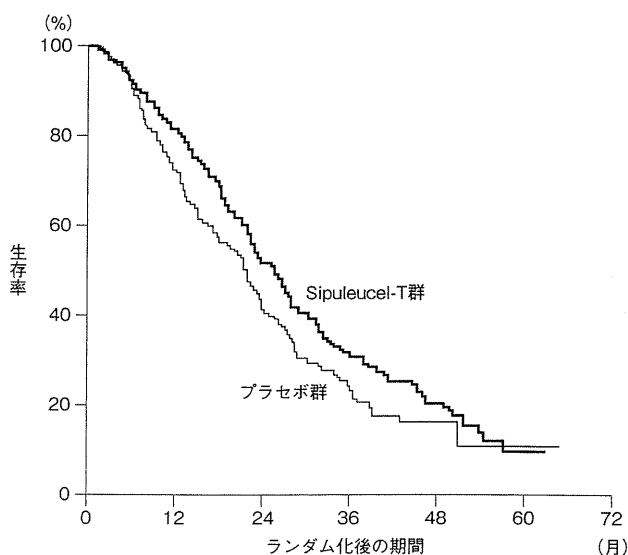


ンである GVAX の 2 つの無作為第Ⅲ相臨床試験が行われたが、いずれも中断を余儀なくされた。1 つは、有症状の転移性前立腺癌を対象に GVAX にドセタキセルを併用した群とドセタキセルにプレドニゾン併用した群との比較試験であるが、この臨床試験は対照群に比した GVAX 併用群の死亡率の高さより中止となっている¹⁾。残りの、無症状の転移性前立腺癌を対象とした GVAX 投与群とドセタキセルにプレドニゾン投与群との比較試験であるが、有効性が期待したいという理由で中止された¹⁾。このような腫瘍細胞ワクチンの失望される結果の原因の 1 つは、腫瘍細胞そのものの抗原の多さが不適切な免疫誘導をきたし、ある抗原に対しては免疫抑制に働いている可能性があるためと思われる。

Ⅱ. 樹状細胞を用いたペプチドワクチン療法

抗原提示細胞 (antigen presenting cell ; APC) である樹状細胞 (dendritic cell ; DC) を患者の体外で前立腺性酸性フォスファターゼ (prostatic acid phosphatase ; PAP), 前立腺特異抗原 (prostate specific antigen ; PSA) あるいは前立腺特異的膜抗原 (prostate specific membrane antigen ; PSMA) ペプチドなどで刺激して戻す DC-based ワクチン療法も行われている²⁾³⁾。Dendreon 社 (Seattle, USA) の無症状な去勢抵抗性前立腺癌を対象とした DC-based ワクチン療法の第Ⅲ相臨床試験では、PAP と顆粒球単球コロニー刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor ; GM-CSF) で刺激した DC を輸注した群の生存率



リスク数
Sipuleucel-T群 341 274 129 49 14 1
プラセボ群 171 123 55 19 4 1

図 1. 去勢抵抗性前立腺癌に対する Sipuleucel-T (プロベンジ) とプラセボの生存期間の比較⁴⁾
Sipuleucel-T 投与群の生存期間中央値は 25.8 ヶ月、プラセボ群は 21.7 ヶ月と Sipuleucel-T 群が良好 (p=0.03) であった。

中央値 (median survival time ; MST) が 25.8 ヶ月であり、プラセボ投与群の MST は 21.7 ヶ月という良好な結果であった (図 1)⁴⁾。この結果により、2010 年 4 月には米国 FDA によって「がんワクチン」としてはじめて認可された。DC-based ワクチン療法は期待される去勢抵抗性前立腺癌治療の 1 つではあるものの、信頼できるバイオマーカーがないことや、ワクチンの標準化が困難、煩雑なプロトコール、時間やコストがかかりワクチン投与 (3 回) の治療費が 93,000 米国ドルときわめて高価なうえ、製造施設が未整備なため年間にわずかに約 2,000 名しか治療できない課題も認められる。

