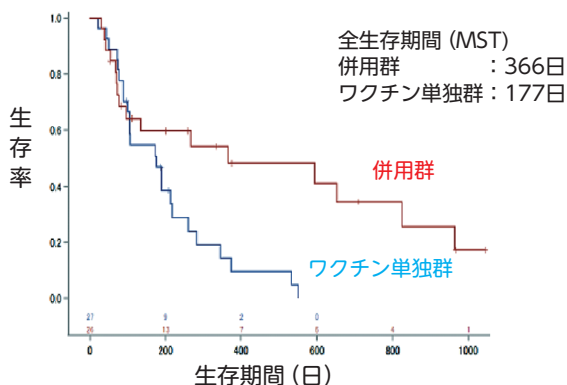




胆道がんに対するテラーメイドがんペプチドワクチンと シクロフォスファミドとの併用効果

副センター長・教授 由谷 茂

一昨年、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ（商品名：オプジーボ）が国内で発売になり、一気に免疫療法に注目が集まっています。がん細胞は免疫機構から逃れるべく様々なことをしているとされています。その一つにPD-1があり、がん細胞はPD-1と結合するPDL-1を発現させて免疫（キラーT細胞）にブレーキを掛けます。このブレーキを外して本来身体が持っているがん細胞を叩く力を発揮させるのがニボルマブです。がん種によっては抗がん剤を上回る成績が出ており、悪性黒色種、肺がんが続いて腎がんでも保険適応となりました。我々のペプチドワクチンの臨床試験でも、より免疫効果を引き出すために他の薬剤との併用を試みています。



がんペプチドワクチンとシクロフォスファミドとの併用の有無による生存曲線の違い

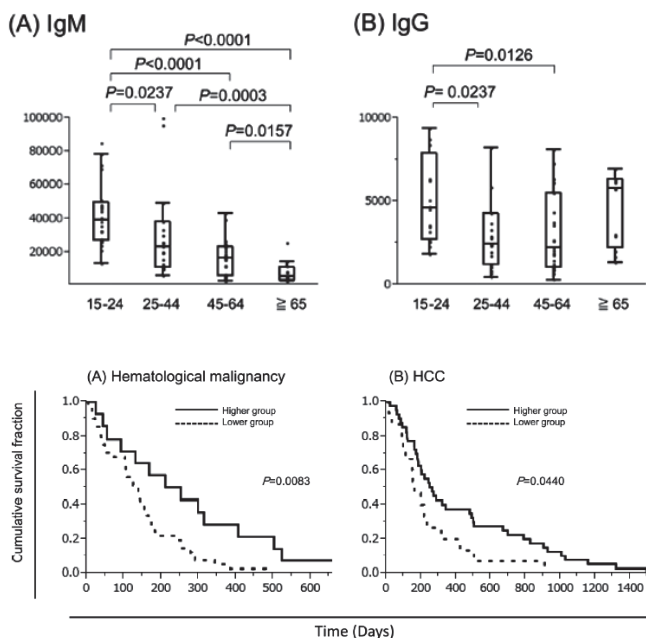
シクロフォスファミド（商品名：エンドキサン）は古くから抗がん剤として使われてきた薬剤です。しかし、この薬剤は少量投与をすると、免疫抑制剤として働くことが知られています。免疫抑制剤と言っても、ワクチンの効果を下げるものではなく、がん細胞が行っている抑制性の免疫を抑制するといった研究論文が多数出ています。それらを参考に胆道がんの患者さんを対象にワクチン開始前1週間100mgのエンドキサンを服用してもらう患者群と、通常通りワクチンに入る患者群とに分けて差が出るかどうかを検討しました。左図のようにシクロフォスファミド服用群が有意に生存期間を延ばすという結果でした。その機序を解析すると、1クール終了時には大差ないものの、2クール終了時には併用群の方が細胞性免疫活性が有意に上がる傾向にありました。さらに、初診時の血中の炎症性サイトカインの値が低い患者さんではその傾向が顕著でした。以前に発表した胆道がん患者に対するペプチドワクチンの成績では、胆管炎や黄疸などの合併症のない患者に対しては有意に生存期間を延長し、血中の炎症マーカーの低い患者には効果が出やすいという結果でしたが、シクロフォスファミド併用効果も同様でした。今後更なる検討を続けて行きたいと思っています。



