

膵癌患者における予後因子としての各種全身性炎症マーカー

研究分担者 石井 浩 公益財団法人がん研究会有明病院

消化器内科 肝胆膵化学療法担当副部長

研究要旨

日本人膵癌患者 440 例の後方視的研究により、全身性炎症マーカーと遠隔成績との関連を明らかにした。各種炎症マーカーの中で予後予測能が良好であったのは、neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)と C-reactive protein (CRP)であった。NLR は切除例における切除前予後予測能が高く、臨床試験における前層別因子や実地診療における補助療法の運用に有用と思われる。

A. 研究目的

近年、全身性炎症が癌腫を問わず強力な予後因子となることが示されている。全身性炎症の指標として、C-reactive protein (CRP)、neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)、Glasgow Prognostic Scale (GPS)、modified GPS などが知られている。膵癌においても、これら指標と予後との関連が各々で報告されているが、日本人患者の大きなコホートにおける様々な炎症指標の妥当性を総合的に検討した臨床研究は未だない。

本研究は当院における多数の膵癌症例を用い、診断前の全身性の炎症マーカーと生存時間との関連を明らかにする。

B. 研究方法

カルテ調査による後方視的研究

症例選択規準：1. 2008年1月から2012年12月までの間に当院で診断した患者。2. 細胞診断もしくは組織診断で癌が確認されている。3. 浸潤性膵管癌に矛盾しない画像診断所見を有する。4. 神経内分泌腫瘍、神経内分泌癌は除外。5. 死亡転帰もしくは90日超の診断後生存が確認されている。主要評価項目は病理確認日（切除例では手術日、非切除例では生検日）から死亡日もしくは最終生存確認日までの期間（全生存期間）。

主な収集項目：年齢、性別、WBC数、好中球分画%、リンパ球分画%、血小板数、アルブミン

値、ビリルビン値、CRP値、CEA値、CA19-9値、臨床病期、主腫瘍占拠部位、治療法。

検討した全身性炎症マーカー：CRP、NLR、derived NLR、GPS、modified GPS、platelet-lymphocyte ratio (PLR)。

（倫理面への配慮）

介入を伴わない観察研究であり、倫理面への格段の配慮はない。

C. 研究結果

症例選択規準に合致したのは440例。うち200例が切除術を受け（臨床病期：切除可能166例、局所進行34例）、237例が全身性化学療法を受け（切除可能4例（開腹にて切除断念）、局所進行92例、遠隔転移141例）、残り3例は緩和ケアを受けた。予後因子は臨床病期、CRP値、NLR値、CA19-9値であった。

CRP、NLRは各々カットオフ値：0.45mg/dl、2.0で有意な独立した予後因子であり、前者は進行例、後者は比較的早期例でその予後に大きく影響した。

D. 考察

本研究は癌腫を問わず予後因子として近年注目されている全身性炎症マーカーが、切除例から進行例にわたるすべての病期の日本人膵癌患者において、その遠隔成績に大きく関わることを確

認した。中でも、相対値である NLR はより早期である臨床病期：切除可能例において他の全身性炎症マーカーよりも選別性が良好であることが明らかであった。NLR が 2.0 超である切除可能膵癌例は、切除術が行われる以前から遠隔成績が不良となる可能性が高いことから、臨床試験においては前層別因子として、実地診療においては術前補助療法やより強力な術後補助療法の動機として、各々考慮されても良いと考える。

3. その他：なし

E. 結論

日本人膵癌患者において、全身性炎症マーカーは病期、治療法に関わらない予後予測因子である。中でも NLR は切除例における切除前予後予測能が高く、臨床試験における前層別因子や実地診療における補助療法の運用に有用と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, Yamada I, Takano K, Saiura A, Ishii H. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 45(1), 61-6, 2014

2. 学会発表：

1. 日本人膵癌患者における好中球リンパ球比の重要性。井上大、山田育弘、松山真人、石井浩。一般口演、2014/7/11、第 45 回日本膵臓学会大会、北九州市
2. 日本人膵癌患者における全身性炎症と予後との関連。井上大、尾阪将人、松山真人、山田育弘、石井浩。一般口演、2014/7/11、第 12 回日本臨床腫瘍学会、福岡市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

EUS-FNA による膵癌診断と膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発

研究分担者 山雄 健次 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科 部長

研究要旨

膵癌が予後不良である要因の一つは、早期診断や確実な診断が困難なことである。切除率は約 40%といわれており、診断時に既に遠隔転移を有するあるいは局所進行で切除不能である場合が多い。したがって、早期の段階すなわち膵内にとどまる小膵癌の診断が重要である。また、手術、化学/放射線療法のためには迅速かつ確実な組織学的確定診断が必要である。そのためには multidetector-row CT (MDCT)、MRI や腹部超音波検査で小さな膵癌を拾い上げることは勿論、膵腫瘍性病変に対して endoscopic ultrasound (EUS) と EUS-FNA を追加して、組織学的診断や進展度診断を迅速・確実・安全に行う必要がある。本研究では膵癌診断における EUS および EUS-FNA の役割と当センターにおける術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発（多施設共同、探索的、第 II 相臨床試験）の進捗状況について述べる。

A. 研究目的

膵癌はもっとも予後不良な難治癌の一つとされ、切除例であっても 5 年生存率は 15%程度である。完全治癒が期待できるのは、早期発見され切除された症例に限られる。たとえ腫瘍径 20mm 以下の膵癌 (TS1) であっても膵外に進展した状態では根治が得がたいことから、いかに膵内に限局する小膵癌 (TS1 膵癌でかつ T1 膵癌) を診断できるかが予後改善の道である。また、切除不能膵癌にあっても、いかに迅速かつ確実に診断し化学療法に持っていけるかが予後改善の重要なポイントである。

本研究では早期の膵癌診断や迅速・確実な組織診断のための Endoscopic ultrasound (EUS) および EUS-FNA の役割と当センターにおける膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発（多施設共同、探索的、第 II 相臨床試験）の進捗状況について述べる。

