん剤に比べて高額であり、医療経済の観点から長期使用に課題を残している点などです。

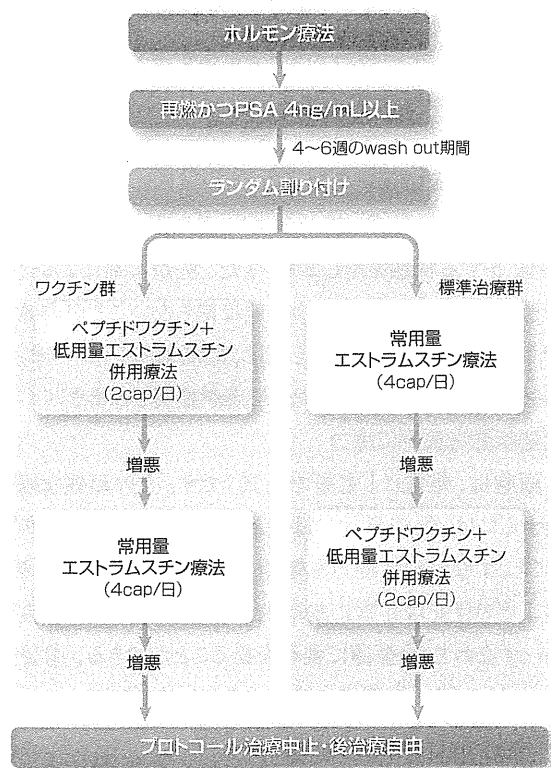
一方、近年の腫瘍免疫の研究により、がん細胞の体内における生存様式が解明されると同時に、抗がん剤と免疫応答との関連も明らかとなってきました。詳細は第6号に譲りますが、

これまでの知見から、一部の抗がん剤が免疫応答を増強したり、免疫抑制性の因子を減少させることなどが確認されています。したがって、免疫抑制性の低い抗がん剤や分子標的治療薬を、医薬品として承認されている免疫療法剤と併用することが、今、実施可能ながん免疫療法であると考えられます。

## 3 前立腺がんに対するテラーメイドペプチドワクチン—長期生存への可能性

こうしたことからわれわれの施設では、ワクチン単独では強い抗腫瘍効果が期待できない再燃前立腺がんに対し、テラーメイドペプチドワクチン療法と低用量のエストラムスチンとの併用療法を検討しました(図)。ドセタキセル(Doc)抵抗性の再燃前立腺がんに対し、ペプチドワクチン+低用量エストラ

図 再燃前立腺がんに対するペプチドワクチンと低用量エストラムスチン併用療法の試験概要



ムスチン(ワクチン群)と常用量エストラムスチン単剤(標準治療群)とを比較するランダム化第Ⅱ相試験を実施した結果、無増悪生存期間(PFS)中央値はワクチン群で8.5カ月であったのに対し、標準治療群では2.8カ月でした( $p=0.0012$ )。増悪後にクロスオーバーさせましたが、生存期間中央値(MST)でもワクチン群で有意な延長が認められました(MST: ワクチン群未到達 vs 標準治療群16.1カ月、 $p=0.0328$ )。

今回の検討のように、免疫抑制の強い抗がん剤単独群とワクチンを主体とした免疫化学療法群とを比較した場合、多くのペプチドワクチン臨床試験で共通する傾向が確認されつつあります。それは、3年以上の生存者が免疫療法群や免疫化学療法群では多くに認められますが、抗がん剤単独群では少数であるという点です。この違いは、ペプチドワクチンに限らず他の免疫療法でも頻繁に確認されています。実地臨床では通常の尺度では測りきれない長期生存群(long tail group)を経験しますが、その医学的根拠が明確でないために、他のがん患者にも拡大できないジレンマがあります。しかし、このような成績から、がん免疫療法を主体とすることで長期生存が実現可能であることが示唆されたと考えられます。

## 4 腫瘍免疫学の観点から 日常診療で今すぐ実践できること

がんワクチンをはじめとした新しい免疫療法の多くは未だ保険が適応されておらず、日常診療ですぐには利用できない状況です。患者さんの中には、利用可能になるまでの時間が残されていない方もいます。そこで、進行がんに対して強い効果を持つ治療法ではありませんが、私が考える「腫瘍免疫学の観点から、日常診療で今すぐ実践可能なポイント」を紹介します。

### (1) リンパ球数を確保する

がん患者では低栄養、精神的ストレスなどの要因により免疫能が低下する状態を呈します。また、抗がん剤による化学療法を施行中は、免疫抑制の状態に陥らないことが非常に大切です。免疫状態の指標としては、免疫細胞(リンパ球)数が $1,000$ 個/ $\text{mm}^3$ 未満に減少しないことが推奨されます。

### (2) 全身状態を良好に保つ

がん細胞は、非常に「丈夫で元気」です。この頑健な細胞を制圧するには、免疫学的には患者さんの全身状態をより良く保つこと、すなわち免疫力を維持し、強化することが重要となります。その目安は非常に基本的なことですが、「良食良眠良便」—すなわち①普通に食事を摂ることができる、②普通に眠ることができる、③適切に排泄することができることです。

### (3) 複合的な治療でがん細胞を制圧する

頑健ながん細胞を制圧するためには、抗がん剤、ホルモン剤、放射線治療や、クレスチンなどの免疫賦活剤を使用する

だけでなく、食事療法や運動療法、漢方薬治療も取り入れるなど、あらゆる手段を複合的に組み合わせて治療することが必要です。

### (4) 後悔しない治療法を選択する

その時の状況に応じ、がんの種類や病期に沿った適切な治療法が実施されるべきであることは言うまでもありませんが、その選択を最終的に行うのは患者さんです。がんの治療にかかわるすべての人々—すなわち医師、看護師などの医療従事者、患者さん、その家族がよく話し合い、患者さんが後悔しない治療法を選択できることが重要です。個別化の主役は、患者さんとそのご家族なのです。

## 5 今後の展望

### —近未来のがん免疫療法の可能性

がん免疫療法は、これまでに急速な進歩を遂げており、1970年代から20世紀の終わりまでは非特異的免疫療法が主体でしたが、今世紀に入り、特異的免疫療法が主体になりつつあります。その流れは、免疫学の進歩と密接に関係しています。1975年のモノクローナル抗体の作製が礎となって、25年後には抗体製剤の開発と実地臨床への応用に繋がりました。また、1991年の腫瘍抗原の発見はがんワクチン開発の基礎となりました。現在、理論的根拠に基づいたがんワクチン療法が先進医療に採択される時代を迎えており、これまでのがん研究の成果を踏まえれば、必然的な帰結と思われます。

