



Kurume University Cancer Vaccine Center

がんワクチンセンター NEWS

第 2 号

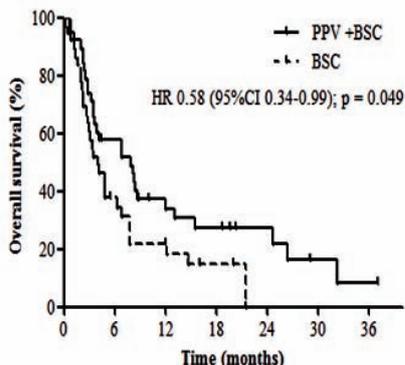
2015年11月25日
編集・発行
久留米大学がんワクチンセンター
〒839-0863
福岡県久留米市国分町155-1
TEL: (0942) 27-5210
FAX: (0942) 27-9305



進行膀胱がんに対するテラーメイドがんペプチドワクチンの有効性が無作為化比較臨床試験で判明

副センター長・教授 野口 正典

久留米大学がんワクチンセンターの泌尿器がんグループ(チームリーダー：野口正典)は、抗がん剤に抵抗性の進行膀胱がん患者を対象にペプチドワクチン療法を行った群(PPV:39例)と従来の治療を行った群(BSC:41例)との有効性を比較する第Ⅱ相無作為比較試験を全国9施設の共同研究として実施し、ペプチドワクチン療法を行った群が従来の治療を行った群に比較して2倍の生存期間の延長を認めることを報告しました。



生存曲線：PPV+BSC群の全生存期間は7.9M、BSC群の全生存期間は4.1Mで、 $p=0.049$

抗がん剤に抵抗性の進行膀胱がんに対する治療法は、この30年間進展がなく、また、従来の治療法では抗がん剤抵抗後の予後が約4ヶ月と不良であることから世界中で新規治療法の開発が切望されています。



泌尿器がんグループはペプチドワクチン療法による生存期間の延長や安全性のみならず、ペプチドワクチン療法後にキラーT細胞や抗体が誘導されるような免疫活性を認めた症例に更なる有効性を認めることも報告しています。

これらの結果から、治療法がなく予後不良な進行膀胱がんに対する新しい治療法の開発につながる可能性があります。

本研究は、米国の「Clinical Cancer Research」というメジャージャーナルに近日中に掲載予定であり、研究結果の重要性からAmerican Association for Cancer Research(米国がん研究学会)からプレスリリースされる予定です。

(3面に続く)

特集：リンパ球減少症とがんワクチン

センター長 伊東 恭悟

がん免疫分野は近年飛躍的に進展し、抗PD-1抗体等の免疫チェックポイント阻害剤やT細胞移入療法はその優れた臨床効果により一部のがん（肺がんやメラノーマ等）では標準治療薬になりつつあります。但しその奏効率は20-30%にとどまり、がんの局所にリンパ球が存在しない場合等では無効であると想定されます。一方、我々が開発中のテラーメイドペプチドワクチン療法 (personalized peptide vaccine, PPV) では個体差の大きい免疫機能にも対応可能なため、治療抵抗性の前立腺がん¹⁾、膀胱がん²⁾、膠芽腫³⁾での無作為化比較試験等にて生命予後の延長が得られます。このPPVの特徴は、活性化・記憶T細胞をがん局所へ速やかに侵入させることです⁴⁾。そのためPPVと抗PD-1抗体併用はがんの局所にリンパ球が存在しない方にも有効であると想定されます。しかし何らかの理由でリンパ球の少ない方（リンパ球減少症）では、抗PD-1抗体もまたPPVの臨床効果も期待し難い（効果の遅延もしくは無効）と想定されます。

そこで、当センターで実施中のPPV臨床試験参加を希望された方のうちリンパ球減少症の方の比率について解析しました。その結果、試験参加希望者1592名のうち270名（17.7%）の方はリンパ球減少症（1000個/mm³以下）でした⁵⁾。このリンパ球減少症は、前治療の化学療法と相関（*P* = 0.010）がありましたが、リンパ球減少と関連のある化学療法剤のグループは特定できませんでした（表）。