B. 研究方法

1) 膵癌診断における EUS の役割

EUS は空間分解能が高く、膵に極めて近接して観察できることから、局所の観察には最も診断精

度の高い検査法の一つと評価されている。膵癌診断において画像診断の進歩した現在、腹部超音波検査 (US)、CT 検査、特に MDCT 検査を用いれば、膵癌の診断自体は困難なものではない。しかし、2cm 以下の小膵癌は MDCT をもってしても描出は困難な場合があり、EUS を行うことで初めて、その存在が指摘されることも多い。また、局所の進展度 (T 因子)、リンパ節転移 (N 因子)、遠隔転移 (M 因子) など膵癌の進展度診断を正確に評価することが手術を含めた治療方針の決定に重要であるが、MDCT と EUS はその高い診断能が報告されている。ここでは EUS による膵癌の診断や進展度診断の成績について検討する。

2) 膵癌診断における EUS-FNA の役割

EUS-FNA は 1992 年に Vilmann らによって初めて膵癌に臨床応用された。以降、欧米を中心に普及してきた。本邦においてはようやく 2010 年度より保険収載され、今後さらに普及していくものと思われる。ここでは、EUS-FNA の成績、適応、禁忌、偶発症の成績と EUS-FNA の果たす役割について述べる。

3) 膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発

膵癌切除後の患者を対象にゲムシタビン塩酸塩とペプチドワクチン投与による再発予防効果を探索的に検討する多施設共同、探索的、第Ⅱ相臨床試験（医師主導治験）を開始し、症例集積をおこなった。HLA タイピング以外の適格条件を満たした候補患者のうち、HLA-A*24:02 を有する患者を登録した。

（倫理面への配慮）

これらの成績を検討するに当たっては患者さんが特定できないように匿名化して行っており、また成績を公表するにあたっては当院倫理委員会の承認の下に個人名を特定できないような形で行っている。

C. 研究結果・考察

1) 膵癌診断における EUS の役割

1. 膵癌の診断手順

「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009 年度版」による診断アルゴリズムでは、臨床症状・危険因子・血液検査および腹部 US で患者を拾い上げ、MDCT や MRCP といった侵襲性の低い検査から診断を行い、EUS や ERCP はその次に行うべき検査方法として位置づけられている。しかし、膵癌の早期診断という観点からは、小病変を確実に拾い上げる必要がある。

実際に当院での検討では、T1 膵癌 14 例中で、US および CT で腫瘍が描出された症例はそれぞれ 7 例 (50.0%) と 6 例 (42.9%) にすぎないが、EUS では 13 例 (92.9%) で腫瘍が描出可能であったことから、当院では EUS をまず行う検査法として位置づけた。当院での診断手順としては、膵内の小病変を検出するためには可能な限り早期に EUS を行うようにしている。MDCT や EUS で膵に腫瘍が描出された場合には、後述する EUS-FNA を可能な限り早期に実施し、良悪性の鑑別や質的診断を行う。確定診断に至らない場合には EUS-FNA の再検や ERCP による膵液細胞診を行う。EUS で腫瘍が描出されず、副所見である主膵管拡張や嚢胞の存在がなければ経過観察とし、副所見が認められた場合には上皮内癌の診

断のため ERCP による膵液細胞診を行う。以上のような検査を実施した後に膵癌の確定診断が得られない場合は、定期的な経過観察（多くの場合には 1 年後）を行う。

1997 年から 2010 までに膵腫瘍性病変に対して EUS-FNA を実施した連続 944 例を対象として、retrospective に解析した。検体採取率は 99.3% (989/996)、正診率は 91.8% (918/996) であった。悪性に対する感度は 91.5% (793/867)、特異度 97.7% (126/129) であった。細胞診と cell block 併用群では細胞診単独より優位に診断能が高率であった。診断能に影響を与える因子の解析を多変量解析を用いて行ったところ、最終診断（膵管癌、神経内分泌腫瘍、転移性膵癌、稀な膵腫瘍、自己免疫性膵炎）、腫瘍の局在、大きさ、迅速細胞診の併用能の有無、EUS-FNA の熟練度が影響していることが判明した。合併症は 0.9% (8/936) であった。

2. 進展度診断

膵癌の術前進展度診断には MDCT と EUS の正診率が良好と報告されている。特に MDCT により空間分解能と時間分解能が格段に向上し、multiplanar reformation (MPR) 像を作成することで、腫瘍と胆管や血管との位置関係が明瞭に把握でき、進展度診断能が向上した。

当センターでの MDCT 導入後 (2003 年 1 月以降) の膵癌に対する進展度診断能を比較すると、EUS の診断能が 79% (38/48) であったのに対し、MDCT では 88% (42/48) と良好であった。部位別では CT が EUS に比較し膵頭部病変の描出能に優れていた。一方、腫瘍の大きさ別の腫瘍描出能は、TS1 では EUS が 88% (15/17) であったのに対し、CT では 65% (11/17) と低率であったが、TS2 以上では差を認めなかった。以上より、CT は EUS で指摘できない 3 群リンパ節転移や肝転移、腹膜播種などの病変描出に優れており、EUS は小腫瘍の描出、病巣周囲のリンパ節腫大や少量の腹水の描出に優れている。したがって、膵癌の進展度診断においては MDCT と EUS を相補的に使用して診断する。

2) 膵癌診断における EUS-FNA の役割

1. 成績、適応、禁忌、偶発症

化学療法を予定している膵癌の患者さんのみならず手術症例に対しても膵に腫瘤を形成する症例に対してはほぼ全例 EUS-FNA を行っている。その成績は自験例の報告も含めて、膵癌においては概ね 90%以上の感度と 100%の特異度を示す。

EUS-FNA の偶発症としては、膵炎・出血・感染などが報告されているが、その頻度は 2%以下で、概ね安全に施行可能な手技として認識されている。自験例では 1%以下であった。最も危惧される播種の報告はこれまで世界で 1 例で 4 例の needle tract seeding が報告されているのみで、極めて稀である。

2. EUS-FNA の果たす役割

膵癌と術前診断し手術した症例において、5-8%で自己免疫性膵炎をはじめとする良性・炎症性疾患が含まれていたとの報告もあり、侵襲の大きい膵手術に対する患者の侵襲性や負担、また ERCP による膵液細胞診の感度の低さや急性膵炎などの偶発症の高い発生率の頻度から考えても、EUS-FNA で術前の組織学的根拠を得ることは必須といえる。