特集：若くして発がんした方に対する個別化ペプチドワクチン

センター長 伊東 恭悟

小児のがんにおいても手術、化学療法や放射線治療に抵抗性になると予後不良となり、新しい治療法の開発が待たれています。免疫機能は、乳幼児期から急速に発達して12歳頃までには完成します。私どもが用いている31種類のペプチドに対する特異的免疫反応は、3歳～6歳の小児の血液でも検出可能です。そのIgG特異抗体レベルは大人よりも高く、加齢とともに減少します。また、がん患者さんでこれらの抗体価が高い方は、低い方に比べて長命であることを発表しています(下図)⁽¹⁾。これらを根拠に本年より小児がんに対するワクチンの臨床試験を開始しました。ここでは若年性発がんと免疫の関係について報告します。



症例の紹介：この若い方は上咽頭がんを発症し放射線治療と抗がん剤治療を受けましたが、MRSA感染症合併・体調不良のため中断となりました。その後骨転移を認め、治療再開となりました。その途中でがん進行や再発防止を目的に免疫力強化のために受診申し込みがありましたが、リンパ球減少症が著しいために、ペプチドワクチン療法には参加できませんでした。そこで、抗がん剤治療を中止し、リンパ球数を改善させた後に受診可能となりました。症状としては食事の時に喉につかえるような感じがするという以外に、食欲良好で、特に甘いものが好物で、夜かし型とのことでした。舌診、腹部所見、胸部聴診などに異常なく、血液・生化学データも概ね正常値内でしたが、軽度の白血球減少症およびリンパ球減少症と貧血を認め、腫瘍マーカーは正常上限値でした。初回検査の免疫反応は微弱で免疫低下状態と判断され、ペプチドワクチンも2種類しか投与できませんでした。

1クール(6回投与)終了時には免疫反応の増強は認められませんでした。投与前には陰性であった免疫反応が陽性化し、12回投与後には強い免疫反応が認められました。この間、腫瘍マーカーの低下が続き、PET/CTで指摘されたリンパ節転移巣(疑)も消失していました。3クール(18回)終了時には全投与ペプチドに対して強い免疫反応が見られ、特に転移がんの目印であるLckペプチドに対する強い免疫反応が認められました。15ヶ月間のワクチン投与(18回)で終了となり、その後日常生活をキチンと守っておられ、再発の徴候もなく、元気に生活されておられます。

若年性発がんと免疫に関しては、以下のようなことが考えられます。

1. 若年性発がんと免疫機能低下症：上咽頭がんの原因の1つとして特定のウイルス(エプスタイン・バー・ウイルス:EBV)感染が指摘されています。世界中の人がこのEBVに感染していますが、感染していても99.9%の方は、免疫(キラーT細胞など)がウイルス感染細胞を排除しますので、発がんしません。しかし、上咽頭がんを発症する方では、持続性ウイルス感染が起こりやすい病態になっており、長期間、大量のウイルスが上咽頭に存在している場合がよく見られます。つまり、小児期から反復性の慢性副鼻腔炎や蓄膿症がみられるのです。そのためにEBVウイルス特異的キラーT細胞の疲弊が起こり、発がんにつながりやすいと想定されていますが、反復性の慢性副鼻腔炎や蓄膿症があってもその大半の方は上咽頭がんを罹患しません。従って、慢性的なEBVウイルス感染以外の要因が発がんには関与して、その1つに免疫機能低下症が考えられます。

2. 若年性発がんと慢性感染症：若年性発がんには慢性感染症が関与している事があります。EBVによる慢性副鼻腔炎と上咽頭がん、ピロリ菌による胃炎と胃がん、ヒトパピローマウイルスによる子宮の反復する慢性炎症と子宮頸がんなどが代表です。これらの感染症を制御すると発がんリスクは低減します。