近年、がんが産生する免疫抑制因子や、高用量の抗がん剤治療や放射線治療も免疫能の低下を招く要因の一つと考えられています。こうしたことから、今後は、薬剤と免疫機構の相互作用を踏まえつつ、生体の免疫能を維持することが可能となるように、併用薬剤の種類や投与量、投与方法を慎重に検討した化学療法と、がんペプチドワクチン療法などのがん免疫療法との併用が、治療の選択肢の一つになってくると考えられます。

がん免疫療法は、有害事象が少なく投与可能です。生存期間の延長のみではなく、再発予防の可能性も示唆されており、このような期待感から今後ますます臨床研究が活発に推進されることでしょう。これまでの成果から考えて、5年以内には複数の治療用がんワクチンが医薬品として承認され、約15年後には現行の抗がん剤のように、日常診療で多くのがん患者にがん免疫療法が実施されていることが推測されます。その頃には、免疫療法ががん医療の主体に、抗がん剤等が補助剤にという状況も実現されるでしょう。そして、現在の薬物治療による標準治療のみでは達成が難しい完全治癒への到達に向けて、これからもがん免疫療法の開発が途切れることなく進められることを切に望みます。

## VI. がんワクチン療法の進歩

## がんワクチン療法の現状と展望

峯 孝志<sup>1</sup> 寺崎泰宏<sup>1</sup> 伊東恭悟<sup>2</sup>

## Current status and prospects of cancer vaccine therapy

<sup>1</sup>Takashi Mine, <sup>1</sup>Yasuhiro Terazaki, <sup>2</sup>Kyogo Itoh<sup>1</sup>Multidisciplinary Treatment Center,<sup>2</sup>Department of Immunology and Immunotherapy,  
Kurume University School of Medicine

## Abstract

Cancer vaccine is proceeding to a promising therapy against cancer since 1990 when expression cloning method of tumor associated antigens was reported. Clinical trials showed immunological therapies contribute to prolonged survival in patients with cancers, such as prostate cancer and melanoma, so that FDA approved a dendritic cell vaccine in USA, and peptide vaccines are developing energetically in recent years in Japan. Peptide vaccines have advantages immunologically and economically as a cancer vaccine spreads all over the world, because CTL epitope peptides of tumor associate antigen has a highly antigen-specificity, and can be synthesized uniformly in large quantities for easy handling agents. However it has weak points, such as limited effectiveness in clinical responses due to cancer cells escaped from cancer immunity and possibility of unfavorable immune responses. For development of cancer peptide vaccines, biomarkers related with clinical effects and methods to measure favorable and unfavorable immune responses are necessary about vaccine alone and combination with multidisciplinary modalities in large scale phase III studies.

**Key words:** peptide vaccine, immunological biomarker, randomized study

## はじめに

がんに対するワクチン療法の研究は不活化されたがん細胞を移植し、能動免疫を獲得させ、がん細胞再移植を拒絶させたことに端を発した。急速な進展を見せたのは1990年にがん関連抗原(tumor associate antigen: TAA)の同定法が報告<sup>1)</sup>されてからである。細胞傷害性T細胞

(cytotoxic T lymphocyte: CTL)は、がん細胞上に提示される抗原を認識し、細胞を傷害できる。この抗原を同定できるようになったことで基礎ならびに臨床研究が盛んに行われるようになった。

現在、実臨床において利用可能ながんワクチン療法として、樹状細胞(dendritic cell: DC)を体外にて活性化し、体内に戻すワクチンが米国

<sup>1</sup>久留米大学 集学治療センター <sup>2</sup>同 免疫学・免疫治療学講座



にて認可されているが、費用が高く、汎用することは困難である。感染症へのワクチンを含め、ワクチンは安価で容易に多くの対象に用いられることが重要である。国内では、その課題を克服すべく、より広く用いることが可能となるペプチドワクチンの開発が盛んに行われている。

### 1. CTLによるがん退縮

自己の免疫細胞を体外で活性化し用いる養子免疫療法(免疫細胞療法)は以前から研究されていたが、自己細胞であるゆえに臨床試験として成立し難かった。しかし、米国で認可された Dendreon Corporation の sipuleucel-T(Provenge) は、自己免疫細胞である DC にがん関連抗原の一つである prostatic acid phosphatase (PAP) ペプチドを提示させ、体内で PAP 特異的 CTL を誘導・増殖させ、がん細胞への傷害を惹起させるワクチンであり、前立腺癌患者の予後を延長することが示されている。同療法の確立・認可は CTL によるがん治療が有効であることの証左の一つといえる。DC ワクチンは有望なツールの一つであるが、自己細胞を抽出することから、均一性を保ち難い生物製剤であり、施行可能な施設が限定され、手技的にも費用が高価であることなどから、世界的に一般化・汎用することは困難である。

CTL 抑制を解除することでがん退縮を図る治療法も研究開発されている。その中でも転移性悪性黒色腫の臨床試験において有効性を示した抗 cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) 抗体 ipilimumab が注目される<sup>2)</sup>。CTL の活性化を抑制する受容体 CTLA-4 をモノクローナル抗体で阻害することで、CTL の活性を促すことを主な作用機序としている。これによって転移性悪性黒色腫患者の予後延長が示された。しかし、同じ試験において、MAGE ペプチド併用による上乘せ効果は認められていない。抗原性が元々高い悪性黒色腫における至適な抗原刺激や抗原選択の重要性など、多くの検討課題が残されている。

我が国では CTL を活性化させてがんを退縮させるペプチドワクチンの研究開発が進んで

いる。

### 2. がんワクチン療法の種類

感染症へのワクチンは感染防御、予防を目的とするものが主で、病原体の活動(体細胞への侵入や増殖)を阻害するために結合する抗体を産生させることがワクチンの作用である。一方、がんワクチン療法では主にがん細胞を拒絶(細胞死)させる免疫を惹起させる。CTL などの細胞性免疫が自己から発生したがん細胞を傷害することで効果を発揮するものである。そのため、がんワクチンには細胞性免疫を誘導する抗原が主に用いられる。抗原を投与するワクチンでは、用いる抗原の形態によって、種類を分けることができる。

