

頭頸部癌患者に対するペプチドワクチン投与で大きな成果!!

他に治療法がない進行性の頭頸部癌患者に対して、癌細胞に特有に発現する癌抗原ペプチドをワクチンとして投与する医師主導第Ⅱ相臨床研究を実施したところ、癌患者に癌細胞を攻撃する免疫反応の増強を誘導することができ、癌患者の生存期間を延長することができた。

[概要説明]

熊本大学大学院生命科学研究部・歯科口腔外科学分野の篠原正徳 前教授（現名誉教授）、吉武義泰 前助教（現非常勤医師）、中山秀樹 講師、平木昭光 講師、福岡大喜 特任助教および湯野晃 医員らは、同大学生命科学研究部・免疫識別学分野の西村泰治 教授、シカゴ大学医学部（前東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター長）の中村祐輔 教授らとの共同臨床研究として、他に治療法がないと宣告された進行性の頭頸部癌患者に、癌細胞に特有に発現する癌抗原ペプチドのワクチン療法を施行することにより、癌細胞を殺すキラーT細胞の免疫反応を著明に増強させ、一部の患者の生存期間を延長することができました。

篠原正徳 前教授（現名誉教授）、西村泰治 教授と中村祐輔 教授は、頭頸部癌のペプチドワクチン療法について、13年間共同研究を続けて参りました。最初は口腔癌に特異的に発現し癌の目印となる癌抗原の同定から始まり、その後、癌細胞を殺す免疫細胞「キラーT細胞」を活性化する、3種類の異なる癌抗原が分解されて出来るペプチドを同定することに成功しました。このペプチドは、日本人の約60%が所有しているHLA-A24という遺伝子を持っている患者にのみ有効です。HLA-A24は、癌抗原ペプチドを結合して癌細胞の表面に発現しています。このペプチドをHLA-A24を持っているの癌患者にワクチンとして投与すると、体内で樹状細胞などの抗原提示細胞の表面に発現するHLA-A24に結合して、癌細胞表面のHLA-A24と癌抗原ペプチドを認識して、癌細胞を殺すキラーT細胞を誘導することにより、これらの癌抗原ペプチドで癌を治療できると考えました（図1）。

そこで本学の倫理委員会の承認を得て、また臨床研究の全国的な登録を済ませ

たうえで、HLA-A24遺伝子を持つ頭頸部癌患者に上記の3種類の癌抗原ペプチドの混合ワクチンを投与し、その安全性や許容性、治療効果などを確認するための医師主導型臨床研究を、2008年から開始しました。2008年12月11日に最初の患者に投与したのをスタートとして、5年間で約60名の患者の協力を得て、本治療法の効果について、下記のように統計学的に有効性を証明することが出来ました。

今回は“他に治療法がない”と宣告された、進行性の頭頸部扁平上皮癌患者（主に口腔癌患者）37名に対して、われわれが同定した3種類の癌特異的抗原由来で免疫反応を誘導しやすいペプチドを用いた免疫療法を施行しました。その結果、患者の体内に癌抗原ペプチドを認識して、癌細胞を殺すキラーT細胞の増加を認め、一部の患者で生存期間の延長が観察されました。

この臨床研究に関する研究成果が、米国癌学会が発刊している癌の臨床研究に関する有力学術雑誌である、**Clinical Cancer Research誌 (Impact factor=8.2)**（**フィラデルフィア時間 平成26年11月12日午前10時**）に**Web上で公開されました。**
(URL <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/recent>)

今回の研究成果は、これらの癌抗原ペプチドを用いた新しい癌治療法の発展につながり、頭頸部癌患者さんへの福音となるものと期待しております。

なお本研究は、文部科学省・科学研究費助成事業の新学術領域研究、基盤研究(B)、挑戦的萌芽研究、厚生労働省・厚生労働科学研究委託費、および民間企業との共同研究による研究費の支援を得て実施されたものであります。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野

担当：教授 西村 泰治

電話：096-373-5310, e-mail：mxnishim@kumamoto-u.ac.jp

【Clinical Cancer Research 誌に公表された論文の概要】

Yoshitake, Y., Fukuma, D., Yuno, A., Hirayama, M., Nakayama, H., Tanaka, T., Nagata, M., Takamune, Y., Kawahara, K., Nakagawa, Y., Yoshida, R., Hirose, A., Ogi, H., Hiraki, A., Jono, H., Hamada, A., Yoshida, K., Nishimura, Y., Nakamura, Y., and Shinohara, M.; Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin. Cancer Res.* in press

(Accepted for publication on Nov. 05, 2014)