3. 免疫低下と甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症は免疫機能低下の原因となります。これまで、がんワクチン外来を受診された若年性発がんの半数以上の方で甲状腺機能低下が見つかっております。

(1) S.Matsueda et al. Developmental and Comparative Immunology 41 (2013) 68-76

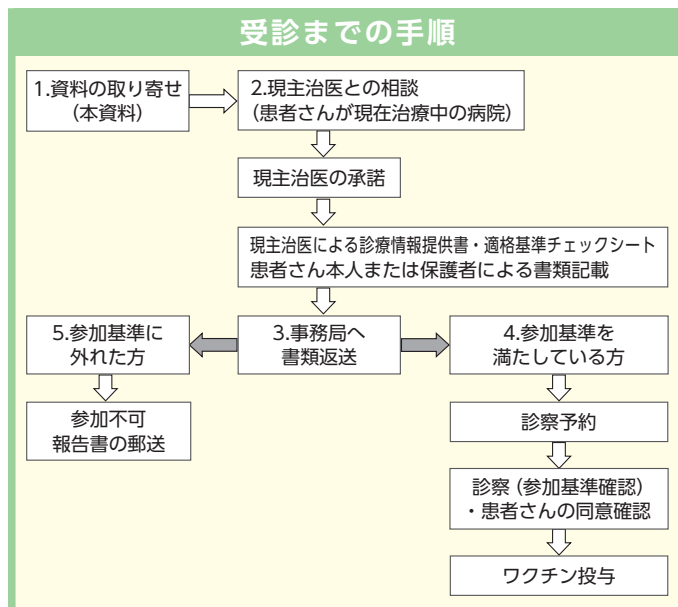
小児がんに対するがんワクチンの臨床研究を開始

==多くの小児がん患者さんに個別化がんペプチドワクチンを==

「治療抵抗性小児悪性腫瘍に対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法」第Ⅱ相臨床試験

小児のがんにおいても、大人のがんと同様に手術療法、化学療法や放射線治療に抵抗性になると予後不良となります。更に小児がんでの治療法として用いられる大量かつ長期間の抗がん剤投与や放射線治療は、がん治癒が得られたとしても、2次発がんや心身の発育に大きな障害を残すため、新しい治療法の開発が待たれています。がんに対する免疫療法（ワクチン療法）にはその様な遅発性の重篤な有害事象の懸念はないと考えられています。そこで2016年より治療抵抗性の小児がんを対象に、将来の実用化を目指して、テラーメイドペプチドワクチン臨床試験を開始しました。下に主な適格基準を記載します。

①治療抵抗性悪性腫瘍と診断されている6歳～18歳の方（但し白血病は除く）。②一般状態評価（Performance Status: ECOG）が0または1である方（但し神経症状のみでPSが2である場合は可）。③スクリーニング検査で白血球数： $\geq 2,500/\text{mm}^3$ ；血色素濃度 $\geq 8.0\text{g/dL}$ ；血小板数 $\geq 80,000/\text{mm}^3$ 等。④小児血液・腫瘍専門医（担当医師）からの紹介であること。



詳しくは久留米大学がんワクチンセンターのホームページ
http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/cvc/F/info/form/childhood_cancer.pdf
 をご覧ください。

がんペプチドワクチンの無料相談について

久留米大学がんワクチンセンターでは、がんペプチドワクチン治療を検討されている患者さんを対象に、専門医によるがんワクチン無料相談を実施しております。無料相談では、病状に応じたがんペプチドワクチン治療の内容や費用などに関する説明の他、質疑応答、資料の配付を行っております。尚、本無料相談は完全予約制です。

予約時間枠（祝日は除く）		
泌尿器がん (前立腺・膀胱・腎盂・尿管・尿道・腎臓がん)	毎週 火・水・木曜日	『①午後2時00分～2時30分』 『②午後2時30分～3時00分』
消化器およびその他のがん腫	毎週 木曜日	『①午後2時30分～3時00分』 『②午後3時00分～3時30分』 『③午後3時30分～4時00分』
小児悪性腫瘍 (白血病を除く)	毎週 木曜日	『①午後1時00分～1時30分』 『②午後1時30分～2時00分』
予約申込先：月～金曜日の午前10時から午後4時（祝日は除く）		※ご希望に沿えない場合もあります。
泌尿器がんに関する無料相談	久留米大学先端癌治療研究センター（電話：0942-31-7989）	
泌尿器がん以外のがんに関する無料相談	がんワクチンセンター	（電話：0942-27-5211）