がんワクチン外来に申し込まれる方の多くは、抗がん剤治療を長く受けた後に抵抗性になった方ですので、以下の3つが主な原因と推測されます。カッコ内には主な対策について記載します。

- ①抗がん剤によるリンパ球減少症（抗がん剤治療の一時中断・減量・変更・中止、白血球増多薬の内服）
- ②がん治療抵抗性の後のがん局所でのがん増殖・感染・炎症（抗生剤と血流改善や抗炎症漢方薬内服）
- ③がん増殖に伴う減少（がん治療）

実臨床では、①～③が複合的に関与してのリンパ球減少症の方が大半です。白血球やリンパ球が減少した状態が長く続きますと、感染症になりやすく、がんワクチン治療を始め全てのがん治療法が効かなくなり、がんの増殖を促進します。従って、リンパ球減少症を放置しないで、リンパ球数が正常値まで回復する手立てを主治医とよく相談していただくことが必要です。詳しくは、拙筆「がんを生きよう」(がん看護社)に記載されております。

特に、がんワクチン療法を始め抗PD-1抗体等での生体内のT細胞を活性化させるがん免疫療法を検討している方は、早めに主治医と相談されることをお勧めいたします。

尚、私どももリンパ球減少症等が見られる方でPPVを希望される患者さんの希望にお答えするために平成27年10月19日より新しいPPVの臨床試験を開始いたしました。臨床試験の概略は本Newsにも記載していますが、詳しくは当センターのホームページをご覧ください。

- 1) Noguchi 他 Can.Immunol.Immunoth.,2010,59:1001-
- 2) Noguchi 他 Clin.Can.Res,2015,印刷中
- 3) Terasaki 他 JCO,2011,20:337-
- 4) Noguchi 他 Prostate.,2007,67,933-
- 5) 石田ともこ 2014年度大学院修士論文

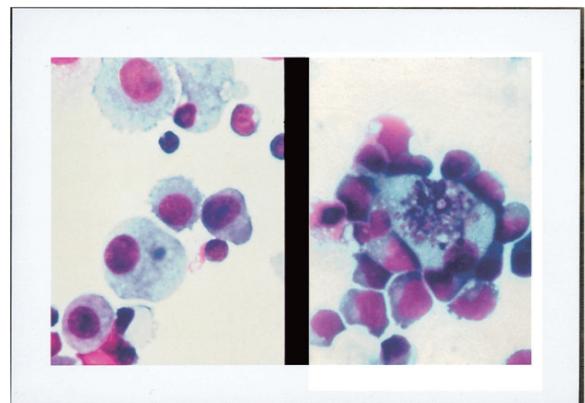


表5. 臨床研究に参加できなかった群の白血球数およびリンパ球数と前治療としての化学療法の関係

化学療法種類	白血球数			リンパ球数		
	適格例	非適格例	<i>P</i> 値	適格例	非適格例	<i>P</i> 値
全症例数	307	6	0.469	130	183	0.010*
アルカリ化剤	5	1	0.008*	1	5	0.212
トポイソメラーゼ阻害剤	35	0	0.380	10	25	0.099
ホルモン療法	23	0	0.486	13	10	0.486
抗生物質	7	0	0.708	3	4	0.943
代謝拮抗剤	162	3	0.893	69	96	0.914
プラチナ製剤	94	2	0.886	37	59	0.475
微小管阻害剤	70	3	0.119	27	46	0.368
分子標的薬	53	0	0.264	19	34	0.357

*：有意差あり（カイ二乗検定）

適格例：臨床試験参加基準値を満たした症例

非適格例：臨床試験参加基準値に満たない症例

新しい臨床試験の開始について

==多くのがん患者さんにテラーメイドがんペプチドワクチンを==

1) 軽度の骨髄抑制を伴う標準治療中もしくは標準治療抵抗性の悪性腫瘍患者に対するテラーメイドがんペプチドワクチン第II相臨床試験

久留米大学では、6年前にがんワクチン外来を開設し、これまで3000人以上のがんの方からワクチン臨床試験にお申込みをいただきましたが、希望される患者さんの40%近くの方がワクチン臨床試験に参加することができませんでした。