①がん細胞ワクチン、がん細胞溶解物ワクチン

②核酸(DNA, RNA)ワクチン

③がん関連タンパクワクチン

④TAA ペプチドワクチン

①より④に向かうに従って、投与する抗原の形態が小さくなり、抗原特異性(がん細胞特異性)が高くなる。

これとは別に DC に抗原を取り込ませて体内に投与する DC ワクチンがある。抗原提示細胞である自己 DC を用いる免疫細胞療法の技術を要する。抗原自体は①～④が用いられる。

### 3. ペプチドワクチン療法の特徴と限界

TAA ペプチドはワクチン分子としての最小単位であるために抗原特異性が高い。T細胞活性化に最も効率がよく、正常細胞への悪影響が少ないと考えられる。比較的安価に高純度、均一性を保ちつつ大量に合成できることから、最も製剤化・実用化可能なワクチンである。

一方、限界も有している。HLA 型ごとに結合できるペプチドが異なるため、HLA 型ごとに適合するペプチドワクチンを準備しなければならない。また、同一患者体内において、がん細胞を攻撃できる T細胞は複数種類が存在するが、投与されるペプチド 1種類につき、抗原エピートームも一つのみが与えられるため、複数の T細胞

胞を活性化するには複数のペプチドワクチンが必要となる。がん細胞には複数のTAAが同時に存在し、ワクチン開始以前にも既にT細胞に認識され、優位となっている抗原が存在しうる。その抗原はがん患者ごとに異なっていることが考えられ、画一的に同じペプチドをワクチンした場合、一次免疫反応からがん免疫が誘導される(免疫増強の立ち上がりが遅い)症例と二次免疫反応から誘導される(早期に免疫誘導)症例が混在することで、開始後しばらくは対照群に比して臨床効果の差異が認められないという短所も存在する。

また、がん細胞は様々な方法で免疫監視機構から逃れることができるため、がん免疫系が正常にもかかわらず、生体ががんを完全に排除できないことが頻繁に認められる。がんの免疫逃避機構としては、がん抗原の脱落、HLA抗原の欠落、接着分子の消失、免疫抑制因子の産生、免疫抑制性の細胞群からなる微小環境の構築などがよく知られている。がんワクチン単独では治療開始当初は有効であるかもしれないが、後期には免疫逃避するがん細胞(HLA抗原を欠落させたがん細胞)が増加し、再びがん細胞が増殖する可能性が高くなる。実際に、白血病細胞を除く多くのがん(肺癌、大腸癌、胃癌、乳癌など)では、手術検体で30-50%のがん細胞にHLA抗原の欠落が認められる。転移がんや進行がんでは更に欠落の比率が高いことが予想される。免疫からの逃避に限らず、薬剤耐性分子の発現による抗がん剤からの逃避や、ホルモン受容体消失によるホルモン療法からの逃避も知られている<sup>3)</sup>。ただし、個々の抵抗性は重複しない場合が多いため<sup>3)</sup>、免疫療法、ホルモン療法、抗がん剤治療といったお互いに異なる作用機序を有する治療法の併用(集学治療)が必要とされる<sup>4)</sup>。

#### 4. ペプチドワクチン療法の有害作用

がんワクチン療法は一般的に有害作用が少ないとみなされているが、それは抗がん剤や放射線治療に比べてのことであり、真に有害作用がないのか、現在の診断技術で検出できないのか

は明らかでない。患者にとって不都合な免疫誘導(がん排除へと向かわない免疫)などは、その診断方法・手段がないことから、見逃されてきた可能性もある。がんワクチン療法の承認や普及のためには、適切な免疫賦活効果の検証と同時に不都合な免疫誘導による既存の免疫力抑制の検証も必要である。不都合な免疫誘導は、既存のがん特異免疫や感染防御免疫の抑制をきたし、ワクチン群での早期の増悪や死亡が想定される。著者らが以前行った同一がん種患者へ単一標的のペプチドワクチンを投与する臨床試験において類似の経験があった<sup>5)</sup>。その解析以後は単一標的ペプチドでの臨床試験は行わず、患者の免疫反応性に適したペプチドワクチンを投与する臨床試験を行っている。

がんワクチンが必ずしも安全といえないことが報告されている。進行性再燃前立腺癌に対するがんワクチン療法VITAL-2試験では、ワクチン群が対照群に比して死亡例が多かった<sup>6)</sup>。また、B細胞リンパ腫に対する抗イデオタイプ抗体をワクチンとして用いるランダム化比較試験も3つの試験のうち2つにおいてワクチン群が対照群よりも予後不良という結果となり、見直しが要求されている<sup>7)</sup>。granulocyte macrophage colony stimulating factor(GM-CSF)が免疫増強剤として用いられることが多く、これが比較試験不成功の原因として挙げられているが、明確な解答が得られているわけではない<sup>8)</sup>。Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)掲載の診断技術では免疫療法の有害作用を特定できていない可能性もある。がんワクチン療法標準化に向けては、がん免疫や感染特異免疫抑制の有無を検証する診断技術の開発が不可欠である。

著者らが経験してきたペプチドワクチン500例でのワクチン関連有害事象をCTCAE v3.0で評価した結果、最も多かったのは80%の症例にみられた中等度以下の投与部皮膚反応であった<sup>9)</sup>。重篤なワクチン関連有害事象(CTCAE Grade 3以上)は、6例(投与部皮膚障害2例、頭頸部浮腫1例、大腸炎1例、直腸出血1例、膀胱腫ろう1例)であった。この6例では2PR

(partial response), 4 SD (stable disease) と、いずれにも臨床効果が得られ、末梢血検体での投与ペプチド特異的細胞性免疫、液性免疫も著しく増加していた。重篤なワクチン関連有害作用はまれであるが、がんワクチン療法は必ずしも安全とのみいえるものではなく、強い免疫賦活と臨床効果を有する症例では発生しやすいと考えられる。