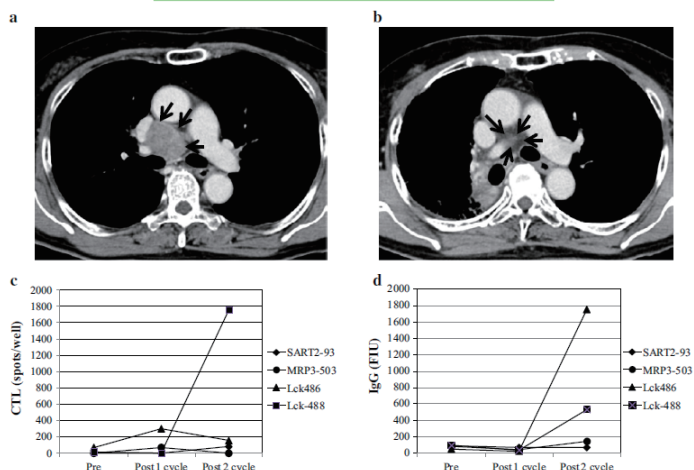
<2016年の主な掲載論文より>

原発不明がん患者に対するペプチドワクチンの免疫学的評価

坂本他：Cancer Immunol Immunother DOI 10.1007/s00262-016-1887-5

治療抵抗性原発不明がん患者に対して、テラーメイドがんペプチドワクチン (PPV) の免疫反応や臨床効果を検討した。このがんは原発部位のがんが免疫で制御される一方で転移部位が増殖したタイプと判断される。従って転移がんを高発現するLck抗原に由来するペプチドが有効と推定されるが、実際に殆どの患者でLckペプチドが選択された。そしてワクチン投与により、CTL反応は8/10例 (1サイクル後) および5/5例 (2サイクル後) の患者で各々増加していた。取り分けLckペプチドに対して強い反応が得られた。臨床成績では、ほぼ全例が予後不良群に属しているにもかかわらず全生存期間の中央値は13.9ヶ月であり、PPVの有効性が示唆された。

PR症例のCT、CTLおよびIgG反応



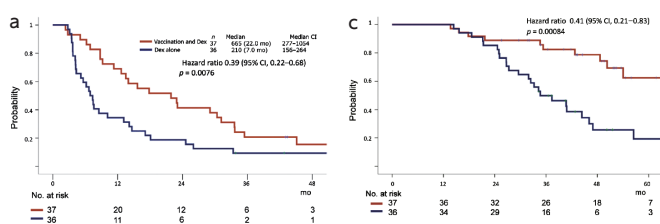
化学療法未実施の去勢抵抗性前立腺がんに対する個別化ペプチドワクチンの臨床試験

吉村他、EUROPEANUROLOGY 70 (2016) 35-41

化学療法未実施の去勢抵抗性前立腺がん患者を対象に低濃度デキサメタゾン (Dex) を併用したPPV療法を行なった群 (PPV + Dex : 37例) とDexのみの治療を行なった群 (Dex : 35例) との安全性および有効性を比較する第Ⅱ相無作為比較臨床試験を実施した。その結果、PPV + Dex群がDex群に比べて、PSA値が再上昇するまでの期間、化学療法が開始するまでの期間および全生存期間の全てで統計