3) 膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発 (医師主導治験)

平成 24 年 6 月から平成 25 年 1 月 31 日までの膵癌手術件数は 32 例 (試験開腹術 5 例を除く) で、8 例スクリーニングを行い、5 例は HLA が不適合で、残り 3 例が登録に至った。現在入院中の 8 例を除き、非適格であった 16 例の非適格理由は病理学的に不適 9 例 (IPMC3 例、腺房細胞癌 1 例、anaplastic 1 例、SPN1 例、MCN1 例、乳頭部癌 2 例)、術前放射線化学療法 1 例、重複癌 2 例、肝転移 1 例、ステロイド 1 例、遠方のため同意えられない症例が 2 例であった。

D. 結論

膵癌の診断において、EUS/EUS-FNA は中心的

な役割を担う検査法であり、確定診断能の向上、と膵癌の早期診断に大きく貢献する。また、ペプチドワクチンを用いた術後補助療法の研究においては、HLA タイピング検査での不一致により登録できない症例がやや多かったが、EUS-FNA により全例術前から膵癌との病理学的診断が得られており、切除後、適格条件を満たせば本研究へ円滑に移行できている。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. エベロリムスによる間質性肺炎を惹起するも再開継続できている膵神経内分泌腫瘍の 1 例
2. Gastroduodenal stenting with Niti-S stent: Long-term benefits and additional stent intervention.
3. Is endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage really that wonderful?
4. Ring-enhancement pattern on contrast-enhanced CT predicts adenosquamous carcinoma of the pancreas: A matched case-control study.
5. Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas?

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) なし

膵癌に対する動脈合併切除による治癒切除率の向上と術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法開発

研究分担者 宮澤 基樹 和歌山県立医科大学 外科学第2講座 学内助教

研究要旨

膵癌術後再発予防のための新規ペプチドワクチンの開発治験では、原発腫瘍において標的抗原である KIF20A が発現し、かつ病理学的癌遺残のない (R0) 手術が実施された場合、全例再発を認めず、KIF20A 非発現群と比較して有意に無病生存期間 (DFS) を延長した (Median DFS : 発現群 not reached, 非発現群 13.6 カ月, Log-rank $p=0.011$)。したがって、ペプチドワクチンによる膵癌再発予防の効果を最大限発揮するためには、膵癌外科治療において、R0 手術を行うことが極めて重要である。和歌山県立医科大学附属病院第2外科での膵体尾部癌手術の成績から、脾動脈根部より 10mm 以下の近傍に位置する膵癌に対しては、腹腔動脈合併膵体尾部切除術 (Distal Pancreatectomy with Celiac Axis en-bloc Resection; 以下 DP-CAR) により外科的断端距離が十分に確保でき、R0 切除率が向上する可能性が示唆された。ペプチドワクチン開発研究の外部比較対照として実施した Gemcitabine 単独治療による術後再発予防の臨床研究では2例の DP-CAR 症例が登録され、いずれも R0 手術が施行されている。

A. 研究背景・目的

膵癌術後再発予防のための新規ペプチドワクチンの開発治験では、原発腫瘍において標的抗原である KIF20A が発現し、かつ病理学的癌遺残のない (R0) 手術が実施された場合、全例再発を認めず、KIF20A 非発現群と比較して有意に無病生存期間 (DFS) を延長した (Median DFS : 発現群 not reached, 非発現群 13.6 カ月, Log-rank $p=0.011$)。したがって、ペプチドワクチンによる膵癌再発予防の効果を最大限発揮するためには、膵癌外科治療において、R0 手術を行うことが極めて重要である。一方、膵体部癌において、腹腔動脈から脾動脈・総肝動脈分岐部の領域は、手術手技・腫瘍学的に Critical Zone である。脾動脈浸潤までの切除可能膵体尾部癌に対しては膵体尾部切除術 (Distal pancreatectomy; 以下 DP) が行われる。総肝動脈や腹腔動脈に abutment を認める膵体尾部癌に対しては腹腔動脈合併膵体尾部切除術 (Distal Pancreatectomy with Celiac Axis en-bloc Resection; 以下 DP-CAR) によって根治的切除可能であるが、その治療戦略・意義に

関しても依然議論がある。そこで、和歌山県立医科大学附属病院第2外科の成績に基づいて膵体尾部癌に対する DP-CAR の適応を検討し、R0 切除率向上を目指した、動脈解剖と腫瘍占拠部位に基づく膵体尾部癌手術の治療戦略と手術手技について検討するとともに、術後の化学療法として2方向性新規ペプチドワクチン療法開発 (多施設共同、探索的、第II相臨床試験) の進捗状況について報告する。

B. 研究方法

1) 手術手技

1. 手術数日前に IVR による総肝動脈コイル塞栓術を施行して血流改変し、側副血行路の血管径増大 (下膵十二指腸動脈根部において約 1.2~1.3 倍) を確認している。

2. 上腸間膜動脈から膵頭部アーケードを經由した胃十二指腸動脈から固有肝動脈に向かう血流は、総肝動脈切離により必須の代償性肝血流となるため、開腹時微小転移がないことを確認後、できるだけ早期に総肝動脈末梢から、胃十二指腸動

脈と固有肝動脈の周囲の腫瘍浸潤の有無を確認し、動脈周囲神経叢を術中迅速病理診断に提出して癌細胞陰性を確認する。

3. 固有肝動脈周囲、総肝動脈周囲リンパ節を郭清して切除側に付け、総肝動脈を末梢側でテーピングする。総肝動脈をテストクランプし、胃十二指腸動脈と固有肝動脈の拍動を触診して確認し、総肝動脈を切離する。

4. 門脈浸潤症例では、臍切離と、門脈と上腸間膜静脈の露出授動後に門脈切離・再建を先行して行い、その後腹腔動脈切離や臍体尾部の授動を施行する。

5. 左胃動脈の近位部を再度テーピングし直し、切離した総肝動脈を腹側に牽引しながら、腹腔動脈切離レベルの深さに向かって動脈と切除臍背側組織を大動脈側に剥離する DP-CAR の剥離層にすることで、臍動脈根部近傍の切除可能臍体部癌においても、外科的剥離断端と腫瘍浸潤部に十分な距離が確保できる。Conventional DP-CAR においては、このまま大動脈側に剥離を進め、右側横隔膜脚筋を露出する。術前の MD-CT にて右側の下横隔膜動脈大動脈の分岐・走行形態を把握し、浸潤のない症例ではこれを温存し、DP-CAR 後の肝血流の一助とする。大動脈前面を露出し、腹腔動脈根部を結紮切離する。