Ⅲ. ウイルスを用いたワクチン療法

米国国立癌研究所 (National Cancer Institute ; NCI) と共同開発された PSA-TRICOM (Barvarian Nordic 社、商品名 PROSTVAC) は、PSA を標的として共刺激分子 B7.1・ICAM-1・LFA-3 を搭載した 2 種類 (牛痘と鶏痘) のボックス (水疱瘡) ウイルスを用いて作られたワクチンである。Vaccinia-PSA-TRICOME (牛痘) と Fowlpox-PSA-TRICOME (鶏痘) を月 1 回ペースで順次皮下投与 (プライム・ブースト) することにより免疫反応を誘発して前立腺癌細胞を攻撃する。転移性前立腺癌 125 例を登録して実施された第Ⅱ相ランダム化比較試験で 3 年生存率が 44% 向上 (30% vs. 17%) し、全生存期間が

8.5ヵ月延長(25.1ヵ月 vs. 16.6ヵ月, $p=0.0061$) することが報告された(図2)⁵⁾。2010年4月には米国FDAより転移性去勢前立腺癌にファストトラック指定を受け, 2011年11月より米国を含めた世界20ヵ国以上の施設が参加して第Ⅲ相無作為比較試験が行われている。従来の治療薬に比べ, 少ない副作用で生存を延長することが期待されている。

Ⅳ. テーラーメイド ペプチドワクチン療法

がんワクチン療法の主体は, T細胞の1種の細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte: CTL)を誘導することである。抗原提示細胞である樹状細胞に貪食された癌抗原は, 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¹⁾³⁾。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がテーラーメイドペプチドワクチン療法である。これまでにHLA-A24陽性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に14種類の腫瘍抗原

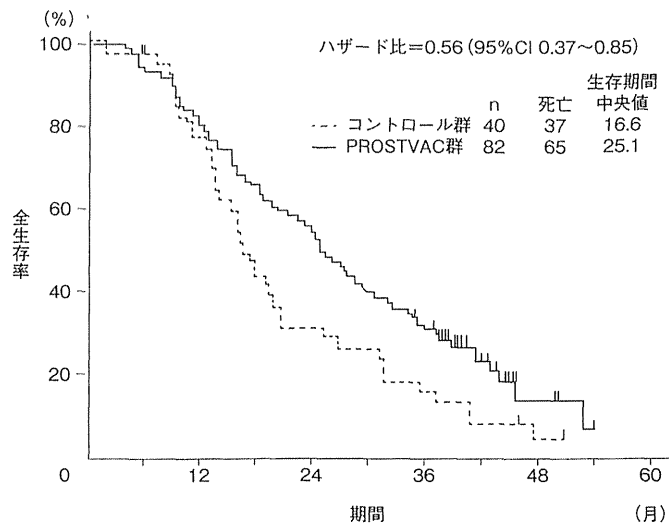
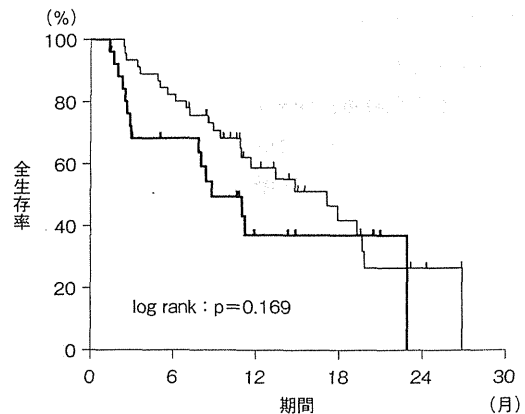


図2. 去勢抵抗性前立腺癌に対するPROSTVACとコントロールの生存期間の比較⁵⁾

PROSTVAC投与群の生存期間中央値は25.1ヵ月, コントロール群は16.6ヵ月とPROSTVAC群が良好($p=0.0061$)であった。



リスク数

ワクチン群(+)	45	37	17	10	5
コントロール群(-)	26	16	5	4	-

図3. ドセタキセル不応去勢抵抗性前立腺癌に対するテーラーメイドペプチドワクチンとヒストリカルコントロールの生存期間の比較

ワクチン群(—)の生存期間中央値は17.1ヵ月であり, コントロール群(---)の8.8ヵ月より良好な傾向($p=0.169$)であった。

由来のペプチドを用いてテーラーメイドがんワクチン療法の第Ⅰ相試験ならびに継続投与試験を行い, 安全性に問題がないことと, 3mg/peptideの至適投与量を決定し, 継続投与試験では従来の治療より長期の生存期間が得ら