PSA値が再上昇するまでの期間

全生存期間

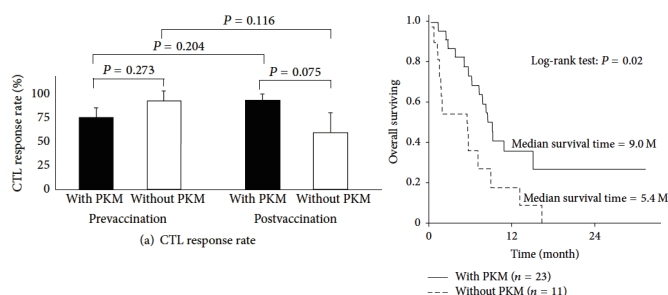


学的に有意な延長が認められた。これらよりPPVは化学療法未実施の去勢抵抗性前立腺がんへの標準治療法として有効であることが示唆された。

進行食道がんにおける個別化ペプチドワクチンと漢方の併用効果

室屋他：Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2016, Article ID 5929525

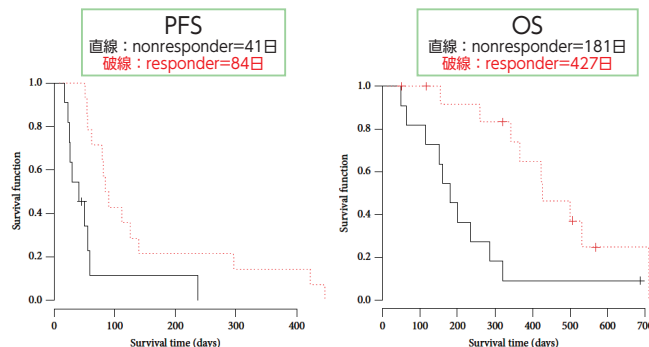
治療抵抗性の進行食道がん患者を対象として、個別化漢方薬治療 (PKM) がPPVの免疫反応及び臨床効果を増強できるか評価した。PKM+PPV群 (23名) ではPPV群 (11名) に比べて有意に有害事象は減少したが、CTL反応は有意に増強していた。全症例 (n=34) の無増悪生存期間の中央値 (PFS) 及び全生存期間の中央値 (MST) はそれぞれ2.9ヶ月と7.6ヶ月であった。PKM+PPV群ではPPV群に比べて、PFS及びMSTの延長が認められた (p=0.07 及びp=0.02)。これらより個別化漢方療法 (PKM) はPPVのCTL誘導及び臨床効果を増強する可能性が示唆された。



進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルとの併用による個別化ペプチドワクチンの無作為比較臨床試験 (第Ⅱ相)

高山他：Journal of Immunology Research Volume 2016, Article ID 1745108

既治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象として化学療法 (ドセタキセル; DTX) とPPV併用群 (n=26) とDTXとプラセボ群 (n=24) を比較する小規模な第2相無作為比較試験を実施した。両群での有害事象に差異はなく、また主目的である無増悪生存期間 (PFS) の中央値にも有意差はなかった (p=0.42)。しかしながら、ペプチドワクチンへの免疫反応が増強した症例は、増強の無かった症例よりもPFS及び全生存期間とも有意に延長していた (ハザード比 : 0.28, p<0.01及び0.27, p<0.01)。これらより、次のステップの臨床試験 (症例数を増加させ免疫反応予測因子群を特定) が必要と判断された。



がんワクチンセンター活動報告(1)

第3回久留米がんワクチン研究会 および市民公開フォーラムを終えて

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、今年で3回目の開催となりました。今回は、がんワクチンセンター開所3周年記念として、7月23日(土)に福岡市のソラリア西鉄ホテルにて午前中に患者さんやご家族を対象とした市民公開フォーラム「がんを生きる」を、午後から第3回久留米がんワクチン研究会を合せて開催しました。

市民公開フォーラム「がんを生きる」では、当センターの伊東教授ら4名のがん治療専門医師が患者さんのがん治療やペプチドワクチン療法などの個別相談を受けていました。その後、NPO法人ウィッグリング・ジャパンの上田あい子代表理事の司会でがん患者・家族による「がんを生きる」ためのフォーラムが開催され、患者・家族や関係者



患者との個別相談会

など約50名の参加がありました。フォーラムでは、3名のがん患者さんにこれまでのがん治療や生活などの物語(体験談)などを語っていただきました。また、仕事のために会場に来られなかった患者さんからのお手紙も紹介されました。患者さんが淡々と語るお話の中から、患者ご本人のもっと長く生きたい、ご家族の方々のもっと長く一緒に居たいという強い気持ちに感銘を受けました。