6. 郭清したリンパ節と切除した血管を切除側に付けて、右側から左側に臍背面を腫瘍から十分に断端距離を確保しながら剥離を進め、臍体尾部切除を完遂する。

2) 術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発

臍癌切除後の患者を対象にゲムシタビン塩酸塩(GEM)とペプチドワクチン投与による再発予防効果を探査的に検討する多施設共同、探索的、第Ⅱ相臨床試験(医師主導治験)を開始し、症例集積をおこなった。HLA タイピング以外の適格条件を満たした候補患者のうち、HLA-A*24:02 を有する患者を登録した。また、HLA 不適合で、その他の適格条件を満たす患者をゲムシタビン単独による術後再発予防の外部比較臨床研究に

登録した。

C. 研究結果・考察

和歌山県立医科大学附属病院第 2 外科で手術先行で DP を施行した連続 36 例の切除可能臍体尾部癌において R0 切除率は 81% と良好ではなく、5 例において臍動脈切離部周囲の神経叢に R1 部位が認められた。臍動脈根部より 10mm 以下の近傍に位置する臍体尾部癌では、それ以外の症例にくらべ有意に R1 切除率が高率であった。よって切除可能臍体部癌においても、術前の MD-CT において臍動脈根部より 10mm 以下に位置する腫瘍に対しては、DP-CAR により R0 切除率が向上することが期待され、現在はこのような症例は DP-CAR の適応とし、剥離層と腫瘍との外科的断端距離を確保し、前向きにデータを蓄積している。新規ペプチドワクチンによる臍癌再発予防の医師主導治験には和歌山県立附属病院第 2 外科で 10 例登録し、最終被験者の転帰調査が、2015 年 1 月 21 日に予定通り終了した。また、外部比較研究にも 8 例を登録し、うち 2 例は DP-CAR による R0 切除を得ている。

D. 結論

臍動脈根部より 10mm 以下の近傍に位置する臍癌に対しては、DP-CAR により外科的断端距離が十分に確保でき、R0 切除率が向上する可能性が示唆された。このように新たな手術手技の開発による R0 切除率の向上はペプチドワクチンを用いた術後補助療法の治療成績の向上に寄与すると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada K, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Tani M, Yamaue H: A replaced right hepatic artery adjacent to pancreatic carcinoma should be divided to obtain R0 resection in pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 400:57-65, 2015

2. Matsuyama M, Ishii H, Furuse J, Ohkawa S, Maguchi H, Mizuno N, Yamaguchi T, Ioka T, Ajiki T, Ikeda M, Hakamada K, Yamamoto M, Yamaue H, Eguchi K, Ichikawa W, Miyazaki M, Ohashi Y, Sasaki Y: Phase II trial of combination therapy of gemcitabine plus anti-angiogenic vaccination of elpamotide in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer. *Invest New Drugs DOI 10.1007/s10637-014-0197-z*

3. Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Preservation of the Left Gastric Artery on the Basis of Anatomical Features in Patients Undergoing Distal Pancreatectomy with Celiac Axis En-bloc Resection (DP-CAR). *World J Surg 38(11):2980-5, 2014*

4. Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Predicting factors for unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci 21(9):648-53, 2014*

5. Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, Yamaue H: Identification of an HLA-A2-Restricted Epitope Peptide Derived from Hypoxia-Inducible Protein 2 (HIG2). *PLoS One 9(1):e85267, 2014*

6. Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijiiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S, Hayashi K, Shirasaka T: Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol 73(1):97-102, 2014*

7. Iwamoto H, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Miyazawa M, Iida T, Nakamura M, Nakamori M, Iwahashi M, Yamaue H: Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs. *Int J*

Cancer 134(2):332-341, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
勝田将裕, 山上裕機	がんペプチドワクチン療 法開発の現状と展望		分子細胞治療 フロンティア 2015	外科分子治療 研究会		2014	139-46
Maguchi H, Tanno S	Natural history and malignant transformation of branch duct IPMN	Tanaka M	Intraductal Papillary Mucinous neoplasm of the pancreas	Springer	Japan	2014	19-26

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada K, Kawai M, Hirono S, <u>Miyazawa M</u> , Shimizu A, Kitahata Y, Tani M, <u>Yamaue H</u>	A replaced right hepatic artery adjacent to pancreatic carcinoma should be divided to obtain R0 resection in pancreaticoduodenectomy	Langenbecks Arch Surg	400	57-65	2015
Matsuyama M, <u>Ishii H</u> , Furuse J, Ohkawa S, <u>Maguchi H</u> , Mizuno N, Yamaguchi T, Ioka T, Ajiki T, Ikeda M, Hakamada K, Yamamoto M, <u>Yamaue H</u> , Eguchi K., Ichikawa W, <u>Miyazaki M</u> , Ohashi Y, Sasaki Y	Phase II trial of combination therapy of gemcitabine plus anti-angiogenic vaccination of elpamotide in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer	Invest New Drugs			2014
Hirono S, <u>Yamaue H</u>	Tips and tricks of the surgical technique for borderline resectable pancreatic cancer: mesenteric approach and modified distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection	J Hepatobiliary Pancreat Sci			2014
Sho M, Murakami Y, Motoi F, Satoi S, Matsumoto I, Kawai M, Honda G, Uemura K, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Unno M, <u>Yamaue H</u> , Nakajima Y	Postoperative prognosis of pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastasis: a multicenter study on 822 patients	J Gastroenterol			2014