れた⁶⁾。去勢抵抗性前立腺癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるドセタキセル抵抗性患者の解析⁷⁾では, ドセタキセル投与後増悪したときの全生存期間中央値は, ワクチン投与群17.1ヵ月に対して共同研究施設での同様の

ヒストリカルコントロールの8.8ヵ月より生命予後の延長が示唆された(図3)。これらの結果より、科学振興機構のA-STEP制度を用いて2013年8月より、HLA-A24陽性ドセタキセル不応去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に生存期間をエンドポイントとしたテラーメイドペプチドワクチン療法の第Ⅲ相無作為比較試験が企業により開始され、結果が期待されている。

おわりに

がん免疫療法は長い間、その実用化が疑問視されてきたが、去勢抵抗性前立腺癌に対するプロベンジや悪性黒色腫に対する抗CTLA-4抗体の米国FDAの承認により、世界中でがん免疫療法の開発競争が行われており、近い将来に日本発のがん免疫療法開発も可能と思われる。しかしながら、がん細胞はさまざまな方法で免疫監視機構

から逃れ、がん細胞を完全に排除できないという課題もある。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、また、免疫疲弊としてのT-Cell Check pointの解明もされるようになってきており、さらに有効ながん免疫療法の開発のためには、これらの機序のさらなる解明と克服が必要と思われる。

文 献

- 1) <http://www.drugs.com/news/cell-genesys-halts-vital-2-gvax-trial-advanced-prostate-cancer-13371.html>
- 2) Fong L, Brockstedt D, Benike C, et al : Dendritic cell-based xenoantigen vaccination for prostate cancer immunotherapy. *J Immunol* 167 : 7150-7156, 2001
- 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* 53 : 453-460, 2004
- 4) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al : IMPACT Study Investigators : Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363 : 411-422, 2010
- 5) Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al : Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28 : 1099-1105, 2010
- 6) Noguchi M, Uemura H, Naito S, et al : A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 71 : 470-479, 2011
- 7) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, et al : Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy. *Prostate* 72 : 834-845, 2012

3. 去勢抵抗性前立腺がんにおけるペプチドワクチン療法

野口 正典

久留米大学先端癌治療研究センター臨床研究部門*

はじめに

近年、前立腺癌は、罹患率・死亡率ともに上昇している。現在、前立腺癌の標準治療法には、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、最終的に去勢抵抗性前立腺癌となり、多くの施設ではドセタキセルを用いた抗がん剤での治療が行われる。しかし抗がん剤は、根治療法ではなく延命効果を期待した治療法であり、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、がん免疫療法である。がん免疫療法は2010年頃より新地平が見えてきたと言える。2010年に去勢抵抗性前立腺癌に対して樹状がん関連抗原を発現させた樹状細胞療法(プロベンジ)、2011年には悪性黒色腫に対してT細胞活性化抑制抗原に対する抗体(イピリマブ)が米国FDA承認を得た。2012年にはがん局所でのT細胞活性化抑制抗原に対する抗PD-1および抗PD-L1抗体が肺がん等に有効であろうという結果がえられた。

本稿では、去勢抵抗性前立腺癌に対するがん免疫療法の開発経緯と今後の展望を、特にわれわれが開発に取り組んでいるテーラーメイドがんペプチドワクチン療法について概説する。

Peptide vaccination for patients with castration-resistant prostate cancer

Masanori Noguchi

Research Center for Innovative Cancer Therapy, Clinical Research Division, Kurume University

key words : 前立腺がん, 去勢抵抗性前立腺がん, ペプチドワクチン療法

* 久留米市旭町 67 (0942-31-7989) 〒 830-0011

I テーラーメイドペプチドワクチン療法

がんワクチン療法の主体は、T細胞の1種のCTL (cytotoxic T lymphocyte) を誘導することである。抗原提示細胞である樹状細胞に貪食された癌抗原は、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癌細胞を攻撃する¹⁾。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がテーラーメイドペプチドワクチン療法である。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2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2次免疫を賦活化することが示唆されたといえる²⁾。われわれが行っているテーラーメイドペプチドワクチン療法のコンセプトを図1に示す。