第3回久留米がんワクチン研究会では、伊東センター長の司会の下、久留米大学を中心に全国からがんワクチン療



市民公開フォーラム「がんを生きる」

法の開発を行なっている医師や企業関係者など約80名が参加し、活発な議論が行われました。今回の研究会では、特別企画「個別化ペプチドワクチンの適応拡大 現状と課題」として、当センターが中心となって実施している前立腺がんや膠芽腫などの様々ながん腫の臨床研究や治験などの実施状況やこれまでの結果などを報告し、今後の課題などを参加者と討論を行ないました。

講演後、伊東センター長の司会の下、参加者との間でがんペプチドワクチンの開発上の課題などについて活発なディスカッションが行なわれました。



第3回久留米がんワクチン研究会

- ① 前立腺がん膠芽腫第3相試験の現状
久留米大学がんワクチンセンター 伊藤輝人
- ② 化学療法未治療前立腺がん
近畿大学医学部泌尿器科学教室 助教 南 高文
- ③ 治療抵抗性膀胱がん
久留米大学医学部病理学講座 助教 守屋普久子
- ④ 治療抵抗性腎がん・尿路がん
久留米大学医学部泌尿器科学講座 准教授 末金茂高
- ⑤ 治療抵抗性肺がん
久留米大学がんワクチンセンター 助教 坂本信二郎
- ⑥ 治療抵抗性食道がん
久留米大学医学部外科学講座 助教 室屋大輔
- ⑦ 治療抵抗性乳がん
久留米大学医学部外科学講座 准教授 唐 宇飛
- ⑧ 治療抵抗性胃がん・大腸がん
内藤病院 院長 内藤雅康
- ⑨ 治療抵抗性肝がん・胆道がん
久留米大学がんワクチンセンター 外来部門長 由谷 茂
- ⑩ 治療抵抗性卵巣がん・子宮がん
久留米大学医学部産婦人科学講座 講師 河野光一郎
- ⑪ カクテルワクチン
久留米大学がんワクチンセンター 治験部門長 野口正典

今回も、盛夏厳しき中、全国より多くの方々にご参加いただき、盛会裡に終えることができましたことを感謝しております。次回の開催については、日時・場所は未定ですが、来年も開催する予定です。詳細が決まりましたら、ホームページなどでご案内しますので、多くの方々の参加をお待ちしております。

がんワクチンセンター活動報告 (2)

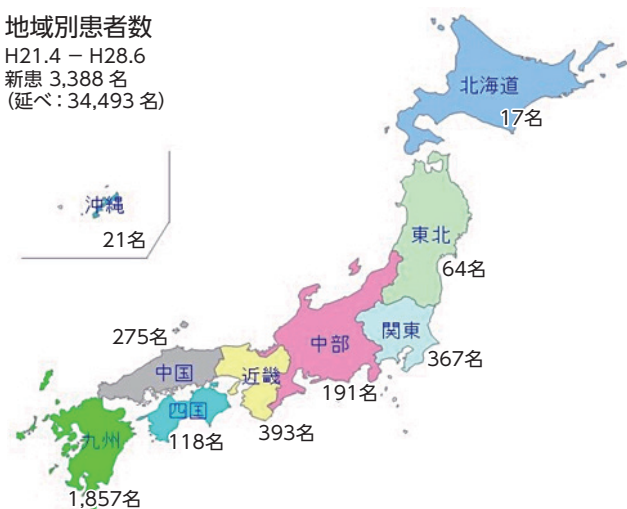
東アジアから 多くのがん患者さんの受診

久留米大学で研究開発を進めてきたがんペプチドワクチンの実用化を目指し、2009年4月に久留米大学病院内にがんワクチン外来を開設させていただきました。その後、国や地方自治体などからの支援を活用しながら、前立腺がんや膠芽腫の治験を推進するとともに、自由診療として、患者様のご協力の下に様々ながん腫に対するテーラーメイドがんペプチドワクチンの臨床研究を行ってきました。患者さんの増加に対応するとともに、これまで分散していた治療および検査・研究開発を一体となって進めるために、2013年7月に久留米大学医療センター内にがんワクチンセンターを開設させていただきました。2009年4月のがんワクチン外来開設以来、2016年6月末までに北は北海道から南は沖縄まで、日本全国から新患者数で3,300名以上、来院された延べ患者数は35,000名に達することができました(下図)。