その主な理由として、ワクチンの有効性と患者の安全性を考慮し、臨床試験の選択基準に設定してきたリンパ球減少症などの骨髄抑制(血液検査値異常)に拠るものでした。その多くはがん細胞による悪影響と抗がん剤治療による副作用に起因しています。しかしながら、そのような方々でも軽度な骨髄抑制の方では、日常生活の見直し、抗がん剤の副作用対策、副作用軽減の漢方薬内服や体調改善薬の内服などの診療により、骨髄抑制も軽減して、ワクチン臨床試験に入れることが判りました。そのような方では、ワクチンの効果が得られ、元気に日常生活を送られておられる方もたくさんおられます。

対象症例：軽度の骨髄抑制を有する標準治療中もしくは標準治療抵抗性悪性腫瘍患者のうち、現行実施されているプロトコルの20種のがん腫：前立腺、尿路上皮、腎臓、脳、頭頸部、肺、食道、胃、肝臓、胆道、膵臓、大腸、卵巣、子宮、乳房のがん、肉腫、血液腫瘍、皮膚がん、原発不明がん、希少がん

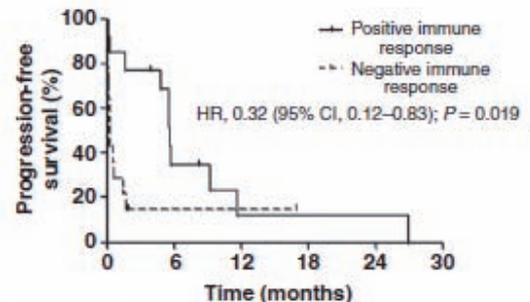
そこで今回、骨髄抑制などに関する選択基準を以下のように見直しました。

血液検査値など	今回の基準値	従来基準値
白血球数	≥2,000/mm ³	≥2,500/mm ³
リンパ球数	500～900/mm ³	≥900/mm ³
血小板数	≥50,000/mm ³	≥80,000/mm ³
一般状態評価 (PS値)	0-2	0-1

<掲載論文より(1)> (1ページより続く)

進行膀胱がんに対するテラーメイドがんペプチドワクチンの無作為化比較臨床試験

抗がん剤抵抗性の進行膀胱がん患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチンの無作為比較試験の結果では、23%の患者で転移病巣の縮小(図2)が認められ、さらに、ワクチン投与後に免疫反応の増強を認めた患者では、統計学的に有意に無増悪生存期間(図3)ならびに全生存期間(図4)の延長を認めました。

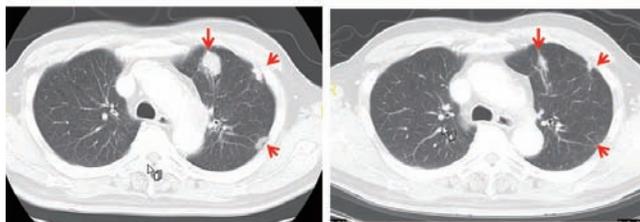


Number at risk	0	6	12	18	24	30
Positive	13	5	2	2	1	0
Negative	14	2	2			

図3. ワクチン投与群で無増悪期間延長

ワクチン開始前

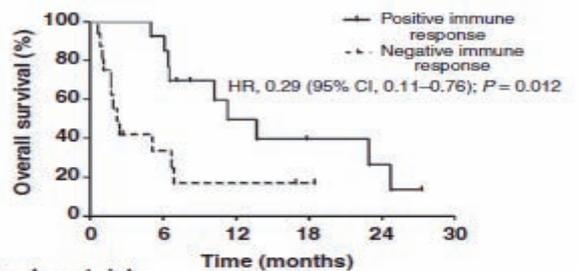
ワクチン12回投与後



H22年7月19日

H22年12月10日

図2. ワクチン投与後肺転移が縮小



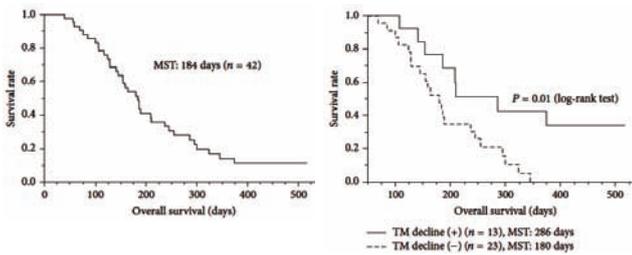
Number at risk	0	6	12	18	24	30
Positive	13	13	6	4	3	
Negative	16	5	3	2		

