



Kurume University Cancer Vaccine Center

がんワクチンセンター NEWS

第 1 号

2015年4月1日
編集・発行
久留米大学がんワクチンセンター
〒839-0863
福岡県久留米市国分町 155-1
TEL: (0942) 29-5210
FAX: (0942) 27-9305

久留米大学がんワクチンセンター News 発刊のご挨拶

センター長 伊東 恭悟



日頃より、私どもが実施させて頂いております「がんペプチドワクチン研究」に対してのご指導・ご鞭撻、並びに厚いご支援をたまわり心より感謝申し上げます。

とりわけ2009年全国初となるがんワクチン外来設立及びに2013年久留米大学がんワクチンセンター開設にあたりましては、格段のご指導・ご厚情に感謝申し上げます。お陰様でこの6年余の間2500人以上の方に、私どもが開発中の新しいがんワクチン（テラーメイドペプチドワクチン）臨床試験に参加して頂いております。九州近隣のみならず東北・北海道や海外から参加される患者さんも多数おられます。また2010年ペプチドワクチン先進医療Bの開始、2011年厚労省がん研究事業支援下に第III相医師主導治験（標準治療抵抗性膠芽腫への2重盲検治験）、2013年JST（文科省）支援下の第III相企業治験を開始させていただいております。いずれも医薬品承認のための最終ステップであることから、その成果を受けての医薬品承認を進める所存でございます。今後とも何卒ご支援・ご鞭撻のほどお願い申し上げます。

久留米大学ではこれまで10数年にわたり、個々人に適切なペプチドワクチンを選択する技術を活用したがんペプチドワクチン療法の基礎及び臨床研究を重ね、各種

んにおいてその安全性と有効性を検証してきました。進行・再発肺がんにおいても新しい医療としてのがんワクチンを望む多くの患者の付託に答えるため、これまでその安全性確認や免疫機能向上、更には臨床の有効性を示唆する成績などを、国内外の学会で数多く報告させていただきました。



この度、当センターも本年7月で開設2年を迎えるにあたり、久留米大学がんワクチンセンター News を発刊させていただくこととなりました。第1号ではセンター概要の紹介、診療、研究活動を報告させていただきます。現在スタッフ60名余で運営し、昨年産学連携部門や治験研究部門も開設いたしました。お時間があります時にご一読くだされば幸いです。