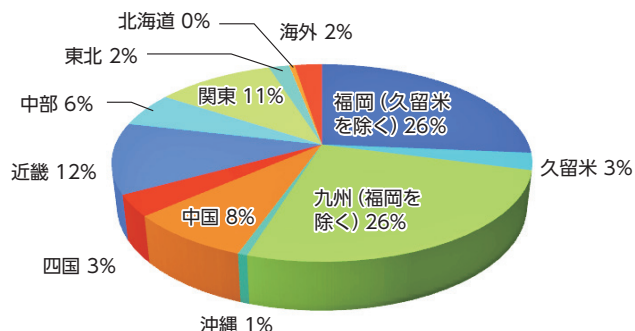
国内外から来訪するがんワクチン受診患者の分布

地域別患者数

H21.4 - H28.6
新患 3,388 名
(延べ: 34,493 名)



地域別患者割合



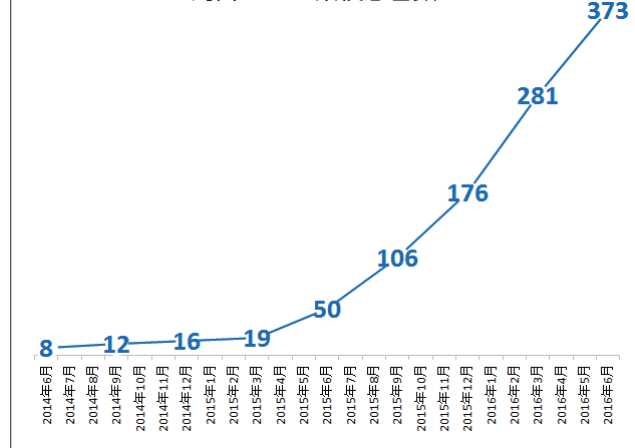
2014年春に、当センターの活動はタイや台湾などのマスメディアにも取り上げられました。その結果、同年7月より台湾やタイなどからの患者さんも来院され、がんペプチドワクチンによる治療を受けておられます。その患者さんも2016年6月末で新患者で85名、累積患者数で373名に達しております(下表・下図)。

海外からの患者数

新患者

期 間	中国	台湾	タイ	韓国	計
2011.7-2012.6	3	0	0	0	3
2012.7-2013.6	0	0	0	1	1
2013.7-2014.6	3	0	0	0	3
2014.7-2015.6	3	12	1	0	16
2015.7-2016.6	9	43	10	0	62
計	18	55	11	1	85

海外からの累積患者数



これまでに多くの患者さんにご協力いただき、貴重な臨床データを得ることができました。それらの結果をまとめ、国際的な専門誌に数多く論文として投稿しており、実用化促進の糧としております。投稿論文として掲載されました代表的な成果については、当センターのホームページなどにて簡単に紹介しております。

今後も、がんペプチドワクチンの1日も早い薬事承認取得を目指すとともに、がんペプチドワクチン療法の普及に努めていきたいと考えております。

がんペプチドワクチン療法 実施施設 便り

医療法人 松風海 内藤病院

病院長 内藤 雅康 先生



内藤病院の全景

2014年より当院で伊東恭悟先生の御指導のもとに私と看護師一人および薬剤師一人でテーラーメイド型がんワクチン療法を開始しました。現在、久留米大学病院の患者様に限って当院でのテーラーメイド型ワクチン療法を行っています。