Satoi S, Murakami Y, Motoi F, Uemura K, Kawai M, Kurata M, Sho M, Matsumoto I, Yanagimoto H, Yamamoto T, Mizuma M, Unno M, Hashimoto Y, Hirono S, <u>Yamaue H</u> , Honda G, Nagai M, Nakajima Y, Shinzeki M, Fukumoto T, Kwon AH	Reappraisal of Peritoneal Washing Cytology in 984 Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Who Underwent Margin-Negative Resection	J Gastrointest Surg			2014
Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, <u>Miyazawa M</u> , Shimizu A, Kitahata Y, <u>Yamaue H</u>	Preservation of the Left Gastric Artery on the Basis of Anatomical Features in Patients Undergoing Distal Pancreatectomy with Celiac Axis En-bloc Resection (DP-CAR)	World J Surg	38(11)	2980-5	2014
Yamaguchi Y, <u>Yamaue H</u> , Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y, Committee of Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy	Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer	Cancer Sci	105(7)	924-31	2014
Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, <u>Miyazawa M</u> , Shimizu A, Kitahata Y, <u>Yamaue H</u>	Predicting factors for unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma	J Hepatobiliary Pancreat Sci	21(9)	648-53	2014
Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, <u>Miyazawa M</u> , Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, <u>Yamaue H</u>	Identification of an HLA-A2-Restricted Epitope Peptide Derived from Hypoxia-Inducible Protein 2 (HIG2)	PLoS One	9(1)	e85267	2014
Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Ueda K, Hayata K, Yasuoka H, <u>Yamaue H</u>	Prognostic significance of IL-17 mRNA expression in peritoneal lavage in gastric cancer patients who underwent curative resection	Oncol Rep	31	605-12	2014
<u>Yamaue H</u> , Satoi S, Kanbe T, <u>Miyazawa M</u> , Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijjiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S, Hayashi K, Shirasaka T	Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer	Cancer Chemother Pharmacol	73(1)	97-102	2014

Motoi F, Unno M, Takahashi H, Okada T, Wada K, Sho M, Nagano H, Matsumoto I, Satoi S, Murakami Y, Kishiwada M, Honda G, Kinoshita H, Baba H, Hishinuma S, Kitago M, Tajima H, Shinchi H, Takamori H, Kosuge T, Yamaue H, Takada T	Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	J Hepatobiliary Pancreat Sci	21	148-58	2014
Iwamoto H, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Miyazawa M, Iida T, Nakamura M, Nakamori M, Iwahashi M, Yamaue H	Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs	Int J Cancer	134(2)	332-41	2014
Kobayashi G, Fujita N, Maguchi H, et al	Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan pancreas society multicenter study	Pancreas	43(4)	532-8	2014
Kudo T, Kawakami H, Hayashi T, Yasuda I, Mukai T, Inoue H, Katanuma A, Kawakubo K, Ishiwatari H, Doi S, Yamada R, Maguchi H, et al	High and low negative pressure suction techniques in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 25-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial	Gastrointest Endosc	80(6)	1030-7	2014
Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Kanemitsu Y, Sano T, Senda Y, Bhatia V, Yanagisawa A	Validation of a Nomogram for Predicting the Probability of Carcinoma in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in 180 Pancreatic Resection Patients at 3 High-Volume Centers	Pancreas			2014
Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, Yamada I, Takano K, Saiura A, Ishii H	Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan	Jpn J Clin Oncol	45(1)	61-6	2015
Kuruma S, Egawa N, Kurata M, Honda G, Kamisawa T, Ueda J, Ishii H, Ueno M, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Hosono S, Ohkawa S, Wakai K, Nakamura K, Tamakoshi A, Nojima M, Takahashi M, Shimada K, Nishiyama T, Kikuchi S, Lin Y	Case-control study of diabetes-related genetic variants and pancreatic cancer risk in Japan	World Journal of Gastroenterology	20(46)	17456-62	2014

Yamada I, Matsuyama M, Ozaka M, Inoue D, Muramatsu Y, <u>Ishii H</u> , Junko U, Ueno M, Egawa N, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Nishiyama T, Ohkawa S, Hosono S, Wakai K, Nakamura K, Tamakoshi A, Kuruma S, Nojima M, Takahashi M, Shimada K, Yagyu K, Kikuchi S, Lin Y	Lack of Associations between Genetic Polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and Pancreatic Cancer Risk: A Multi-Institutional Case-Control Study in Japan	Asian Pac J Cancer Prev	15(1)	391-5	2014
Sato T, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Shimizu Y, Bhatia V, Kobayashi N, Endo I, Maeda S, Nakajima A, Kubota K, <u>Yamao K</u> .	Gastroduodenal stenting with Niti-S stent: Long-term benefits and additional stent intervention	Digestive Endoscopy	27	121-9	2015
Hara K, <u>Yamao K</u>	Is endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage really that wonderful?	Digestive Endoscopy	26	333-4	2014
Imaoka H, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Ogura T, Obayashi T, Shinagawa A, Sakaguchi M, Yamaura H, Kato M, Niwa Y, <u>Yamao K</u>	Ring-enhancement pattern on contrast-enhanced CT predicts adenocarcinoma of the pancreas: A matched case-control study	Pancreatology	14	221-6	2014
Hijioka S, Hosoda W, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Bhatia V, Mekky MA, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Yogi T, Tsutumi H, Fujiyoshi T, Sato T, Hieda N, Yoshida T, Okuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Niwa Y, <u>Yamao K</u>	Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas?	Journal of Gastroenterology			2014
Hijioka S, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Mekky M, Bhatia V, Nagashio Y, Hasegawa T, Shinagawa A, Sekine M, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Niwa Y, <u>Yamao K</u>	Can long-term follow-up strategies be determined using a nomogram-based prediction model of malignancy among intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas?	Pancreas	43(3)	367-72	2014
吉沢尚彦, 肱岡範, 水野伸匡, 原和生, 今岡大, 田近正洋, 田中努, 石原誠, 丹羽康正, <u>山雄健次</u>	エベロリムスによる間質性肺炎を惹起するも再開継続できている膵神経内分泌腫瘍の1例	日本消化器病学会雑誌	111	1820-8	2014

IV. 研究成果の刊行物・印刷

1

がんペプチドワクチン療法
開発の現状と展望

勝田 将裕 (和歌山県立医科大学外科学第2講座)

Katsuda Masahiro

山上 裕機 (和歌山県立医科大学外科学第2講座 教授)