末筆になりますが、皆様のますますのご健勝とご発展をお祈り申し上げます。

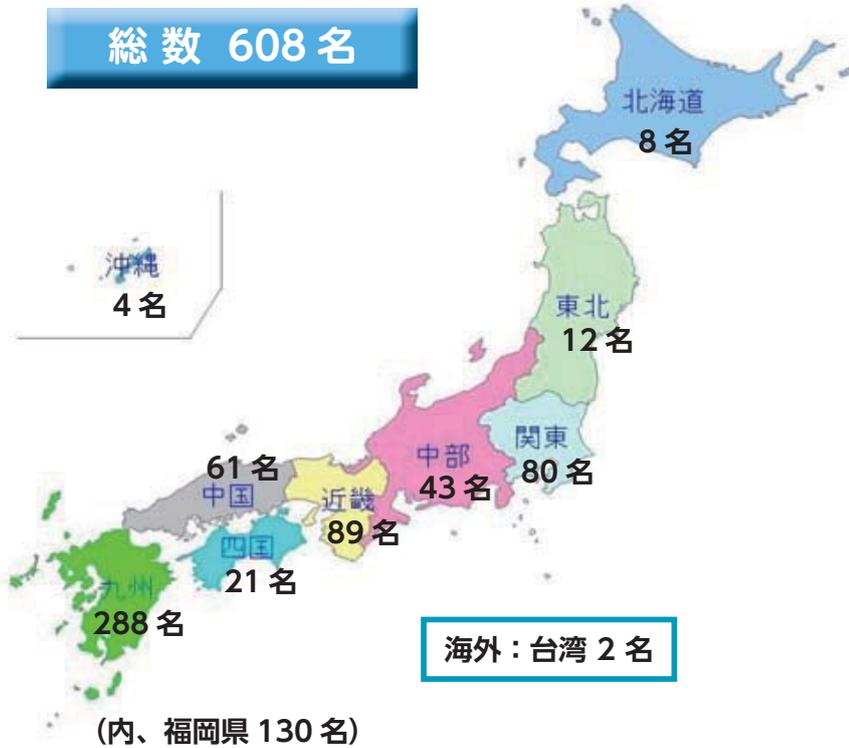
2015年4月1日

2014年 がんワクチン外来報告

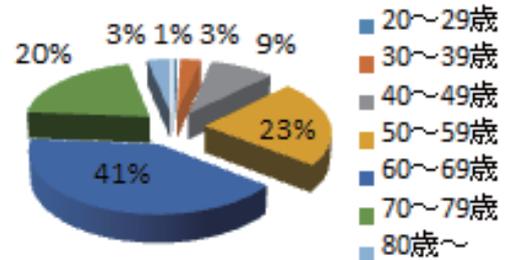
副センター長 由谷 茂

2014年1月～12月

総数 608名



グラフ：年齢分布



表：がん種別患者統計

消化器がん	(278)
食道がん	15
胃がん	60
大腸がん	92
肝がん	25
膵がん	53
胆道がん	33
肺がん	108
泌尿器がん	(86)
前立腺がん	53
腎・尿路がん	30
乳がん	43
婦人科がん	(41)
子宮がん	17
卵巣がん	24
頭頸部がん	19
非上皮性悪性腫瘍	4
希少がん・原発不明がん	32

当センターは「がんワクチン外来」と基礎研究を行う「ラボ」そして「治験部門」から成り立っており、2013年7月に久留米大学医療センターリハビリテーション2Fにオープンしました。がんワクチン外来の拡充を図るために、5室の診察室および専用の待合室およびを備え、患者さんのプライバシーにも配慮できるようになりました。現在、自由診療という形でワクチン投与を行い、データの集積を行っています。

今回は2014年1年間のデータをお示しします。

上図は1年間にご紹介いただいた新患さんのお住まいを地域別にマッピングしたものです。九州に限らず、北海道から沖縄まで日本全国から患者さんにお越しいただきます。来院新患数は年間610人程度、延べ人数は6800人ですので、1人当たり11回程度のワクチン投与を行ったこととなります。

現在、がん種によって行われている研究内容(プロトコル)が異なる場合があり、皆さまにはご面倒をお掛けしていると思います。この場をお借りしてお詫びするとともに、臨床研究であることをご理解いただきたいと思います。

がん種別に見た新患数は右表に示しています。

当外来の特徴としては、今までの研究の進捗状況から、

泌尿器がん、特に前立腺がん症例が多い事が挙げられ、年齢層では50歳代までが36%と1/3強を占めており、比較的若い方が多いのが特徴です。

各がん種の治療成績については、久留米大学がんワクチンセンターのホームページに掲載論文主旨を掲載しております。また最近掲載された中で主だったものは次ページに御紹介します。

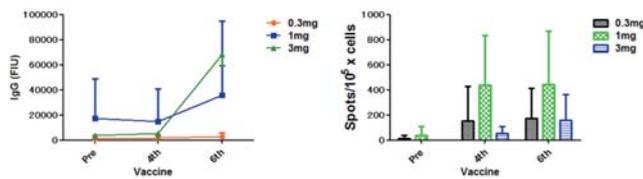
2015年4月より、大学病院(本院)で行っていましたが、婦人科がん、脳腫瘍のワクチン投与も当センター外来で行うこととなりました(8ページ参照)。皆様への混乱が多少なりとも解消されるのではないかと考えております。

今年度も引き続き皆様のお役に立てるよう努力を重ねてまいりたいと考えております。

<トピックス>

久留米大学で新規20種混合ペプチドワクチンの開発進む

2015年2月：テラーメイドペプチドワクチンで使用されるペプチドの中から20種を用いた新規混合ペプチドワクチンの第1相、第2相医師主導治験が行われ、野口らは、去勢抵抗性前立腺がんに行った第1相医師主導治験の結果をCancer Immunology Immunotherapy誌に報告した。高い安全性、免疫反応性が示され、第2相試験で良好な結果が得られれば新しいがんワクチンとして臨床応用が進むと期待されている。



CTL、IgG反応の増強

Table with 4 columns: Treatment, 4回投与後増強, 6回投与後増強. Rows include CTL and IgG for 0.3mg, 1mg, and 3mg doses.