II 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

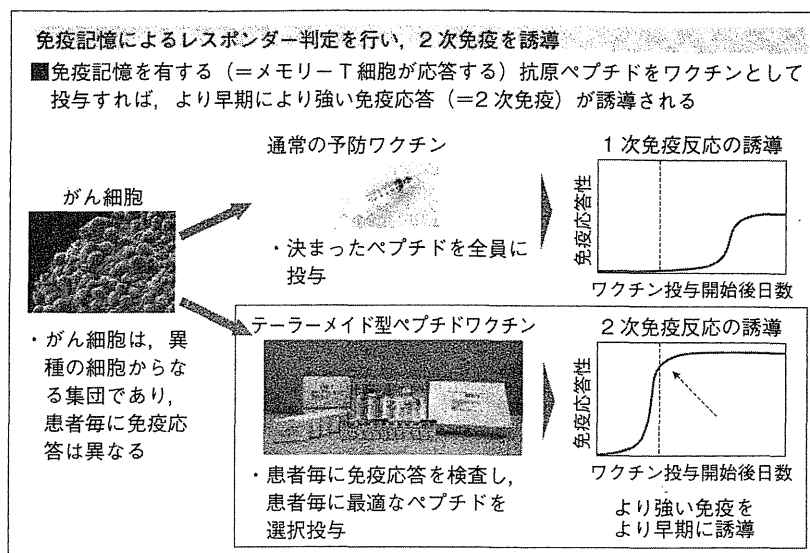


図1 テラーメイド型がんワクチンの開発コンセプト

表1 がんワクチン候補ペプチド一覧

HLA-A2 陽性患者用 (12種類)
CypB-129, Lck-246, Lck-422, ppMAPkkk-432, WHSC2-103, HNRPL-501, UBE2V-43, UBE2V-85, WHSC2-141, HNRPL-140, SART3-302, SART3-309
HLA-A24 陽性患者用 (14種類)
SART2-93, SART3-109, Lck-208, PAP-213, PSA-248, EGF-R-800, MRP3-503, MRP3-1293, SART2-161, Lck-486, Lck-488, PSMA-624, EZH2-735, PTHrP-102
HLA-A3 supertype 陽性患者用 (9種類)
SART3-109, SART3-511, SART3-734, Lck-90, Lck-449, PAP-248, Lck-422, CypB-129, WHSC2-103
HLA-A26 陽性患者用 (4種類)
SART3-109, ppMAPkkk-432, HNRPL-501, WHSC2-103

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(表1)。まず、ワクチン投与前に患者の末梢血を採血し、抗ペプチド抗体価(IgG)を測定し、抗体価の高い上位4種を候補ペプチドから選択して投与している。

1クルールの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、概ね6回から8回である。1クルール終了する度に、末梢血中の抗ペプチド抗体価を測定し、免疫賦活の程度を確認する。そして次クルールに投与するペプチドは、前クル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、患者の免疫能をあげるためには、最低2クルール(約4ヵ月間)が必要と考えている。ペ

プチドワクチン自体は、おのおの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留まる。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までであり、ワクチン投与に関する重篤な有害事象は認めず、ワクチン投与は全例外来通院にて施行している。

III 臨床試験

久留米大学では、現在までに前立腺がん、膀胱がん、肺がん、肝がん、膵臓がん、乳がん、婦人科がん、脳腫瘍など、様々ながん種と様々な病期のがん患者1,000例以上に対して臨床試験としてペプチドワクチンを投与している³⁾。その中でも前立腺がんが最も臨床試験が進んでいる。これま