## 5. ペプチドワクチン療法の免疫賦活能と臨床効果

米国で実施された悪性黒色腫を対象としたペプチドワクチン臨床試験では細胞性免疫誘導が弱く、臨床効果も期待できないという発表が相つぎ、Rosenberg らが 2004 年にそれらをまとめて報告した<sup>10)</sup>。それを契機に欧米でのペプチドワクチン開発は止まってしまった感がある。しかし、その頃より臨床効果や優れた免疫反応の報告が相ついでみられるようになってきた<sup>4,11-14)</sup>。個別化したペプチド投与、多数ペプチド投与、抗がん剤併用などが予後延長に寄与している。著者らの臨床試験においても有望な免疫反応と臨床効果が認められており、その効果の一部は治験においても確認されている<sup>11)</sup>。このほか、大阪大学、慶應義塾大学、札幌医科大学、三重大学、東京大学などの大学を中心とした臨床研究で良好な免疫反応と臨床効果が報告されている<sup>15-17)</sup>。また、米国での 10 種類ペプチドの混合ワクチン投与が肺癌症例において全生存期間の延長に寄与していることが報告されている<sup>12)</sup>。しかし残念なことに、いずれの報告も第 1 相試験・早期第 2 相試験の小規模臨床試験であり、今後はランダム化比較試験による臨床効果の検証が不可欠である。

## 6. ペプチドワクチン療法のバイオマーカー

抗がん医薬において、真の効果はがん患者の生命延長と quality of life (QOL) の改善であるが、直接的にこれらを評価するには膨大な時間と費用を要するため、代替マーカーをもってその有効性の評価が行われる。代替マーカーには治療

効果に相関し、かつ治療法の作用機序と関連があり、更にこのマーカーを用いて効果を反証できる必要がある。がんワクチンにおいてもこれらを満たす代替マーカーとなりうるバイオマーカーの開発が望まれている。

ペプチドワクチン療法のバイオマーカーとして、ペプチド特異的細胞性免疫もしくは液性免疫が生命予後と相関することも明らかになりつつある<sup>18)</sup>。ただし、投与ペプチドに対する細胞性免疫反応 (CTL 反応) の測定技術はいまだ世界標準のものがなく、施設間のばらつきが大きな課題になっている<sup>19)</sup>。これまでの細胞性免疫反応 (CTL 反応) には以下のような方法が存在する。

- ・遊離インターフェロン測定法
- ・<sup>51</sup>Cr 遊離法
- ・CTL 前駆細胞算出法
- ・ELISPOT 法
- ・細胞内サイトカイン染色法
- ・HLA-multimer 法

これらのいずれもが再現性や感度上の課題を抱えている。それは末梢血単核球中に抗原特異的 CTL 前駆細胞が 1 万-100 万個に 1 個程度しか存在しないことに由来する<sup>20)</sup>。ワクチンにより 10-100 倍に賦活化されたとしても 1% 以下であり、これを検出、評価しなければならない。世界水準の確立に向けた呼び掛けが現在なされているので、その成果が注目される<sup>19)</sup>。

一方、著者らは抗原特異的な液性免疫反応 (抗原特異的 IgG 抗体) をバイオマーカーとして活用している。細胞性免疫を直接測定するものではないが、T 細胞から指令を受けた抗原特異的 B 細胞が形質細胞に分化して抗体を産生することを測定することから、間接的に抗原特異的免疫反応を評価していることになる。ELISA 法、LUMINEX 法をはじめ、抗体測定技術は既に確立されているため、抗体がバイオマーカーとして活用されれば再現性や感度上の課題は解決するものと考えられる。著者らのペプチドワクチン症例 500 例での解析では、抗原特異的 IgG 抗体と生命予後の相関は統計学的にも抗原特異的 CTL 反応の 10 倍以上の感度であった<sup>18)</sup>。

## 7. ペプチドワクチンのランダム化比較試験

ペプチドワクチンのランダム化比較試験の報告はほとんどみられないが、著者らの研究グループでは前立腺癌症例に対するランダム化比較試験を実施し、優れた臨床効果(無増悪生存期間中央値: ワクチン群 8.5 カ月 vs 標準治療群 2.8 カ月,  $p=0.0012$ ), 全生存期間の比較においてもワクチン群が勝っていた(全生存期間中央値: ワクチン群未到達 vs 標準治療群 16.1 カ月,  $p=0.0328$ )<sup>4)</sup>。この結果を受け、同ワクチンは高度先進医療に採択されている。他の研究グループや諸外国でも現在ランダム化試験が実施されており、近々発表されるものと予想され、その臨床成果が期待される。とりわけ、東京大学発

のバイオベンチャーである(株)オンコセラピーの膵臓癌に対するペプチドワクチンランダム化比較試験(治験)に、世界初のペプチドワクチン実用化の期待が集まっている。2010年11月の中間解析の結果、同社より順調な試験継続実施が発表されている。

### おわりに

がんペプチドワクチン療法はこの5年間に飛躍的な進展がみられ、実用化への期待が高まっている。しかし、実用化されたとしてもがんワクチン特有の有害事象や限界を正しく理解し、他治療法と組み合わせた複合的な治療が望まれる。また各種ワクチン療法の特徴を理解し、がん種や病期に適したワクチン療法を選択することが求められる。

### 文献

- 1) van der Bruggen P, et al: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254(5038): 1643-1647, 1991.
- 2) Hodi FS, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(8): 711-723, 2010.
- 3) Homma S, et al: Differential levels of human leukocyte antigen-class I, multidrug-resistance 1 and androgen receptor expressions in untreated prostate cancer cells: the robustness of prostate cancer. *Oncol Rep* 18(2): 343-346, 2007.
- 4) Noguchi M, et al: A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate(EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 59(7): 1001-1009, 2010.
- 5) Mochizuki K, et al: Immunological evaluation of vaccination with pre-designated peptides frequently selected as vaccine candidates in an individualized peptide vaccination regimen. *Int J Oncol* 25(1): 121-131, 2004.
- 6) Cell Genesys Halts VITAL-2 GVAX Trial in Advanced Prostate Cancer. (<http://www.drugs.com/news/cell-genesys-halts-vital-2-gvax-trial-advanced-prostate-cancer-13371.html>)
- 7) Bendandi M: Idiotype vaccines for lymphoma: proof-of-principles and clinical trial failures. *Nat Rev Cancer* 9(9): 675-681, 2009.
- 8) Slingluff CL Jr, et al: Effect of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor on circulating CD8+ and CD4+ T-cell responses to a multi-peptide melanoma vaccine: outcome of a multicenter randomized trial. *Clin Cancer Res* 15(22): 7036-7044, 2009.
- 9) Yoshida K, et al: Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Analysis of 500 cases. *Oncol Rep* 25(1): 57-62, 2011.
- 10) Rosenberg SA, et al: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10(9): 909-915, 2004.
- 11) Terasaki M, et al: Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen-A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 29(3): 337-344, 2011.
- 12) Barve M, et al: Induction of immune responses and clinical efficacy in a phase II trial of IDM-2101,