<掲載論文より(2)>

転移再発乳がん患者にテラーメイドがんペプチドワクチン療法の有効性を報告

2014年7月：高橋、唐らは、再発転移病変を有し、標準的な化学療法および内分泌療法に抵抗性を示した79例の転移再発乳癌患者(トリプルネガティブ型<TN>18例、ルミナル型<Lum-HER2(-)>41例、HER2陽性型(HER2(+))18例)に対してのテラーメイドペプチドワクチン第2相臨床試験を行い、ペプチドワクチン療法は転移再発トリプルネガティブ乳癌においても安全に実施でき、高率な免疫反応の誘導と臨床効果をもたらすことをBreast Cancer誌に報告した。

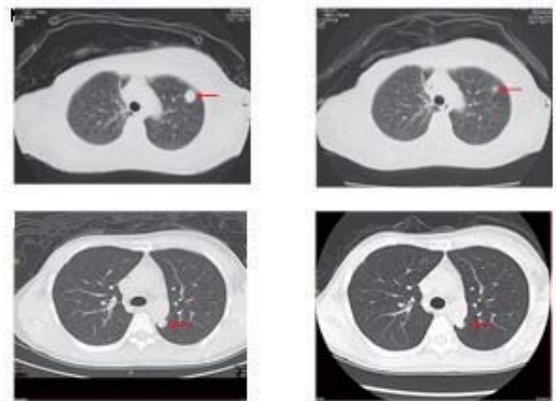


図. 肺転移の縮小(矢印)

<掲載論文より(1)>

がんワクチンでは腫瘍サイズが増大後に縮小がみられる

2013年10月：寺崎らは、がんワクチンの治療効果を評価する上で興味深い症例をJ Vaccines Vaccinに報告した。この症例は、テラーメイドがんペプチドワクチン療法開始後、8週目には腫瘍増悪(偽増悪)がみられたが、その後著大な腫瘍縮小がみられた。

投与前 8週後 24週後

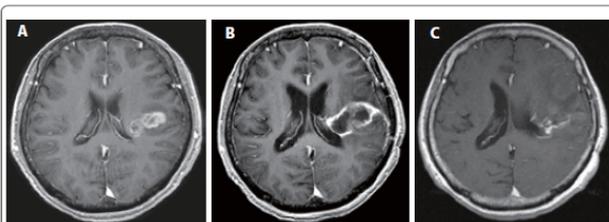


Figure 2: Example of pseudoprogession after vaccination. (A) T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance image (MRI) from a 59-year-old patient with biopsy-proven glioblastoma before vaccination. (B) Eight weeks after vaccination, a significant increase in contrast enhancement was shown. (C) On a follow-up MRI 24 weeks later, a significant reduction was observed in the enhancing lesions.

<掲載論文より(3)>

抗がん剤に感受性のある再発卵巣がんにてラーメイドがんペプチドワクチン療法が有効

2014年6月：再発卵巣がん患者を対象としたテラーメイドがんペプチドワクチン療法の試験結果を、河野らがImmunopharmacol and Immunotoxcol誌に抗がん剤に感受性のある再発卵巣がんにてラーメイドがんペプチドワクチンを先行投与すると生存期間の延長が期待できると報告した。

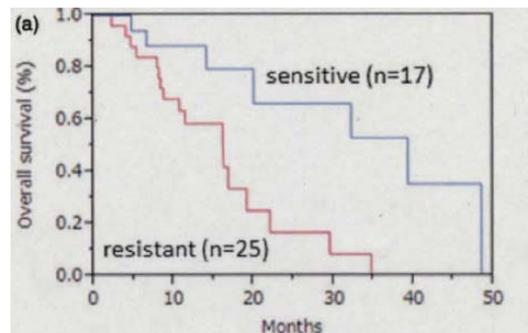


図. 抗がん剤に感受性のある患者がワクチンとの併用で生存期間延長

がんワクチンセンター活動報告(1)

産学官連携部門 大内田 昭信

2014年6月25日 福岡県知事来訪

福岡県が行なっている「知事のふるさと訪問」の一環として、6月25日に小川知事、檜原市長、久留米地域出身の県会議員の方々が当センターを来訪されました。

伊東センター長により、当センターの概要や患者自身の免疫力を活用してがん細胞のみを攻撃する「がんペプチドワクチン」の医薬品承認に向けた取り組みについて説明された。その後、診療室や研究室など、がんワクチンセンター内を見学されました。知事は免疫反応の測定法などについて熱心に質問をされていました。