図4. ワクチン投与群で全生存期間延長

<掲載論文より(2)>

HCV陽性の進行肝臓がんに対するテラーメイドがんペプチドワクチンの第II相試験

2014年9月：由谷らは、予後が極めて不良な標準治療抵抗性の進行肝臓がん症例に対して、テラーメイドがんペプチドワクチンの安全性と免疫反応などを検討し、その結果をJournal of Immunology Researchに報告した。ワクチン投与により、64%の患者で免疫反応(CTL)は増強し、36%の患者で腫瘍マーカーの低下を示し、9ヶ月以上の長期生存が得られた。



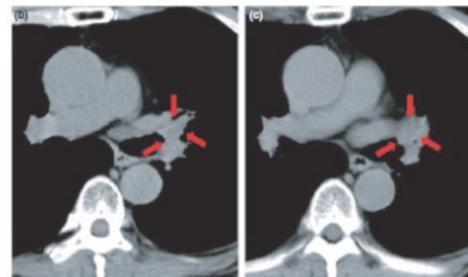
<掲載論文より(4)>

日本人に少ないHLA-A26のがん患者に対するペプチドワクチンの効果

2015年7月：坂本らは、HLA-A26+/A26+のがん患者にテラーメイドがんペプチドワクチンを投与し、その安全性や免疫反応などの結果をCancer Science誌に報告した。1クールおよび2クール投与後の検査でペプチド特異的なCTL反応およびIgG抗体の上昇した患者が増加し、がんの進行が停止した患者もみられた。

サイクル終了毎の免疫学的反応

	1クール終了時	2クール終了時
特異的IgG抗体の上昇	11/16(69%)	11/11(100%)
特異的CTL反応の上昇	5/13(38%)	2/9(22%)

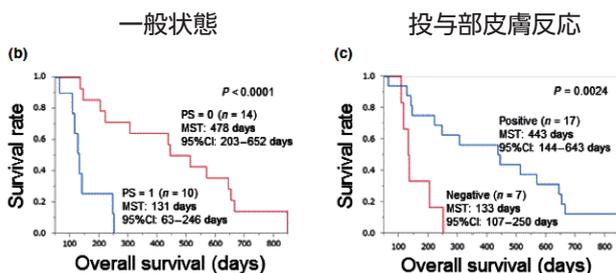


左：ワクチン投与3ヶ月前のCT像
右：ワクチン投与1年後のCT像

<掲載論文より(3)>

子宮頸がん症例に対するテラーメイドペプチドワクチンによる生命予後を延長する可能性

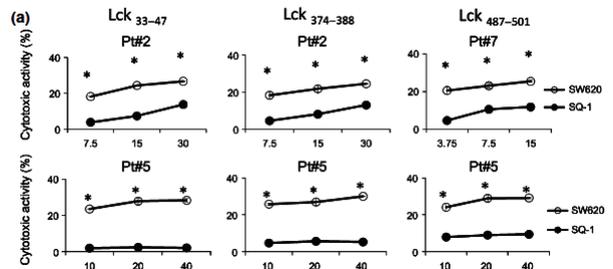
2015年6月：河野らは、抗がん剤治療を既に受けた子宮頸がん患者に対するペプチドワクチン療法の試験結果をCancer Science誌に報告した。患者の半数にペプチド特異的な免疫増強がみられ、生存期間中央値(MST)は250日であり、その中でワクチン投与前の一般状態が良好な患者(PS=0)のMSTは478日、投与部の皮膚反応が陽性であった患者のMSTは443日でした。これらの事より、ワクチン投与により治療抵抗性の子宮頸がん患者の生命予後を延長する可能性が示された。