- a 10-epitope cytotoxic T-lymphocyte vaccine, in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **26**(27): 4418-4425, 2008.
- 13) Jain N, et al: Synthetic tumor-specific breakpoint peptide vaccine in patients with chronic myeloid leukemia and minimal residual disease: a phase 2 trial. *Cancer* **115**(17): 3924-3934, 2009.
  - 14) Karbach J, et al: Tumor-reactive CD8+ T-cell responses after vaccination with NY-ESO-1 peptide, CpG 7909 and Montanide ISA-51: association with survival. *Int J Cancer* **126**(4): 909-918, 2010.
  - 15) Oka Y, et al: WT1 peptide vaccine for the treatment of cancer. *Curr Opin Immunol* **20**(2): 211-220, 2008.
  - 16) Honma I, et al: Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer. *Cancer Immunol Immunother* **58**(11): 1801-1807, 2009.
  - 17) Miyazawa M, 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.
  - 18) Noguchi M, et al: Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* **10**(12): 1266-1279, 2011.
  - 19) Janetzki S, et al: "MIATA"-minimal information about T cell assays. *Immunity* **31**(4): 527-528, 2009.
  - 20) Hida N, et al: A simple culture protocol to detect peptide-specific cytotoxic T lymphocyte precursors in the circulation. *Cancer Immunol Immunother* **51**(4): 219-228, 2002.

## 特集

## 進化するがん免疫療法(ワクチン療法, 細胞療法, 抗体療法)

# ペプチドワクチン を用いた免疫療法

## 3) 前立腺がんワクチン\*

守屋 普久子\*\*  
野口 正典\*\*,\*\*  
末金 茂高\*\*  
伊東 恭悟\*\*\*

**Key Words :** prostate cancer, cancer peptide vaccination

### はじめに

近年, 前立腺がんは罹患率・死亡率ともに上昇している. 現在, 前立腺がんの標準治療には, 手術療法, 放射線療法, ホルモン療法の3種類がある. これらの治療で治療抵抗性となった場合, 多くの施設では抗がん剤での治療を選択する. しかし, 抗がん剤は副作用が強く, 特に体力の衰えた高齢者は長期の治療継続が困難な症例も少なくない.

このような中で, 第4の治療法として注目されるのが, ペプチドワクチン療法である. 久留米大学病院では, 1998年から外来患者を対象に, テーラーメイドがんペプチドワクチン療法を行っている. 本稿では, 当院におけるテーラーメイドがんペプチドワクチン開発の経緯と成果, 今後の展望について述べたい.

### がんワクチン療法

がん免疫療法は, 非特異的がん免疫療法と抗原特異的がん免疫療法に分類される. 前者はキノコ成分や細菌製剤を用いた免疫賦活療法, サ

イトカイン療法, 養子免疫療法(細胞療法)に分かれる. また後者は, 受動特異的免疫療法(抗体療法)と能動特異的免疫療法(ワクチン療法)に分類される. 1991年にBoon<sup>1)</sup>らにより免疫系が認識できる「がん抗原ペプチド」が発見され, 特異的免疫療法の分野での臨床研究が急速に進んだ.

そもそもワクチンとは, その病気の原因となるもの(微生物や抗原)を体内に投与して免疫系に記憶させ, 免疫誘導によって微生物や抗原を体内から排除する治療法であり, 感染症予防として用いられている. がんワクチンとは, 増殖できないようにしたがん細胞そのものや, がん細胞由来の抗原ペプチドを投与し, がん細胞に対する特異的免疫力を高めることで, がんを治療する方法である.

がんワクチン療法は, これまでも単一ペプチド療法や樹状細胞ワクチン療法(樹状細胞を患者の体外でPAP, PSAあるいはPSMAペプチドなどで刺激して戻す方法)など, さまざまな試みが行われている<sup>2)~4)</sup>. 当院のペプチドワクチン療法は, これらのワクチン療法と異なり, テーラーメイドに複数のペプチドを選択して投与する方法を特徴としている.

\* Personalized peptide vaccination for prostate cancer.

\*\* Fukuko MORIYA, M.D., Ph.D., Masanori NOGUUCHI, M.D., Ph.D. & Shigetaka SUEKANE, M.D., Ph.D.: 久留米大学医学部泌尿器科学講座[☎830-0011 久留米市旭町67]; Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Kurume 830-0011, JAPAN

\*\*\* Kyogo ITOH, M.D., Ph.D.: 久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座

\*\*\*\* 久留米大学先端癌治療研究センター 臨床研究部門

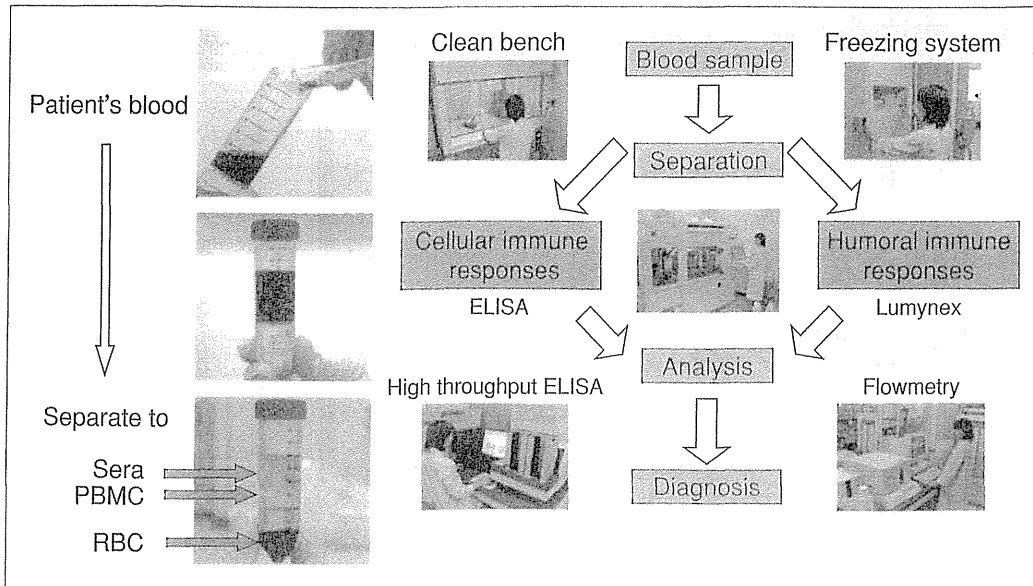


図1 テーラーメイドペプチドワクチンにおける血液スクリーニング  
 PBMC : peripheral blood mononuclear cells(末梢血単核球), RBC : red blood cells(赤血球)