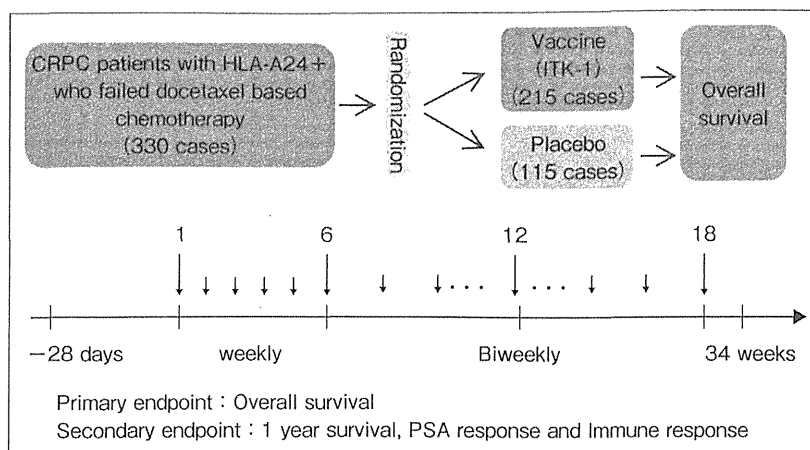


図2 Phase III placebo controlled randomized study for advanced prostate cancer

でに前立腺がんに対してテーラーメイドペプチドワクチン療法の第I相，第I/II相，第II相比較試験，第I相治験ならびに継続投与試験を含めて300例以上に臨床試験を行っており，その安全性，高い免疫賦活ならびに生命予後の延長を報告している^{4~10)}。これらの結果により，2010年6月には一部の前立腺がんに対しては，厚労省の高度医療（現在の先進医療B）に採択され，第II相臨床試験を行っている。これは，厚労省において安全性と有効性が期待できると判断された結果である。また，これまでの臨床研究でドセタキセル不応の去勢抵抗性前立腺がんに対しペプチドワクチン療法が予後の改善に寄与できる可能性が示され¹¹⁾，2013年8月より，科学振興機構の研究成果最適展開支援プログラムA-STEPを用いて，HLA-A24陽性ドセタキセル不応去勢抵抗性前立腺がん患者を対象に生存期間をエンドポイントとしたテーラーメイドペプチドワクチン療法の第III相無作為比較試験（図2）が企業により開始され結果が期待されている。

おわりに

がん免疫療法は長い間，その実用化が疑問視されてきたが，去勢抵抗性前立腺癌に対するプロベンジや悪性黒色腫に対する抗CTLA-4抗体の米国FDAの承認により，世界中でがん免疫療法の開発競争が行われており，近い将来に日本発のがん免疫療法開発も可能と思われる。しかしながら，がん細胞は様々な方法で免疫監視機構から逃れがん細胞を完全に排除できないという課題もある。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，また，免疫疲弊としてのT-Cell Check pointの解明もされるようになってきており，さらに有効ながん免疫療法の開発のためには，これらの機序のさらなる解明と克服が必要と思われる。

文 献

- 1) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez, Lurquin C, et al : A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254: 1643-1647, 1991
- 2) Noguchi M, Yao A, Harada M, et al : Immunological evaluation of neoadjuvant peptide vaccination before radical prostatectomy for patients with localized prostate cancer. *Prostate* 67: 933-942, 2007
- 3) Noguchi M, Sasada T and Itoh K : Personalized peptide vaccination : a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine. *Cancer Immunol Immunother* 62: 919-929, 2013
- 4) Kobayashi K, Noguchi M, Itoh K, et al : Identification of a prostate-specific membrane antigen-derived peptide capable of eliciting both cellular and humoral immune responses in HLA-A24⁺ prostate cancer patients. *Cancer Sci* 94: 622-627, 2003
- 5) Noguchi M, Itoh K, Suekane S, et al : Immunological monitoring during combination of patient-oriented peptide vaccination and estramustine phosphate in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 60: 32-45, 2004
- 6) Noguchi M, Itoh K, Suekane S, et al : Phase I trial of patient-oriented vaccination in HLA-A2 positive patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *Cancer Sci* 95: 77-84, 2004
- 7) Noguchi M, Itoh K, Yao A, et al : Immunological evaluation of individualized peptide vaccination with low dose of estramustine for HLA-A24⁺ HRPC patients. *Prostate* 63: 1-12, 2005

- 8) Noguchi M, Mine T, Yamada A, et al : Combination therapy of personalized peptide vaccination and low-dose estramustine phosphate for metastatic hormone refractory prostate cancer patients : An analysis of prognostic factors in the treatment. *Oncol Res* 16: 341-349, 2007
- 9) 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* 59: 1001-1009, 2010

- 10) Noguchi M, Uemura H, Naito S, et al : A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 71: 470-479, 2011
- 11) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, et al : Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy. *Prostate* 71: 470-479, 2011

