



Title	切除不能肺癌に対する塩酸ゲムシタビンとVascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2)由来エピトープペプチドを併用した新規免疫化学療法の確立
Author(s)	谷, 真至
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 46-47
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17149
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタビンと Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) 由来エピトープペプチドを併用した新規免疫化学療法の確立

谷 真至*

日本膵臓学会膵癌登録報告 2007 の解析結果によると、切除不能膵癌の予後は、通常型膵癌において 5 年生存率がわずか 0.3% と極めて不良といえます。切除不能進行膵癌に対しては、化学療法が行われており、第一選択薬は塩酸ゲムシタビンであり、進行膵癌に対するフルオロウラシル (5-FU) 単剤と塩酸ゲムシタビン単剤の第 1 相臨床試験では、塩酸ゲムシタビンを受けた患者群のほうが、症状緩和効果が高く（塩酸ゲムシタビン群 23.8%, 5-FU 群 4.8%, p = 0.0022），生存期間も優っていました（生存期間中央値：塩酸ゲムシタビン群 5.65 ヶ月，

5-FU 群 4.41 ヶ月, P=0.0025）。しかしながら、塩酸ゲムシタビン単剤の効果には限界があり、新規治療法の開発が急務であり、われわれは細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) による抗腫瘍効果を基盤としたペプチドワクチンによるがんワクチン療法に注目し、切除不能進行再発膵癌に対する腫瘍新生血管を標的としたエピトープペプチドと塩酸ゲムシタビン併用による第 1 相臨床試験を行いました。

標的となる腫瘍細胞に特異的に発現している内因性抗原である腫瘍関連抗原は樹状細胞に取り込まれ、プロテアソームによるプロセシング

作用を受けてペプチド断片となり、抗原プロセシング関連トランスポーター（TAP）により小胞体内に運ばれ、主要組織適合抗原（MHC、ヒトでは HLA）クラス 1 分子の α 1, α 2 ドメインに結合し、ゴルジ体を介して細胞表面へ表出します。表出した MHC (HLA) - ペプチド複合体によりペプチドが CD8 陽性 T 細胞に提示され、CD8 陽性 T 細胞を活性化することにより抗原特異的な CTL が誘導されます。

CTL による細胞傷害活性を基盤とした癌免疫療法は脾癌を含めた固形癌において期待されたような臨床効果が得られていないのが現状です。その原因としてわれわれは以下の 3 つの免疫逃避機構を重視しました。第 1 は腫瘍抗原の変異です。第 2 は HLA class I の発現低下です。癌細胞において HLA class I の発現低下が生じるために、CTL が癌細胞を認識できないことがあります。第 3 は癌の微小環境における免疫抑制因子の存在です。癌細胞や周囲の間質細胞から產生される TGF- β などのサイトカインや制御性 T 細胞の存在により、癌の微小環境において CTL による抗腫瘍免疫が抑制されます。われわれはこれらの問題点を回避するため、癌細胞自身のみを標的とせず、脾癌を含めた癌の継続的な増殖や転移に必須で、かつ HLA が安定して発現している腫瘍新生血管を標的としました。また、塩酸ゲムシタビンが抗腫瘍免疫の妨げとはならないといった報告があり、ペプチドワクチンとの併用が可能だと考えました。

切除不能再発脾癌患者 HLA-A * 2402 を有する 21 名を登録し、評価対象は 18 名でした。第 1 相臨床試験であり、主要評価項目は安全性、副次的評価項目は免疫反応、臨床的反応（抗腫瘍効果、生存期間中央値）、推奨投与量の決定としました。

本試験で生じた有害事象はワクチンの注射部位反応を除けば全て塩酸ゲムシタビン単独の有害事象として既知のものでした。CTCAE v3.0 の Grade 3 の血液学的毒性が出現しました

が、Grade 4 以上は認めず、非血液学的毒性も Grade 2 以下で Dose limiting toxicity (DLT) は認めませんでした。十二指腸からの腫瘍出血を 1 例は脾頭部癌が十二指腸に浸潤していたため、腫瘍増悪により生じた出血であり、本試験との関連性はありませんでした。

免疫学的解析では VEGFR2-169 特異的 CTL が全体の 11 例で誘導可能で、CTL 反応の得られた症例では末梢血中の制御性 T 細胞比率の減少を認めました。第 1 相臨床試験であり、臨床効果について述べるのは時期尚早ですが、SD 以上の Disease control rate は 12 例 (67%)、2.0mg/body 投与群で 1 例 PR が得られました。評価対象の 18 例のうち前治療未実施例 15 例の生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて解析したところ、生存期間中央値は 8.7 ヶ月でした。

推奨投与量の決定は、いずれの投与群でも DLT は認めず、免疫学的反応の観点から CTL 反応と注射部位反応が最も高率に認められた 2.0mg/body を推奨投与量としました。

本試験は安全に施行できると考えられました。血管新生を阻害する作用があるペプチドワクチンであるため、出血や血栓塞栓の副作用が危惧されましたが、消化管出血を 1 例認めたものの、脾頭部癌の十二指腸浸潤例であり腫瘍の増悪に伴う出血であったことから本試験との因果関係は否定的でした。免疫学的反応においては、塩酸ゲムシタビン併用にもかかわらず 61% と高率に特異的 CTL が誘導可能でした。世界初のペプチドワクチン療法剤の確立を目指し研究を行っていきたいと考えています。

最後になりましたが、本研究を展開するにあたり貴重な研究助成を賜りました大阪癌研究会にこの場をお借りして深く感謝するとともに、貴財団の益々のご発展を祈念申し上げます。

*和歌山県立医科大学外科学第 2 講座
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者