<掲載論文より(5)>

転移するがん細胞を対象とした新しいワクチン候補の発見

2015年8月：松枝らは、HLA-A2陽性のがん患者に対するTヘルパーエпитープに関連した新規がんペプチドワクチンの開発を行ない、転移がんに関与するLck由来のロングペプチドを同定し、Cancer Science誌に報告した。これらのペプチドで患者のPBMCを刺激すると、HLA-A2およびLck陽性のがん細胞株に対するHLA-クラスIおよびクラスII依存性の傷害活性を示した。



3名の患者由来の末梢血リンパ球を3種のペプチドで刺激し、SW620およびSQ-1細胞株に対する細胞傷害性をクロム遊離反応で調べた

がんワクチンセンター活動報告(1)

2015年7月25日(土)

第2回久留米がんワクチン研究会

久留米がんワクチン研究会は、がんワクチンの発展と実用化を目指し、医師や製薬企業関係者らの交流や情報交換の場として、昨年より開催しています。7月25日(土)に第2回久留米がんワクチン研究会を久留米市のホテル創世マリターレで開催し、久留米大学を中心に全国からがんワクチン療法の開発を行なっている医師や企業関係者など約70名が参加し、活発な議論が行なわれました。

今回の研究会では、島根大学の原田守教授、国立がん研究センターの中面哲也分野長、仙台厚生病院の菅原俊一郎の3名の先生に招待講演をお願いしました。原田先生は、膵がん細胞における免疫抵抗性や低酸素誘導性因子の関与に関してTNF関連アポトーシス誘導リガンドなどの役割および加齢に伴う抗がん免疫力の低下について述べられました。中面先生は国立がんセンターで実施している肝細胞がん患者の約80%で高発現しているGlypican-3に着目した臨床研究の成果を中心に述べられました。菅原先生は、肺がんにおける免疫チェックポイント阻害剤やワクチン療法の役割や今後の期待について述べられました。

一般演題では、内藤病院の内藤先生、久留米大学の古賀先生、河野先生、室屋先生、坂本先生の各先生がテーラメイド型がんペプチドワクチンの臨床研究の成果を報告しました。

シンポジウムでは、当センターの野口先生と由谷先生、神奈川県立がんワクチンセンターの笹田先生が講演しました。野口先生は当センターで実施している前立腺がんや膠芽腫の治験や臨床研究などについて、由谷先生は、アバスタチンやソラフェニブらの投与量や投与タイミングがワクチンと併用する場合には重要であると説明しました。笹田先生は、免疫チェックポイント阻害によるがんにおける免疫抑制の機構や臨床効果などについて述べ、免疫抑制という観点からペプチドワクチンにおけるアクテムラやシクロホスファミドとの併用についても言及されました。



最後に昨年9月神奈川県がんセンター内に開設されたがんワクチンセンターの役割や組織などを紹介されました。講演後、伊東センター長の司会の下、3名のシンポジストと参加者との間で、講演内容などについて活発なパネルディスカッションがおこなわれました。

今回も、台風接近の中、全国より多くの方々に御参加いただき、盛会裡に終えることができましたことを感謝しています。



2015年10月14日(水)

ITK-1第10回班会議

脳神経外科学会が10月14日～16日に札幌で開催されたのに併せて、ロイトン札幌にて、14日早朝よりITK-1第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験-HLA-A24陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたITK-1投与の有効性と安全性を検証する臨床試験-の班会議を開催しました。

班会議では、治験の進捗状況や長期投与や有効症例の報告があった後、生存確認調査、最大コース数の延長など、今後のことについて審議しました。

本治験は平成28年3月末の患者登録の締切を予定しており、目標症例数の達成を目指すことを決めました。



がんワクチンセンター活動報告 (2)

TV 放映

《 TBS 健康カプセル げんきの時間 》



久留米大学で研究・開発していますがんペプチドワクチンがTBS系列朝の報道番組「健康カプセル!げんきの時間」の中で「がん細胞を狙い撃ち!スナイパーを増やす最新医療」として取り上げられました。



