



Title	癌ワクチン治療の効果予測に有用な新しいバイオマーカーの開発
Author(s)	笹田, 哲朗
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 43-44
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16190
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

癌ワクチン治療の効果予測に有用な 新しいバイオマーカーの開発

笹田哲朗*

癌免疫療法は外科療法、化学療法、放射線療法に次ぐ、第4の新規癌治療法として注目されてきました。特に、1991年に細胞傷害性T細胞の認識する癌抗原がはじめて報告されてから多くの癌抗原が分子レベルで同定され、それらを標的とした癌免疫療法の臨床試験が多数実施されてきました。以前には腫瘍免疫学を専門としない研究者、臨床医より癌免疫療法の臨床研

究に関して懐疑的な視線を向けられることも少なくありませんでしたが、最近ではその臨床効果を科学的に実証する報告が相次いでいます。特に、前立腺癌に対する自己末梢血由来の抗原提示細胞を用いた癌ワクチン Sipuleucel-T や悪性黒色腫に対するT細胞活性化抑制分子CTLA-4の阻害抗体Ipilimumabなどが最近相次いで米国食品医薬品局(FDA)の認可を受け

たこともあり、癌免疫療法の実用化が広く期待されています。

著者の所属する久留米大学でも1999年より癌ペプチドワクチンの臨床試験を開始し、既に1000人を超える様々な癌種の患者を治療してきました。特に、腫瘍免疫の特性に注目し治療効率を高める目的で、患者個人の免疫状態に応じてワクチン抗原を選択する“テラーメイド型”癌ペプチドワクチンを新たに開発し、従来の“共通型”癌ペプチドワクチンより良好な治療成績を報告しています。2009年4月からは“癌ワクチン外来”が久留米大学に開設され、脳腫瘍、肺癌、乳癌、前立腺癌・膀胱癌・尿管癌などの泌尿器系腫瘍、卵巣癌・子宮癌などの婦人科系腫瘍、胃癌・大腸癌・膵臓癌・胆道癌・肝臓癌などの消化器系腫瘍、肉腫・甲状腺癌・胸腺腫などの希少癌、など多様な癌種に対してテラーメイド型癌ペプチドワクチンの臨床試験が実施されています。

これまでのテラーメイド型癌ペプチドワクチンの臨床試験の解析から、ワクチンの治療効果が癌種、病期、患者の免疫状態などによって異なるため、なかには効果の得られない患者も存在することが明らかとなりました。従って、より効果的に治療を行うためには、どのような患者がワクチンに反応しやすいのかを治療前に見極められるかが重要となります。現在、癌ワクチン療法の治療適格性や効果を予測するための指標（バイオマーカー）を世界中の研究者が探していますが、臨床的に有用なものは存在しません。そこで、本研究ではテラーメイド型癌ペプチドワクチンの治療効果を予測するためのバイオマーカー同定を試みしました。予備実験として予後良好および不良な患者のワクチン投与前の末梢血を用いて遺伝子の発現解析を実施しましたところ、末梢血に存在する免疫抑制作用を有する細胞群、特に、骨髓由来抑制細

胞（myeloid-derived suppressor cell:MDSC）の頻度がワクチン投与後の患者予後に強く関連する可能性が示唆されました。そこで、本研究ではさらにその研究成果を発展させるために、ワクチン投与前の末梢血中のMDSC関連分子群の発現量に注目し、その解析結果が予後予測のための新しいバイオマーカーとして有用かどうかについて検討しました。

ワクチン投与後の予後が判明している癌患者（前立腺癌40人、非小細胞肺癌41人、胆道癌25人、膵臓癌45人）から採取したワクチン投与前の血液を用いて解析しました。その結果、前立腺癌、胆道癌では血液中のMDSC関連分子群の発現量増加がワクチン投与後の予後悪化とよく相関するという結果が得られ、MDSC関連分子群のバイオマーカーとしての有用性が示唆されました。一方、非小細胞肺癌、膵臓癌ではMDSC関連分子群の発現量はワクチン投与後の予後とは相関せず、末梢血中のMDSC関連分子群の臨床効果への影響は癌種によって異なることがわかりました。本研究の結果から、前立腺癌、胆道癌患者においては、MDSCの発現・機能を制御する薬剤（様々な化学療法剤や分子標的薬）を併用し免疫系の抑制を解除すれば、ワクチンの治療効果を高めうる可能性が示唆されました。これらの成果をもとに、現在新しい臨床試験を計画しており、テラーメイド型癌ペプチドワクチンの一日も早い実用化を目指したいと考えております。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり大阪癌研究会から一般学術研究助成を賜りましたことを心より感謝いたします。貴財団の益々のご発展を祈念いたします。

*久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座
平成22年度一般学術研究助成金交付者