Yamaue Hiroki

— Summary —

がんペプチドワクチン療法は、手術療法、化学療法、放射線療法といった既存の治療法とは全く異なるメカニズムでがんを治療する。がんペプチドワクチン療法の開発を成功させるためには適切なペプチドの選択が重要であるが、現在 Oncoantigen 由来エピトープペプチドおよび腫瘍新生血管関連遺伝子由来エピトープペプチドを用いたがんペプチドワクチン療法の開発が進んでおり、様々な癌腫に対して創薬化に向けた治験が行われている。今後は、癌の微小環境における免疫抑制を打破する新規アジュバントや免疫チェックポイントに対する抗体などの併用によるがんペプチドワクチン療法の効果増強が期待される。また、創薬化にはがんペプチドワクチンの効果を適切に評価する評価基準の確立が重要であり、サロゲートマーカーの確立が必要である。

和文キーワード：がんペプチドワクチン療法、アジュバント、がん治療用ペプチドワクチンガイドライン、免疫モニタリング

はじめに

1991年、ベルギーのグループによるがん抗原遺伝子が同定され¹⁾、免疫系による抗原蛋白認識の分子レベルでのメカニズムが明らかとなったことで、がんワクチンを用いた臨床研究がスタートした。しかし、その後のがんワクチン臨床研究において、抗癌剤の開発研究と同様の腫瘍縮小による効果判定を指標とした臨床試験デザインでは効果を証明できず、2004年には National Cancer Institute (NCI) の Rosenberg 博士によりがんワクチンの効果について否定的な見解が報告された²⁾。

一方、2006年になって肺癌や乳癌に対する術後補助療法のがんペプチドワクチンが再発抑制効果を認めることが相次いで報告され³⁾⁴⁾、遂に2010年には前立腺がんに対するがんワクチンの Sipuleucel-T (Provenge) が生命予後の延長効果を示したことで⁵⁾、米国食品医薬品局 (FDA) によって初めてがんワクチン治療として承認された。その後、手術後の再発予防や腫瘍縮小にとらわれない延命効果こそががんワクチンの治療効果であるという新しい考え方ががんワクチン研究はますます活性化しており、現在世界中で数多くの第Ⅲ相試験が展開されている。

I. がんペプチドワクチン療法

がんペプチドワクチン療法は、手術療法、化学療法、放射線療法といった既存の治療法とは全く異なるメカニズムでがんを治療する。つまり、がん細胞表面のヒト白血球型抗原 (HLA) Class I 分子に提示される 9~10 アミノ酸残基からなるがん細胞に特有のペプチドを化学的に合成し、これを投与することでペプチド特異的な細胞障害性 T 細胞 (CTL) を大量に誘導して抗腫瘍効果を発揮する。従って、がんペプチドワクチン療法を成功させるためには適切なペプチドの選択が重要である。

II. Oncoantigen 由来エピトープペプチド

ペプチドの選択においては、一般にがん抗原由来のエピトープペプチドが用いられる。我々は、種々のがん抗原の中でも、①発現ががん細胞に特異的であり、②がん細胞の増殖に不可欠なたんぱく質であり、③免疫原性が高い「Oncoantigen」がペプチドワクチン療法の標的として適していると考えている。cDNA マイクロアレイを用いたがん細胞の遺伝子解析により多くの Oncoantigen が同定され、その成果を基に多くの Oncoantigen 由来エピトープペプチドが同定された。中でも、KIF20A (kinesin family member 20A)⁹⁾、URLC10 (LY6K; lymphocyte antigen 6 complex, locus K)⁷⁾、DEPDC1 (DEP domain containing 1)⁸⁾、RNF43 (ring-finger protein 43)⁹⁾、TOMM34 (translocase of outer mitochondrial membrane 34)¹⁰⁾、MPHOSH1 (M phase phosphoprotein 1)¹¹⁾などの Oncoantigen は HLA-A24 および HLA-A2 拘束性のエピトープペプチドが次々と同定されており、様々な癌腫における臨床研究においても有望な臨床効果が得られている。

III. 腫瘍新生血管関連遺伝子由来エピトープペプチド

一方、癌免疫療法の問題点として癌の免疫逃避機構が挙げられる。すなわち、癌細胞の heterogeneity によるがん抗原及び HLA Class I の発現低下、癌の微小環境における免疫抑制因子 (Interleukin-10, transforming growth factor (TGF)- β などの免疫抑制性サイトカインや制御性 T 細胞) による抗腫瘍免疫の抑制がある。癌免疫療法の臨床応用を考えるうえで、癌の免疫逃避の克服は必須である。そこで、HLA Class I の安定した発現が期待できる腫瘍周囲の新生血管を標的とするペプチドの開発が行われた。VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) は腫瘍新生血管に高発現するため Class I の低下がなく、VEGFR に対する特異的 CTL は腫瘍新生血管を攻撃して腫瘍を兵糧攻めにする。現在、VEGFR1¹²⁾ および VEGFR2¹³⁾ に対するエピトープペプチドが同定されている。

上記のがん免疫逃避機構を克服する為、複数の Oncoantigen 由来エピトープペプチドと腫瘍新生血管関連遺伝子由来エピトープペプチドを混合したマルチペプチドカクテルワクチンが開発の主流となってきており、現在は肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、膀胱癌、肝癌などで創薬化に向けた治験が行われている。こうした創薬化の研究の多くは All Japan 体制におけるアカデミアが主導しているものが多いが、胃癌のペプチドワクチン開発においては、和歌山県立医

科大学とシンガポール国立大学、韓国のヨンセイ大学による医師主導国際共同治験として開発がすすめられ、国際的な枠組みでの開発に発展している。

IV. がんペプチドワクチンアジュバント

癌の微小環境における免疫抑制を打破する為には、適切なアジュバントの開発も重要である。現在のがんペプチドワクチン開発においてはモンタナイドをアジュバントとして用いエマルジョン化してから投与するのが一般的である。一方、近年がんペプチドワクチンの効果を増強する新しいアジュバントの探索が様々に行われている。特に、パターン認識受容体アゴニストとして、Toll-like receptor (TLR) を刺激するアジュバントはがんワクチンの効果を適切に増強すると考えられ、Poly-IC (TLR3 agonist)、MPL (TLR-4 agonist)、イミキモド (TLR-7/8 agonist)、CpG-ODN (TLR-9 agonist) 等が、がんワクチンアジュバントとして開発中である。