がんペプチドワクチンについて説明をする伊東先生

《 海外メディアによる放映 》



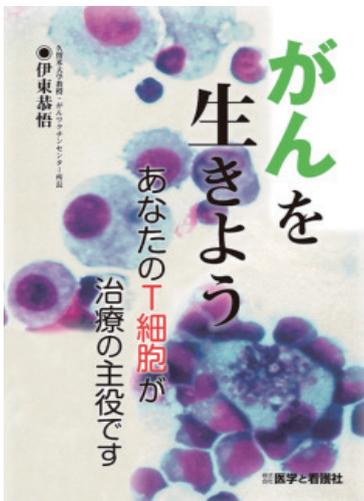
台湾からの患者受け入れも行っており、当センターにおけるがんワクチン療法やがんペプチドワクチン開発に対する取り組みについて、台湾からの患者さんのインタビューなどと併せて台湾中天TVにて、紹介がありました。



★5月よりYouTubeにて閲覧できます。

タイの放送局が当センターにおけるがんワクチン療法、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にアップされました。

本の発行



がんワクチンセンター長の伊東が患者さんと一緒にがんペプチドワクチン療法を実践してきた経験を基に「がんと診断され、がんを生きよう!」とっておられる方とご家族と一緒に、生きるための手立て(治療法)を考えるために執筆しました。

目次	
第1章 T細胞によるがん制御の仕組み	第3部 痛みを制御する
第1部 ナチュラルキラー細胞との出会い	第4部 抗がん剤との併用について
第2部 T細胞との出会い	第5部 睡眠について
第3部 がんワクチンとの出会い	第6部 運動について
第4部 がんワクチン分子の同定	第4章 あなたができるT細胞機能の復活II—個別の道
第2章 T細胞によるがん治療法の開発	第1部 若くして発症した方
第1部 すべての人に同じペプチドを投与する	第2部 遺伝子異常に関連する方
がんワクチンは効かない	第3部 小細胞肺がんの方
第2部 個別化ペプチドワクチンの誕生	第4部 原発不明がんの方
第3部 個別化ワクチンの医薬品承認への道	第5部 「もう治療法はない」と言われた方
第4部 すべての患者さんへの提供をめざして	第6部 稀ながんに罹患された方
第5部 免疫チェックポイント阻害薬の開発	第7部 抗がん剤の副作用に強い方・弱い方
第3章 あなたができるT細胞機能の復活I—共通の道	第8部 「合併症のためにがん治療ができません・限られています」と言われた方
第1部 がんの原因を除く	第9部 リンパ球が少なく個別化ワクチンを受けられない方
第2部 がんを食べ物	第10部 がんを生きよう! の目標が達成された方

がんペプチドワクチン療法 実施施設 便り

一般財団法人 仙台厚生病院

呼吸器内科 主任部長
(化学療法センター長、薬剤部長) 菅原 俊一 先生



仙台厚生病院の全景

2009年東北大学で行われた伊東恭悟先生によるがんペプチドワクチンの講演会に当院目黒泰一郎理事長と小生が参加させていただき、ペプチドワクチン療法に非常に強い関心を持ったことを今でも鮮明に覚えております。その後同年4月に当院で伊東先生にご講演いただき、その2ヶ月後には当時の久留米大学免疫・免疫治療学講座を見学させていただき、当院でのペプチドワクチン療法の準備を進めてまいりました。

2010年1月より文部科学省地域イノベーションクラスタープログラムの肺がんテラーメイドがんペプチドワクチン療法の実用化研究の臨床試験に参加し、2011年5月より自由診療による4種類の臨床試験としてのペプチドワクチン療法がついに開始されました。

小生とリサーチナースの計2名でのこじんまりした診療ですが、久留米大学からのご紹介も徐々に増え、当院のある宮城県のみならず、北は北海道、南は関東、西は北陸と広い地域から当院でのこれまで治療をさせていただいております。

ペプチドワクチンが投与された症例の内訳は、非小細胞肺癌28例、小細胞肺癌8例、大腸がん3例、悪性胸膜中

皮腫2例、胃がん・前立腺がん・膵臓がん各1例の計44例です。がん免疫療法の知識と経験はまだ未熟で症例数も少ないですが、今後伊東教授をはじめ久留米大学がんワクチンセンターのスタッフの皆様からのご指導の下、今後さらに精進を重ねてまいります。

