

Title	Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer
Author(s)	益澤, 徹
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34267
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

〔論文題名 : Thesis Title〕

Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. (進行胃癌に対してS-1とシスプラチンを用いた抗癌剤治療にVEGFR1&2を標的としたペプチドワクチンを併用した第I/II相試験)

専攻名 : 外科系臨床医学専攻
Division

学位申請者 益澤 徹
Name

〔目的(Purpose)〕

切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療は、多施設共同PhaseIII試験(SPIRITS-TRIAL)の結果より、S1+シスプラチン併用療法とされている。しかし、無増悪期間中央値6か月、生存期間中央値13か月であり、新規治療の開発が望まれている。近年、癌ペプチドワクチン療法が、各種固形癌に対して研究され、数々の臨床試験、治験が施行されている。VEGF受容体(VEGFR)は腫瘍や周囲の腫瘍新生血管に高発現し、癌の悪性化に関与していることが知られており、そのリガンドであるVEGFを標的とした抗体治療は既存の化学療法との併用で大腸癌の標準治療となっている。よって、今回VEGFRを標的としたペプチドワクチン療法を開発しその臨床応用を試みた。本研究の目的は、切除不能進行・再発胃癌に対し標準的抗がん剤治療に腫瘍新生血管抑制を目的としたペプチドワクチンを併用する治療を開発し、臨床試験によりその安全性と有効性を検証することである。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

方法：本試験は切除不能進行・再発胃癌に対し、標準治療であるS1+シスプラチン併用療法にVEGFR1-1084&VEGFR2-169 vaccineを上乗せするphase I & II試験である。今回使用するvaccineはHLA-A*2402依存性であるため、HLA-A*2402陽性胃癌症例を対象とした。主要評価項目は安全性と無増悪期間とし、副次的評価項目は、局所反応、奏効率、生存期間と患者リンパ球を用いた免疫反応(ELISPOT assay)との相関とした。投与方法は、S1(80-120mg/day)を21日間の連続投与、シスプラチン(60mg/m²)を8日目の点滴投与とした。VEGFR1-1084とVEGFR2-169は1mgずつ週1回の皮内注射とし、5週間を1 cycleとした。vaccineとして使用したHLA-A*2402依存性epitope peptide(VEGFR1-1084、VEGFR2-169)は我々がすでに抗原特異的細胞障害性Tリンパ球の誘導を確認したペプチドを採用し(Cancer Res.2005、Clin Cancer Res.2006)、GMPグレードの製剤を使用した。

成績：2008年から2010年までにHLA-A*2402陽性の切除不能進行・再発胃癌と診断された22例(切除不能進行：16例、再発：6例)に本治療を行った。全症例で1 cycle以上の治療が実施された(1-18cycle: median 9 cycles)。

- ① 安全性評価(CTCAE ver4.0で評価)：2サイクル以内にGrade3以上の好中球減少が23%、貧血が18%、血小板減少が2%の症例で認められた。食思不振は9%の症例で認められた。これらはS1+シスプラチン併用療法の既存の報告とほぼ同等であり、vaccine併用による有害事象の増加は認めなかった。vaccine特有の副作用として注射部位の局所反応が全投与期間中に6例で認められ、うち2例は潰瘍形成となったが局所反応を理由に離脱した症例はなかった。
- ② 治療効果：治療効果判定は12例がPR、10例がSDとなり、全例がSD以上となった。1例は癌性腹水が消失し、4cycle治療後にR0手術を実施できた。18例がvaccine投与終了後の追跡調査期間中に原病死となり(治療関連死なし、他病死なし)、1年生存率は68.2%、2年生存率は25.9%であった。無増悪期間は288日(9.6か月)、中央生存期間は427日(14.2か月)となった。
- ③ 免疫反応評価：ELISPOT assayでは22例中18例ずつにVEGFR1-1084とVEGFR2-169に対するCTL反応を認めた。16例は両peptideに対して反応を示し、2例はいずれにも反応を示さなかった。それぞれのCTL反応陽性群で生存期間、無増悪期間が良好となったが、特にVEGFR2-169陽性群は陰性の4例に対し良好となった($p=0.028$, $p=0.006$)。

〔総括(Conclusion)〕

切除不能進行再発胃癌に対する標準的抗がん剤治療にペプチドワクチンを併用することによる有害事象の増加は、注射部位の局所反応以外には認めず、継続治療が可能であり、安全性に問題はなかった。抗がん剤単独治療の臨床試験(SPIRITS-TRIAL)の報告と比べ、少数の試験ではあるが、無増悪期間と中央生存期間が同等以上の成績となり。特にELISPOT assayでVEGFR2-169の反応が陽性となった症例の成績が良好であったことから、ペプチドワクチン使用による免疫誘導が予後に影響した可能性が示唆された。以上より切除不能進行・再発胃癌に対して、S1+シスプラチン療法とVEGFR1-1084&VEGFR2-169 vaccine療法の併用は安全で、有効な治療となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 益澤 徹	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 竹原 敏郎
	副 査 大阪大学教授 伊藤 壽記
論文審査の結果の要旨	
<p>切除不能進行・再発胃癌に対して、既存の抗癌剤治療にVEGFR 1 & 2を標的としたワクチンを併用する治療の安全性・有効性を検証する臨床研究である。腫瘍新生血管の抑制に着目したワクチン治療が、抗癌剤と併用しても安全に実施でき、良好な治療成績を実現している。ELISPOTを用いた免疫反応解析も実施し、ワクチン治療が患者由来T細胞でCTLを誘導していることも検証されており、抗癌剤併用下でも免疫反応が誘導できていることが証明されている。特にVEGFR2由来のCTL反応が長期成績に相関していることは、ワクチンが治療成績に影響を与えていることを示唆している。胃癌における腫瘍新生血管抑制を目的としたワクチン治療の有用性を報告した本論文は学位授与に値するものとする。</p>	