我々は、*in vitro* におけるペプチド特異的 CTL の誘導において、CpG-ODN を添加することで効率よく CTL が誘導されることを基礎的検討にて明らかにし¹⁴⁾、この成果を基に進行食道癌患者に対して複数の Oncoantigen 由来エピトープペプチドと CpG-ODN をアジュバントとして併用する臨床研究を施行した¹⁵⁾。安全性を示すと共に、CpG-ODN 併用により早期から強力な特異的 CTL が誘導される傾向を認め、本治療法による全生存期間の延長が示唆されたことから CpG-ODN のがんペプチドワクチン療法におけるアジュバントとしての有用性が示唆され、今後の発展が期待される。

また、近年、抗 CTLA-4 抗体である Ipilimumab¹⁶⁾ が転移性悪性黒色腫の患者に対して承認された。Ipilimumab は T 細胞活性化経路を down-regulate する免疫チェックポイント分子である Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) を阻害することで、CTL の抗腫瘍効果を高める作用がある。さらに、同じく免疫チェックポイントを標的とする PD-1 (Programmed Cell Death-1) に対する抗体を用いた悪性黒色腫や非小細胞肺癌、腎細胞癌などに対する臨床研究においてもその有用性が示されており¹⁷⁾、作用メカニズムからがんペプチドワクチンとの併用による効果増強の可能性が期待されている。

V. がん治療用ペプチドワクチンガイダンス

さて、これまでの 20 年のがんワクチン開発に関する Translational Research を通して、がんワクチンの効果判定法についての方向性が明らかになってきた。つまり、がんワクチンの作用機序が患者自身の CTL の活性化を介しており、ワクチンによる抗原提示・抗原処理・リンパ球の活性化・がん細胞の死滅といった一連の過程には生体内で相当な時間を要することから、がんワクチン効果は、緩やかに、長期間にわたって現れる。従って、比較的速やかに効果が確認される従来の抗癌剤の評価法では、がんワクチン療法の臨床効果の評価は困難であり、がんワクチン開発における独自の評価方法が必要であると考えられる。

米国の FDA は、2011 年 11 月に「Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (企業向けガイダンス・がん治療用ワクチンのための臨床学的考察)」

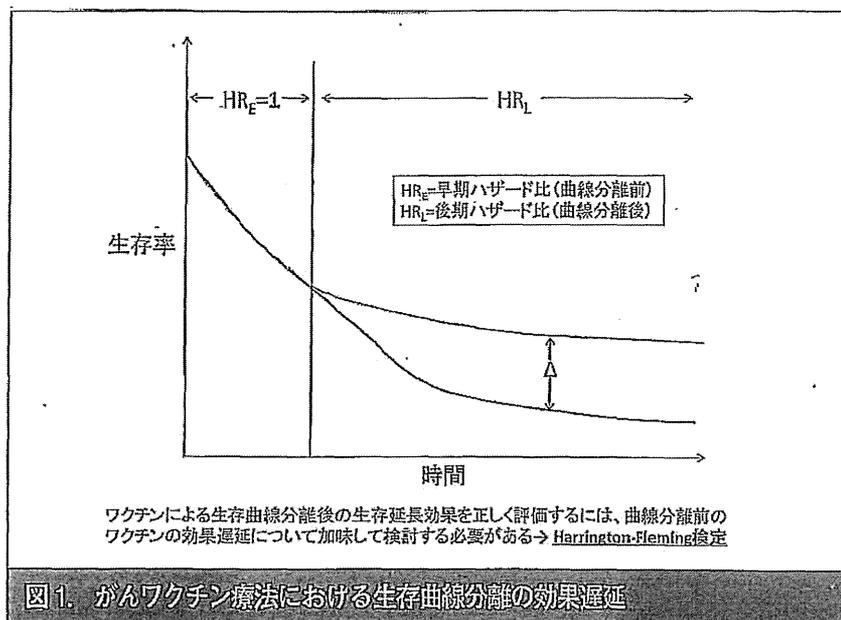
として企業向けのワクチンガイダンスを発行した (<http://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM278673.pdf>)。この中でFDAは、がんワクチンの開発において従来の細胞傷害性薬剤や生物製剤の開発とは異なった臨床試験デザインを考慮する必要がある、と明記している。

一方、FDAによるガイダンスが発行された後においても日本にはがんワクチン治療薬に関するガイダンス・ガイドラインが存在せず、ワクチン新薬開発に関する正当な評価が出来ない状況であった。そこで我々は日本バイオセラピー学会主導で、日本におけるがんワクチン領域の新薬開発の考え方を示し、その創薬を活性化すべく、わが国独自のガイダンスを作製した。このガイダンスはFDAのガイダンスと異なり、日本において現在創薬化に最も近い段階の研究がおこなわれているがんペプチドワクチンに特化したガイダンスとなっている。2011年11月に原案が作成されパブリックコメントを受けた後、2012年12月に「がん治療用ペプチドワクチンガイダンス」として発行された (<http://jsbt.org/guidance>)。

バイオセラピー学会ガイダンスにおいても、FDAのガイダンス同様のがんペプチドワクチンの免疫系を介した遅発性効果を考慮し、適切な対象を選択すること、長期にわたる継続的投与による腫瘍縮小にとらわれない生命予後を主目的とした研究デザインを立案すること、遅発性効果を解析可能な科学的手法で評価することなどを推奨している。

Ⅵ. Harrington-Fleming 検定

バイオセラピー学会ガイダンスでは、検証試験における有効性の効果判定に用いる統計学的解析について特に踏み込んで記載している。Kaplan-Meier法により算出した生存割合の解析



Kaplan-Meier法により算出した生存割合の解析において一般に用いられるのは、ハザード比が一定であることを想定したLog-rank検定であるが、がんペプチドワクチンでは遅発性の効果を想定し、観察期間後期に重みを置くHarrington-Fleming検定が必要と考えられる。

において一般に用いられるのは、ハザード比が一定であることを想定した Log-rank 検定であるが、がんペプチドワクチンでは遅発性の効果を想定し、観察期間後期に重みを置く Harrington-Fleming 検定¹⁸⁾の必要性について触れられている(図1)。