2014年8月9日(土) 久留米がんワクチン研究会

久留米大学で開発した「がんペプチドワクチン」の医薬品承認を目指して基礎及び臨床研究を実施する「がんワクチンセンター」設立1周年を記念して、久留米市マリターレ創世にて、8月9日に「久留米がんワクチン研究会」を開催しました。当日は、台風11号が接近するなか、関係者など80名が参加し、和やかな雰囲気の中で、開催することができました。研究会では、設立総会後に、シンポジウム「久留米がんワクチンの現状と課題」として、当センター治験部門長 野口正典による「治験の現状と課題」、当セ



ンター外来部門長 由谷茂による「ワクチン外来の現状と課題」の基調講演の後、総合討論と活発な質疑応答がありました。



2014年11月11日 モンゴル国ウブス県 県議会議員視察団の来訪

モンゴル国ウブス県のチメド・チョルーン県議会議員はじめ6名の県議会議員の先生が当センターを訪問され、がん予防や当センターで研究開発している「がんペプチドワクチン」について、説明を受けました。

(ウブス県はモンゴル国の西部に位置し、人口は約8万4千人で、牧畜や農業が盛んなところ。)



2015年2月2日 韓国・建陽大学の医学生 研修のための来訪

久留米大学と学術交流協定を締結している韓国・建陽大学の医学科研修生6名が、研修の一環として、当センター見学のために訪問しました。新しい治療法に対して若い医学生たちの熱心な質問の数々が印象的でした。

がんワクチンセンター活動報告 (2)

TV 放映

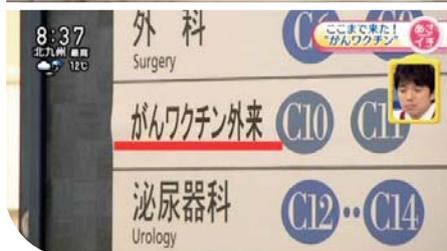
< TBS 夢の扉 >

2013年11月10日



< NHK あさイチ (特集) >

2012年2月6日



2015年2月2日

タイの公共放送による取材

タイの放送局が当センターにおけるがんワクチン療法やがんペプチドワクチン開発に対する取り組みやがん予防と食事などについて、取材がありました。この内容につきまして、5月中旬にYouTubeにアップされます。

★ 5月よりYou-Tube にて閲覧できる予定!

2015年3月24日

台湾中天TVによる取材

台湾からの患者受け入れを行っている中、台湾の放送局による当センターにおけるがんワクチン療法やがんペプチドワクチン開発に対する取り組みについて、取材がありました。

台湾からの患者さんのインタビューなどを主に取材されました。

特集(1) ～がんと睡眠～ 免疫機能と睡眠について

センター長 伊東 恭悟

「がんのことを考えるといろいろ心配になり眠れないので、つい睡眠薬をのみますが免疫は大丈夫でしょうか？」と、ワクチン外来においでになる患者さんからよく質問されます。その都度、以下のように睡眠と免疫は深い関係がある事を説明します。

「身体の中にリンパ球は2兆個ほどあり、そのリンパ球の一部が夜の間に増えます。そのためには、個人差はありますが、概ね8時間くらいは休んでいただかないとその作業がうまくいきません。細胞や蛋白質が作られるには約8時間かかるからです。免疫機能を維持するための誰でもできる最も簡単で確実な方法は「**ほどほどに食べて夜8時間は電気を消してヨコになること**」です。眠っているという自覚がなくとも、電気を全て消して布団やベッドでヨコになっていても同じ免疫効果があります。その間にがん細胞にとって怖いT細胞や抗体をつくるB細胞も増えます。(下図)

免疫のバイオリズム(生体時計)では、朝になると、私たちが食べたり飲んだりする行動をとると同様に、異物を排除したり生体を守るようなナチュラルキラー(NK)細胞やキラーT細胞が活発に働き始めます。一方、夜になると、今度は免疫細胞や関連蛋白質が増える必要がありますのでヘルパーT細胞や抗体をつくるB細胞が増加します。電気が普及する前には人類は暗くなるとヨコになっていました。それにより免疫機能は維持できていました。電気のある現代でも免疫機能のリズムは変わっていません。病気(がん)のことを考えるといろいろ心配になり眠れないのは、多くの方に共通の悩みです。そのような場合には、眠れなくとも免疫は、暗いところで8時間ヨコになってい