### テーラーメイドペプチドワクチン療法

がんワクチンの主体は、T細胞の1種のcytotoxic T lymphocyte(CTL)である。抗原提示細胞である樹状細胞に貪食されたがん抗原は、細胞内で8~10個のアミノ酸のペプチドにプロセッシングされ、HLA-クラスI抗原上に提示される。それによって、CD8陽性リンパ球が刺激され、CTLを誘導し、同じ抗原ペプチドを提示しているがん細胞を攻撃する<sup>1)5)6)</sup>。CTLには、現在ある自分のがん細胞に反応している活性化CTL(activated T cell)と、以前反応していたCTL(memory T cell)、そして、反応可能であるがこれまでに反応したことがないCTL(naïve T cell)の3種類がある。このうちnaïve T cellを単一ペプチドで刺激しても免疫応答を得るのに時間がかかる。そこで、あらかじめmemory T cellに認識されたがん抗原をワクチン投与前に調べ、それらをペプチドワクチンとして投与するのである。

当院でも、ペプチドワクチンの開発当初は、疾患に特定した1種類のペプチドのみを投与していた。しかし、担がん患者、特に進行がん患者では免疫能が低下しており、免疫誘導にかなりの時間を要するため、免疫能を賦活している間に患者が死亡するケースが多く、期待する効果が得られなかった。そこで、より効果のある

方法を模索しているとき、患者の血液から、ワクチン投与前の末梢血にがん抗原ペプチド特異的CTL前駆体が存在していることが発見され、2000年からは、ペプチドワクチン投与前に末梢血中のペプチド特異的CTL前駆体の検出および、投与前血漿中のペプチド特異抗体を測定し、陽性反応のあるペプチド上位4種類までを選択して投与するようになった。これが「テーラーメイド」の由来である(図1)。

この方法によって、より早くよりの確な免疫応答を得られるようになり、臨床効果も得られるようになった。実際に非テーラーメイド投与に比べて、テーラーメイドワクチンを投与することで、早期のかつ強力な免疫賦活が大多数(70~90%)の症例で認められている<sup>7)~20)</sup>。

また、ペプチドワクチンによって、局所に免疫誘導がなされることも立証されている。われわれは前立腺がん根治手術前の症例を対象に、個々人に適切なペプチドを活用したペプチドワクチン投与の第II相臨床試験を実施した。その結果、術前のペプチドワクチン投与群では非投与群に比べて、がん局所に二次免疫を担当する活性化Tリンパ球の優位な浸潤を認めた。これによりペプチドワクチンは、がん局所の二次免疫を賦活化することが示唆されたといえる<sup>21)</sup>。

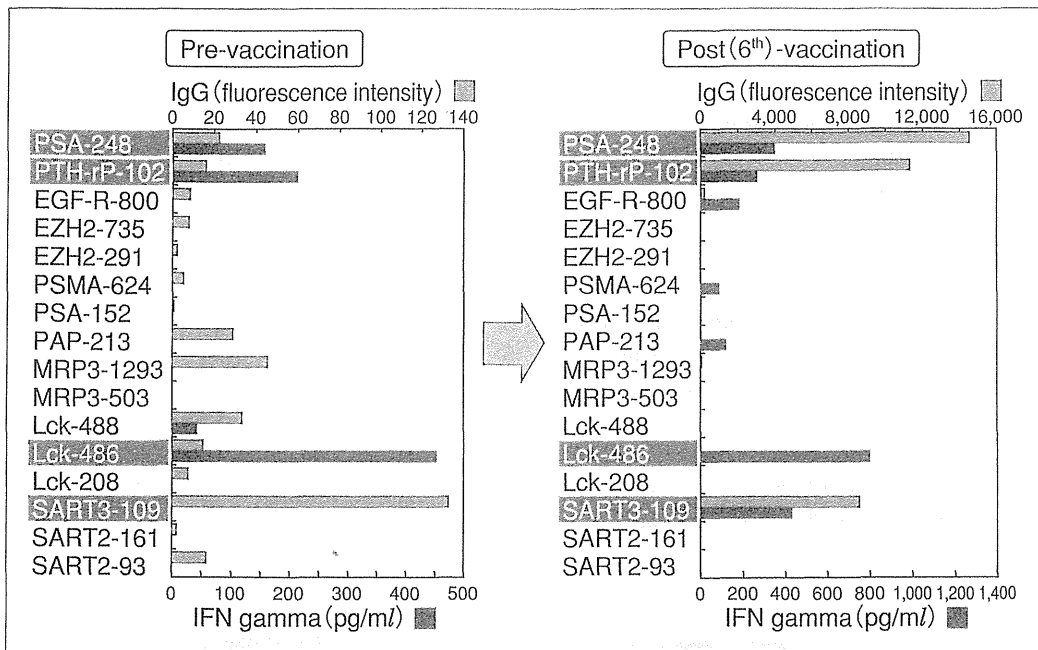


図2 ペプチド選択例と投与6回後の免疫応答

ペプチドは、投与前患者のPBMCと血清よりCTL反応、IgG反応良好なものが候補ペプチドより選択される。PSA-248, PTH-rP-102, LCK-486がCTL反応ならびにIgG反応が良好なことで選択され、SART3-109はIgG反応が高いことから選択されている。投与6回後の同様の検査で投与ペプチドに対する免疫増強が確認された。

## 当院におけるペプチド ワクチン投与の実際

現在われわれが準備しているペプチドは、これまでの研究結果より有効性が高いと考えられる31種類(HLA-A24陽性患者に対して14種類, HLA-A2陽性患者に対して12種類, HLA-A26陽性患者に対して4種類, HLA-A3, -A11, -A31, -A33陽性患者に対して9種類)である。

1クール of ペプチドワクチン投与回数は、臨床試験によって異なるが、おおむね6回から8回である。1クール終了するたびに、末梢血中のペプチド抗体を測定し、免疫賦活の程度を確認する。そして次クールに投与するペプチドは、前クールで反応のあったペプチドを再選択する。これまでの経験から、患者の免疫能を上げるためには、最低2クール(約4か月間)が必要と考えている(図2)。