私は、福岡大学消化器外科学講座出身で主に消化器癌を治療しておりました。手術や化学療法での治療の限界をいつも考えさせられ、当時がんワクチン療法を行っていた久留米大学免疫学講座の伊東先生のもとで免疫療法（主にがんワクチン）の研究をさせていただきました。免疫学講座で学んだことは現在まで私の治療および研究の基軸となっています。また、そこで伊東先生やワクチン療法に携わっていた色々な先生とお逢いすることができ、その強い協力関係で2014年より当院でテーラーメイド型がんワクチン療法が開始することができました。この場をお借りして感謝を申し上げます。

現在までに当院では、私、看護師1名、薬剤師1名の3名体制で、2年間に食道癌1例、口腔底癌1例、悪性リンパ腫1例、胃癌2例、大腸癌3例、乳癌1例、膀胱癌2例に対しテーラーメイド型がんワクチン療法を行いました。当院で施行するのは久留米大学病院の患者様に対してのみであり、症例が限られているのが現状であります。今後は久留米大学病院で治療されているより多くのがん患者様への情報提供を行っていきたくと考えております。

また、当院のもう一つの役割は、ワクチン療法を受けられる遠方の患者様方の入院受け入れを行うことです。現在までに、ワクチン療法中に当院で治療サポートを行った症例が15例あり、海外からの患者様も受け入れております。色々な経験をしておりますが、その都度貴重な経験をさせて頂いていると思っており、がんワクチンセンターを様々な面でサポートができればと考えております。

今後も、当院はがんワクチンセンターと共同してワクチン療法を行い、ワクチン療法を受けておられる患者様のサポートを積極的に行っていきたいと思っております。これからもどうぞよろしくお願いいたします。



がんペプチドワクチンでの治療風景



がんワクチンセンターよりのご案内

第29回日本バイオセラピー学会 学術集会総会のご案内

日本バイオセラピー学会が野口正典教授（当センター・副センター長）主催で久留米市で開催されます。

- 日時：2016年12月1日（木）・2日（金）
- 場所：久留米シティプラザ
- メインテーマ：「がんの微小環境に迫る」

開催要項など詳細については、ホームページ
<http://www.nksnet.co.jp/jsbt29/>をご確認ください。

* 予 告 *

第4回久留米がんワクチン研究会

第4回久留米がんワクチン研究会を開催予定です。

- 日時：2017年秋頃（土）
- 場所：久留米市内
- 内容：研究会（午後）を計画しております。

開催要項など詳細が決りましたら、ホームページなどで公表します。

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		由谷 (肝胆脾)	由谷 (肝胆脾)	由谷 (消化器)
	3			内藤 (消化器)	
	4				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)	大園・中川 ・織田 (小児)	
	4		朔 (乳腺)	守屋 (前立腺)	坂本
	5	古賀 (前立腺)	唐(隔週) (乳腺)	古賀 (前立腺)	

※赤字は変更点

週刊：がんを生きよう



＜ ホームページ上での特集 ＞ 毎週火曜日に
寄稿しております。

がんワクチンセンターでは、現在、がんワクチンセンターのホームページに週刊「がんを生きよう」を発刊し、T細胞によるがん制御を目指す側からみた「効果的で副作用が少ない安価な治療法」の可能性を持つがん治療情報を提供しております。

第1～4回目	飲むがんワクチン物語マウス版 ①～④	第21～28回目	個別化ペプチドワクチンの効きにくい方々 リンパ球数の少ない方の物語 ①～⑤ 血液検査でわかりますか？ 血液検査でワクチン効果が分かりにくい方 遺伝子検査でわかりますか？
第5～7回目	ヒト白血病物語 ①～③		
第8～11回目	脾臓がんと口内細菌の物語 ①～④		
第12～20回目	抗がん治療が出来ない方々 乳がんの方の物語 ①～③ 肺がんの方の物語 ①～② 希少がんの方の物語 ①～④	第29回目	原発不明がん ①

久留米大学がんワクチンセンターで実施していました膠芽腫に対する医師主導治験 (<http://www.kurume-v-brain.com/>) の治験参加者の募集は終了いたしました。ご協力頂き、誠にありがとうございました。

当センターでは、膠芽腫を含む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