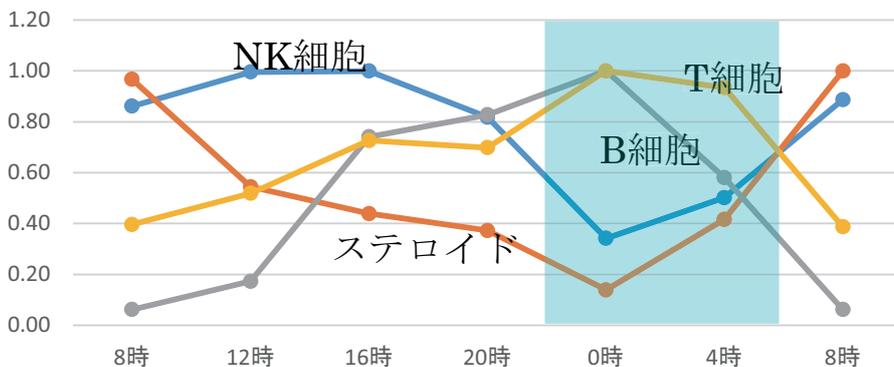
れば大丈夫と申し上げております。「無理に眠らなくとも免疫は大丈夫ですよ」と説明しただけで、睡眠薬のお世話にならなくなった方が多数おられます。

自然な朝の目覚めでは、太陽光が、瞼を閉じていても、そこから入り、網膜→脳→副腎と伝わることで起こるといわれております。免疫のバイオリズム(生体時計)の朝ステージの始まりです。そして、太陽の光がなくなった夜には副腎皮質ホルモンの作用がなくなり、免疫の夜ステージが始まり、リンパ球や蛋白質が増える時間帯となります。青色LEDの光は、ラジオや目覚まし時計などに使われていますが、網膜を刺激しますので、視神経から脳に伝わり、副腎皮質刺激ホルモンの分泌を促すことが、最近の研究でわかってきました。副腎皮質刺激ホルモンの分泌は次に副腎に伝わり、副腎皮質ホルモンの分泌を促します。副腎皮質ホルモンが分泌されると、免疫のバイオリズムが朝ステージとなります。そのため青色LEDの光でも、免疫のバイオリズムをかく乱する可能性があります。

最後に一日中よく動いた時はどうですか？とこちらからお聞きします。そうしますと「そういえばよく寝れます」と答える方が多くおられます。当たり前のことですが、身体を動かすことと睡眠は連動しています。ですからできれば「一日1万歩」歩いてくれば、よく眠れますとお話します。

文献：Abo T, Kawate T, Itoh K, and Kumagai K.: Studies on the bio-periodicity of the immune response. I. Circadian rhythms of human T, B, and K cell traffic in the peripheral blood. J.Immunol 126:1360-1363, 1981.

免疫機能を示すバイオマーカーの日内変動



NK活性、ステロイド、B細胞、T細胞の1日の中で最高値を1として表示。



特集(2) ~当センターにある測定機器紹介~

副センター長 ラボラトリー部門 七條 茂樹

1. Circulating Tumor Cell

末梢血中のがん細胞 (CTC) の同定

10ccの血液で循環がん細胞数が判る!



CTCの濃縮および抗体による染色を自動的にを行います。



画像解析を行い、CTC候補を抽出し、判定します。



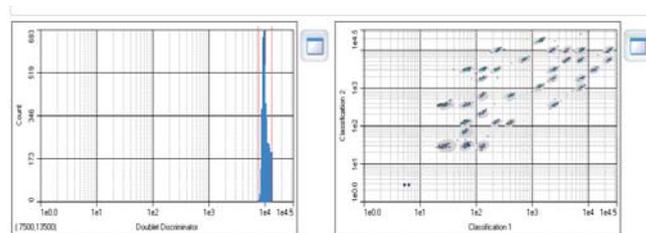
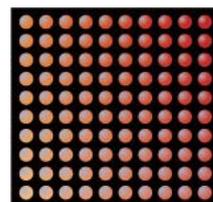
RESEARCH REVIEW PRINT