ペプチドワクチン自体は、それぞれを油性アジュバンドにけん濁して投与する。こうすることにより、ペプチドが長期間皮下にとどまる。

有害事象として最も多くみられるのは、注射部位の発赤や腫脹であるが、そのほとんどがgrade

2までである。そのほかの有害事象は表1の通りである。有害事象のほとんどがgrade 2以下であり、ペプチドワクチンは安全に投与できることが立証されている。

## 臨床試験

久留米大学では、現在、肝がん、乳がん、婦人科がん、脳腫瘍など、さまざまながん種とさまざまな病期に対してペプチドワクチンを投与している。その中でも前立腺がんが最も臨床試験が進んでいる。現在までに当院泌尿器科において去勢抵抗性前立腺がんの診断で、臨床試験に参加した患者は、200人近くに上っている。その中には、臨床効果として骨転移やリンパ節転移が消失したり縮小した症例もある(図3)。臨床試験の結果を紹介する。

ワクチンを投与するにあたり、単独では臨床効果の弱いことが判明していたため、まずペプチドワクチンと低用量エストラムスチン併用療法の比較臨床試験を実施した。結果は既報であるので<sup>22)</sup>、そちらを参照されたい。

次にわれわれが取り組んだのが、ドセタキセル抵抗性再燃前立腺がんに対するテーラーメイ



表 1 有害事象

	G1	G2	G3	G4	Total
Injection site reaction	5	34	0	0	39
Fatigue	2	5	0	0	7
Appetite loss	0	5	0	0	5
Bone pain	2	5	2	0	9
Oedema peripheral	0	3	0	0	3
Renal failure	0	0	2	0	2
White blood cell count decreased	2	0	0	0	2
Lymphocyte count decreased	5	6	4	0	15
Hemoglobin decreased	3	8	1	0	12
Hypoalbuminemia	7	4	0	0	11
AST increased	12	0	2	0	14
ALT increased	5	0	0	0	5
Blood triglycerides increased	5	0	0	0	5

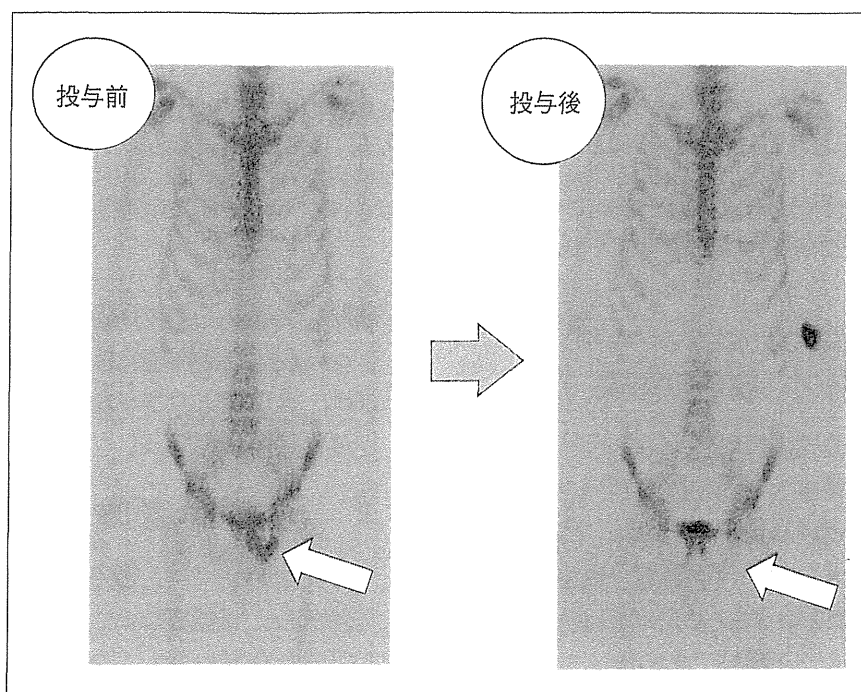


図 3 骨転移消失症例

ドペプチドワクチン第 II 相臨床試験である。ワクチン投与後の全生存期間は、ドセタキセル投与群は、50%生存期間(MST)が14.8か月であるのに対して、ドセタキセル未投与群は、解析段階でMSTに達しなかった(図 4)。また、ドセタキセルでprogressionと判定されてからの全生存期間は、ワクチン未投与群がMST 10.5か月であるのに対して、ワクチン投与群は17.8か月と延長していた(図 5)。これらの結果から、ワクチン投与による生命予後の延長が示唆された。

### 今後の課題と展望

ペプチドワクチン療法にも克服すべき課題は多い。それらの課題と今後の展望について、最後に述べたい。

#### 1. 汎HLAペプチドワクチンの開発

現在のペプチドワクチンでは、HLAの型に合わせたワクチンの準備が必要であり、治療薬の汎用性に欠けるという弱点がある。この弱点を克服するため、現在、多数のHLA-クラスIA分子(HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A26, -A31, -A33)拘束性CTLエピトープを含む20種類のペプチドか