実際、これまでに報告されているがんワクチンの生存における効果は、ワクチン投与開始の最初の3~6ヵ月では差がなく、その後徐々に生存曲線の分離が起こっているものが多い³⁾⁴⁾⁵⁾。日本初のがんワクチンにおける Pivotal study となった PEGASUS-PC Study (進行肺癌に対するゲムシタビン併用ペプチドワクチン療法の第Ⅱ/Ⅲ相治験)において、Harrington-Fleming 法を初めて統計学的解析法に採用したことに引き続き、現在施行中の様々な Pivotal study において Primary endpoint の統計学的解析方法として選択されている。

VII. irRC (Immune-related Response Criteria)

FDA ガイダンスにおいてもバイオセラピー学会ガイダンスにおいても、前述のようにがんワクチンの遅発性の効果について強調されている。これは、一般に抗癌剤の臨床的有用性を予見する為の代替評価項目として腫瘍縮小の評価に用いられる RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) ガイドラインが、がんワクチンの効果判定法として必ずしも適さないことを示している。つまり、RECIST では一旦病勢が悪化するとその後に抗腫瘍反応がみられても病勢進行 (PD) と評価され、ワクチン治療でしばしば認められる遅発性の効果については評価されないのである。そこで、がんワクチン療法の臨床効果評価における PD 基準をより緩和した基準として irRC が提唱された¹⁹⁾。irRC は、WHO の基準をもとに、がんワクチン投与後の腫瘍特異的な CTL が誘導されるまでの猶予期間などを考慮して修正されている(図2)。ただし、irRC が生存延長の surrogate marker になるかについては、今後の臨床研究を通して irRC による効果判定と生存の相関関係に関する評価を継続し、有用性に関するエビデンスを構築していくことが肝要である。

irRCの特徴

- * 4段階評価 (irCR, irPR, irSD, irPD)
- * 新病変の出現
 - ・新病変が出現しても「PD」とは判定せず、新病変の腫瘍量を全腫瘍量に加算する。
 - ・全腫瘍量がベースラインと比較し、25%増加となった場合、その時点の効果判定をirPDとする。
- * irPDの確定
 - ・irPDに確定期間を設け、少なくとも4週間経過した2ポイントで連続して25%増悪の場合、irPD確定とする。

図2 irRCの特徴

VIII. 免疫反応モニタリング

がんワクチンの作用機序として癌抗原特異的免疫反応を惹起することで抗腫瘍活性を引き起こすと考えられることから、がんワクチンの薬力学的解析として免疫反応をモニタリングすることは極めて重要である。バイオセラピー学会ガイダンスでは、がんペプチドワクチンのモニタリングアッセイ法として、がんペプチドワクチンに対する Delayed type-hypersensitivity(DTH)反応(皮膚反応)、ペプチド特異的細胞傷害試験、ペプチド特異的 IFN- γ ELISPOT アッセイ、ペプチド特異的マルチマーフローサイトメトリー等が推奨される、と明記している。前述の PEGASUS-PC Study は、切除不能進行膵臓癌又は再発膵臓癌の患者 153 例を対象に、VEGFR2 由来のエピトープペプチド：エルパモチドとゲムシタビン併用投与群(実薬群)の安全性及び有効性を確認する目的で、プラセボ(偽薬)とゲムシタビンの投与群(プラセボ群)を対照として行った多施設共同の第 II/III 相二重盲検比較試験である。我々はこの PEGASUS-PC Study を施行する根拠となった第 I 相試験を施行したが²⁰⁾、この試験ではペプチドワクチンの注射部位反応が抗腫瘍効果および生存期間延長と関連することが示され(図3)、皮膚反応と ELISPOT による免疫モニタリングの結果を指標として検証試験のワクチン投与量を決定した。そして、2013 年 1 月の ASCO-GI で報告した検証試験としての PEGASUS-PC Study の結果は、主要評価項目である全生存期間では実薬群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかったものの、注射部位反応によるサブグループ解析を行ったところ、強い皮膚反応(潰瘍)が認められた患者については、生存期間が延長している傾向があることが明らかとなった。特に、注射部位の潰瘍は実薬群においてのみ認められた事象であり、ワクチンにより誘導された特異的 CTL により引き起こされた事象と考えられた。さらに、注射部位反応の有無と生存期間には

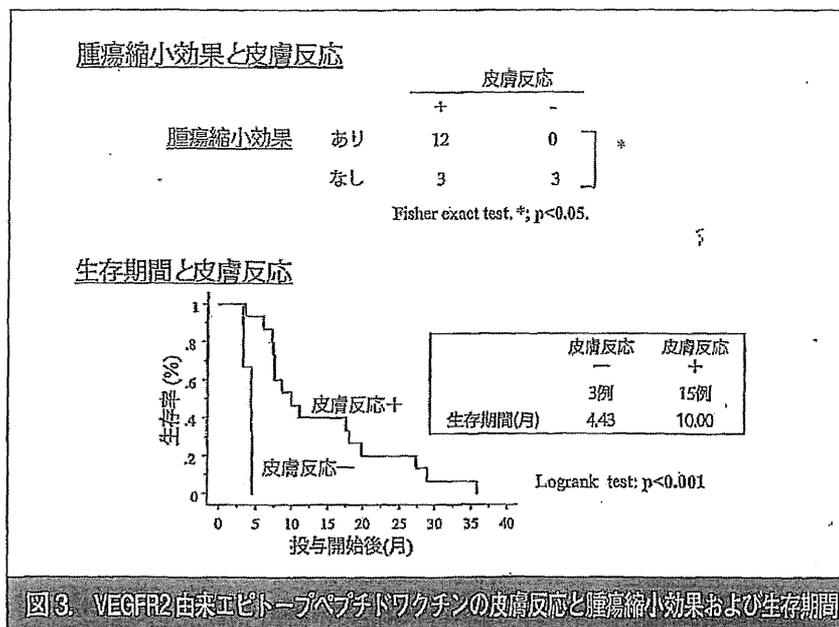


図3. VEGFR2由来エピトープペプチドワクチンの皮膚反応と腫瘍縮小効果および生存期間

ペプチドワクチンによる腫瘍縮小効果および生存期間の延長と投与部位の皮膚反応は、正の相関を認めた。