Sample ID:kari-HK-073_1st		Cartridge ID:01373163		Print Date:2015/03/18 13:22 Patient ID:		
Event	Frame	DAPI/CK-PE	CK-PE	DAPI	CD45-APC	HER-2/neu
9	27					
11	34					
6	17					

Celltracks analyzerIIではEpCAMでCTCをトラップし、血液中のCTCを濃縮し、CD45陰性・核染色(DAPI)陽性・サイトケラチン(CK)陽性のEvent No 9、11がCTCと判定されます。一方、6はCD45が陽性なのでCTCではないと判断されます。(上図)
<http://www.ctc-lab.info/ctc3/cellsearch.html>

2. xMAP® (Luminex®) システムによる抗ペプチド抗体の多項目同時測定

写真左下の機械で蛍光ビーズを測定し、写真右下のコンピュータで結果を解析します。



マイクロビーズをいろいろな濃度で組み合わせた2色の蛍光色素で染色し、蛍光色素の含有量の違いを識別コードとして用います。

それぞれのビーズに個別の解析対象と結合する物質を固定させ、少量サンプルで多項目を同時に解析することができます。

画面上(上図右)の異なる場所に表示される最大100種類の蛍光ビーズに抗原ペプチドを結合させ、患者血液中に存在する抗体を定量する(上図左)ことができます。

<http://www.filgen.jp/Product/Bioscience19-Bioplex/index.htm>

がんワクチンセンター 2015 年 年度計画のご案内

第 2 回久留米がんワクチン研究会 2015 年 7 月 25 日 (土曜日)

第 2 回久留米がんワクチン研究会を下記の要領で開催します。

日時： 7 月 25 日 (土曜日) 12 時～ 19 時
場所： 久留米ホテルマリターレ創世

がんワクチン外来担当医一部変更のお知らせ

がんワクチン外来では 2015 年 4 月より外来診察医の増加や変更に伴い、外来担当医の配置を以下の表のように一部変更いたします。

◆◆◆ プログラム ◆◆◆

～招待講演～

- 1. 「抗がん免疫療法に対する抵抗性機序とその克服」**
原田 守 島根大学免疫学講座教授
- 2. 「ペプチドワクチン～我々の経験から～」**
中面 哲也 国立がん研究センター免疫療法開発分野長
- 3. 「肺癌における免疫療法の役割と今後への期待」**
菅原 俊一 仙台厚生病院呼吸器内科部長

～シンポジウム「ペプチドワクチン 2015」～

- 1. テーラーメイドペプチドワクチン 2015**
野口 正典 副センター長
- 2. がん免疫療法と血管新生阻害剤の相互作用**
由谷 茂 副センター長
- 3. がん免疫療法における免疫抑制の制御**
笹田 哲朗 神奈川県立がんセンターがんワクチンセンター長

	診察室	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日
午前	1	伊東 (全般)		伊東 (全般)	伊東 (全般)
	2	森田 (全般)	由谷 (肝胆脾)	由谷 (肝胆脾)	由谷 (消化器)
	3		室屋 (肝胆脾)		内藤 (消化器)
	4		岡部 (乳腺)		坂本 (肺)
	5				
午後	1	伊東	末金 (腎・尿路)	伊東	伊東
	2		由谷	由谷	由谷
	3	野口 (前立腺)	河野 (婦人科)	野口 (前立腺)	内藤
	4	守屋 (前立腺)	岡部	守屋 (前立腺)	坂本
	5	古賀 (前立腺)	唐 (隔週) (乳腺)	古賀 (前立腺)	寺崎 (脳腫瘍)

現在、久留米大学がんワクチンセンターでは、様々ながん種に対する臨床試験を実施しております。詳細は久留米大学がんペプチドワクチン事務局のホームページ (<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/cvc/>) をご覧ください。なお、脳腫瘍(膠芽腫)に対するテーラーメイドペプチドワクチン第Ⅲ相臨床試験(医師主導治験)についても、ホームページに案内を掲載しています。また、久留米大学が開発した「テーラーメイドがんペプチドワクチン」を用いた前立腺がんに対する第Ⅲ相臨床試験(治験)を全国の施設で富士フイルム(株)が実施しています。
(http://fujifilm.jp/business/healthcare/medicine/vaccine_trial/)

久留米大学

がんワクチンセンター

〒 839-0863
福岡県久留米市国分町 155-1
TEL: (0942) 29-5210
FAX: (0942) 27-9305