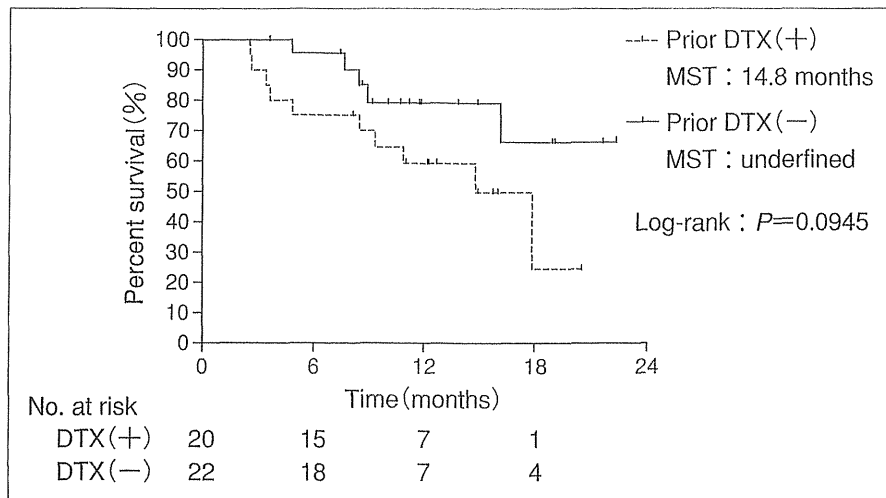


図4 ワクチン投与後の全生存期間

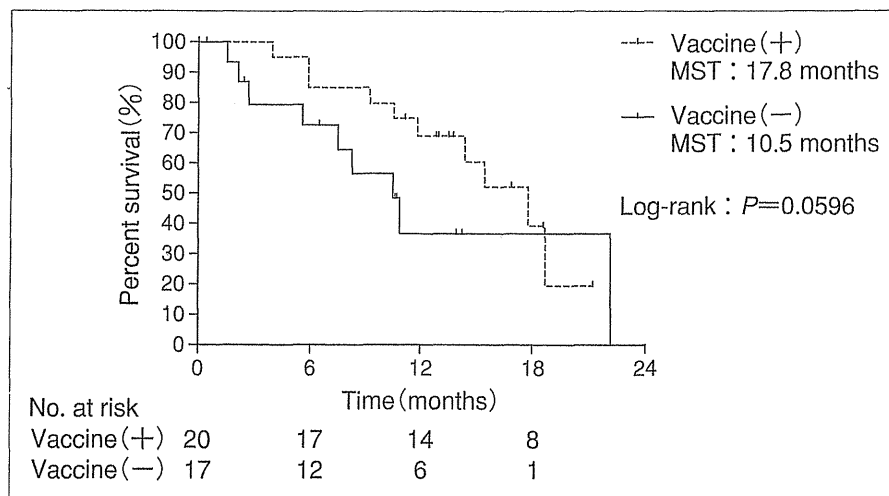


図5 ドセタキセルprogression後の全生存期間

ら構成される混合ペプチドワクチンを開発している。

2. 免疫逃避機構

がん細胞はさまざまな方法で免疫監視機構から逃れる。そのため、がん免疫系が正常にもかかわらず、生体はがん細胞を完全に排除できないようになる。免疫逃避機構としては、がん抗原の脱落、HLAの消失、接着分子の消失、免疫抑制因子の産生などが知られている。したがって、免疫療法単独では治療開始当初は有効であるかもしれないが、逃避できるがん細胞が増加すると、無効になることが多い。さらに、がん細胞は免疫療法からの逃避に限らず、薬剤耐性遺伝子発現などによる抗がん剤治療からの逃避や、ホルモン受容体消失によるホルモン療法から逃避することがよく知られている。

前立腺がんはその典型であり、免疫抵抗性(HLAクラスI抗原消失もしくは発現低下)のがん細胞が根治手術時にすでに50%以上存在する。また、多数のホルモンレセプター消失のがん細胞、および抗がん剤抵抗性のがん細胞が存在する。したがって、前立腺がんに対して臨床効果を上げるためには、ワクチン療法、ホルモン療法、抗がん剤の併用が有効である<sup>23)</sup>。

おわりに

われわれが目指しているのは、テラーメイドペプチドワクチンの創薬化である。一日も早く、創薬化が実現するよう、臨床試験に取り組んでいきたい。

## 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) Fong L, Brockstedt D, Benike C, et al. Dendritic cell-based xenoantigen vaccination for prostate cancer immunotherapy. *J Immunol* 2001 ; 167 : 7150.
- 3) Barrou B, Benoît G, Ouldkaci M, et al. Vaccination of prostatectomized prostate cancer patients in biochemical relapse, with autologous dendritic cells pulsed with recombinant human PSA. *Cancer Immunol Immunother* 2004 ; 53 : 453.
- 4) Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3089.
- 5) Wang RF, Rosenberg SA. Human tumor antigens for cancer vaccine development. *Immunol Rev* 1999 ; 170 : 85.
- 6) Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 1998 ; 4 : 321.
- 7) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004 ; 10 : 909.
- 8) Yajima N, Yamanaka R, Mine T, et al. Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 5900.
- 9) Tsuda N, Mochizuki K, Harada M, et al. Vaccination with predesignated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J Immunother* 2004 ; 27 : 60.
- 10) Mochizuki K, Sato Y, Tsuda N, et al. Immunological evaluation of vaccination with pre-designated peptides frequently selected as vaccine candidates in an individualized peptide vaccination regimen. *Int J Oncol* 2004 ; 25 : 121.
- 11) Itoh K, Yamada A. Personalized peptide vaccines : a new therapeutic modality for cancer. *Cancer Sci* 2006 ; 97 : 970.
- 12) Gohara R, Imai N, Rikimaru T, et al. Phase I clinical study of cyclophilin B peptide vaccine for patients with lung cancer. *J Immunother* 2002 ; 25 : 439.
- 13) Mine T, Gohara R, Hida N, et al. Immunological evaluation of CTL precursor-oriented vaccines for advanced lung cancer patients. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 548.
- 14) Tanaka S, Harada M, Mine T, et al. Peptide vaccination for patients with melanoma and other types of cancer based on pre-existing peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors in the periphery. *J Immunother* 2003 ; 26 : 357.
- 15) Sato Y, Shomura H, Maeda Y, et al. Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 802.
- 16) Sato Y, Maeda Y, Shomura H, et al. A phase I trial of cytotoxic T-lymphocyte precursor-oriented peptide vaccines for colorectal carcinoma patients. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 1334.
- 17) Sato Y, Fujiwara T, Mine T, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with a 5-fluorouracil derivative (TS-1) for advanced gastric or colorectal carcinoma patients. *Cancer Sci* 2007 ; 98 : 1113.
- 18) Yamamoto K, Mine T, Katagiri K, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination for patients with pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2005 ; 13 : 875.
- 19) Yanagimoto H, Mine T, Yamamoto K, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination with gemcitabine for pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2007 ; 98 : 605.
- 20) Takedatsu H, Yoshimoto K, Okamura T, et al. Immunological evaluation of vaccination of peptides derived from epithelial cancer-related antigens in two patients with hematological malignancy. *Int J Oncol* 2005 ; 26 : 1605.
- 21) Noguchi M, Yao A, Harada M, et al. Immunological evaluation of neoadjuvant peptide vaccination

- before radical prostatectomy for patients with localized prostate cancer. *Prostate* 2007 ; 67 : 933.
- 22) Noguchi M, Kakuma T, Uemura H, et al. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2010 ; 59 : 1001.
- 23) Noguchi M, Mine T, Yamada A, et al. Combination therapy of personalized peptide vaccination with low-dose estramustine phosphate for metastatic hormone refractory prostate cancer patients : an analysis of prognostic factors in the treatment. *Oncol Res* 2007 ; 16 : 341.

\* \* \*