最近の免疫チェックポイント阻害療法の発展に伴いがん免疫療法はさらに注目され、東北随一の肺がん症例数を誇る当院のアドバンテージを生かし、研究面でも充実した成果を挙げるつもりです。今後ともご指導・ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



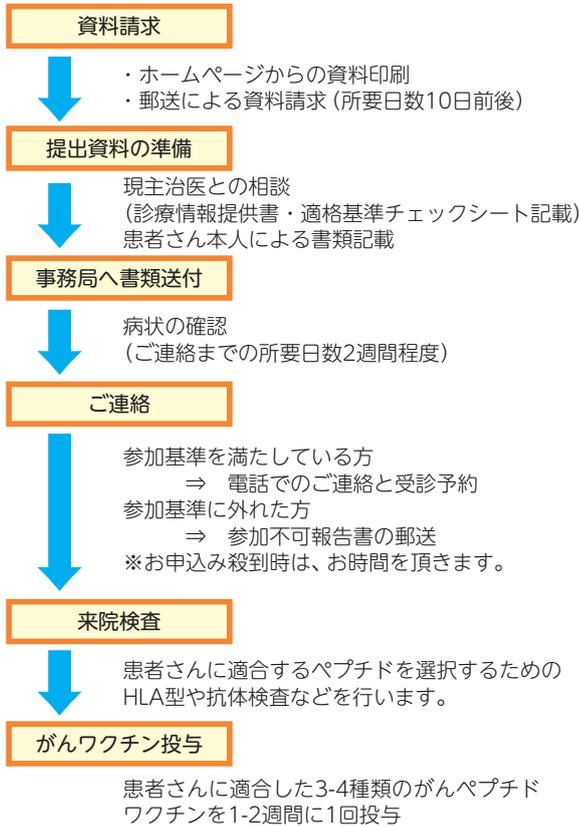
菅原先生とがんペプチドワクチンでの治療風景

テラーメイドがんペプチドワクチンの2つの治験の継続が決りました

- 富士フィルム株式会社は、テラーメイド型がんペプチドワクチン「ITK-1」の前立腺がん患者を対象とする国内臨床第Ⅲ相試験において、第三者機関である効果安全性評価委員会が実施した中間解析評価で、安全性に問題なく一定の効果が期待できる結果を得、本試験の継続が認められました。
- 久留米大学が中心となって、実施しています脳腫瘍（膠芽腫）に対する第Ⅲ相臨床試験（医師主導治験）の効果安全性評価委員会が実施した中間解析評価で、安全性に問題なく一定の効果が期待できる結果を得、「治験継続」が決まりました。

がんワクチンセンターよりのご案内

がんペプチドワクチン受診の 申し込み手順のご案内



がんワクチン外来担当医および 診療日のお知らせ

	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 (肝胆臓)	由谷 (肝胆臓)	由谷 (消化器)
	3		室屋 (肝胆臓)		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)

【 予 告 】

第3回久留米がんワクチン研究会

第3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：2016年7月23日 (土)
- 場所：西鉄ソラリア (福岡市)
- 内容：患者相談会 (午前中) と研究会 (午後) などを計画しております。

【 お知らせ 】

共同施設

がんペプチドワクチンの臨床試験は、下記施設でも行っております。ご希望の方はがんワクチンセンターにお申込み下さい。なお、共同施設では、一部のがん種のみ対応となりますのでご了承ください。

- 仙台厚生病院 (住所：宮城県仙台市)
- 内藤病院 (住所：福岡県久留米市)

現在、久留米大学がんワクチンセンターでは、膠芽腫に対する医師主導治験 (<http://www.kurume-v-brain.com/>) をはじめ、様々ながん種に対する臨床研究 (<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/cvc/F/index.html>) を実施しております。詳細は久留米大学がんワクチンセンターのホームページをご覧ください。

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) 27-5210
FAX: (0942) 27-9305