- 1) HLA-A24遺伝子を持つ頭頸部癌患者群 (n=37) には癌抗原ペプチドワクチンを投与し、HLA-A24遺伝子を持っていない頭頸部癌患者群 (n=18) にはこれを投与せず、従来の対症療法を施行した。この2群において、癌抗原ペプチドに反応するキラーT細胞の増加の有無と、生存期間を比較した(図1)。
- 2) われわれが施行した癌のペプチドワクチン療法は、許容性が高く安全であった。
- 3) 本ペプチドワクチン投与により、重篤な有害事象は認めなかった。
- 4) ペプチドワクチンを投与できた群と投与できなかった群において、生存期間の中央値 (MST) はそれぞれ4.9か月と3.5か月であり、投与した患者群の方が有意に生存期間が延長することが判明した(図2)。
- 5) ペプチドワクチン投与後に、3種のペプチドワクチンのうちの1つであるLY6Kという癌特異的抗原由来のペプチドに反応する、キラーT細胞の存在が確認できた患者は85.7%であり、MSTも8.1か月であった。一方、キラーT細胞の存在が確認できなかった患者のMSTは1.4か月であった。したがって本ペプチドは、頭頸部癌治療に有効である可能性が高いことが示唆された(図3)。
- 6) また、CDCA1という癌特異的抗原由来のペプチドに反応する、キラーT細胞の存在が確認できた患者は64.3%であり、MSTも11.3か月であった。一方、キラーT細胞の存在が確認できなかった患者のMSTは4.6か月であった。したがって本ペプチドも、頭頸部癌治療に有用性が高い可能性が示唆された(図3)。
- 7) 今回3種類のペプチドを用いたペプチドワクチンを施行したが、特に3種類すべてに反応するキラーT細胞を誘導できた6症例では、4症例が生存しており1症例では癌が完全に消滅し、1症例は5年近く、他の2症例は約14ヶ月および25ヶ月以上生存している。つまり、より多くのペプチドに反応するキラーT細胞を誘導できた患者の方が、生存期間が長くなるという結果を得た(図3.4)。
- 8) ペプチドワクチンを投与した患者のうち、1症例において癌抗原ペプチドを認識するキラーT細胞が強く誘導され、癌は原発巣および転移巣ともに完全に消失し、その後2年間再発もせず良好に完全治癒の状態を維持している(図5, 6, 7)。

図 1 癌抗原ペプチドワクチンの作用機序の概要

HLA-A24 遺伝子を有する癌患者の癌細胞の表面に発現する HLA-A24 は、癌抗原ペプチドを結合して癌細胞の表面に発現する。これまでの基礎研究において、このペプチドを HLA-A24 陽性の癌患者にワクチンとして投与すると、体内で抗原提示細胞(樹状細胞など)の表面に発現する HLA-A24 分子に結合して、癌細胞表面 HLA-A24 と癌抗原ペプチドを認識して、癌細胞を殺すキラーT細胞を誘導でき、癌を治療できるということが分かっていたため、これを実際に癌の免疫療法に応用できるのではないかと考えた。

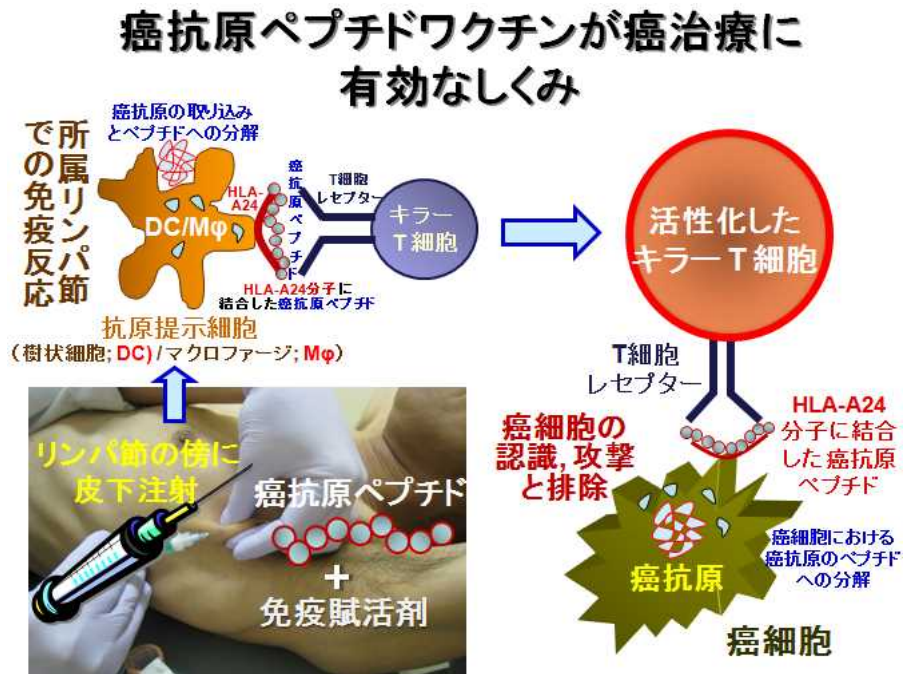


図 2 癌抗原ペプチドワクチン投与による生存期間の延長

HLA-A24 を有する癌患者で、ペプチドワクチンを投与できた群と、HLA-A24 を有さない癌患者で、ペプチドワクチンを投与できなかった群において、生存期間の中央値はそれぞれ 4.9 か月と 3.5 か月であり、投与した患者群の方が有意に生存期間が延長することが判明した。

癌抗原ペプチドを投与した癌患者さんと、投与できなかった患者さんにおける生存期間の比較

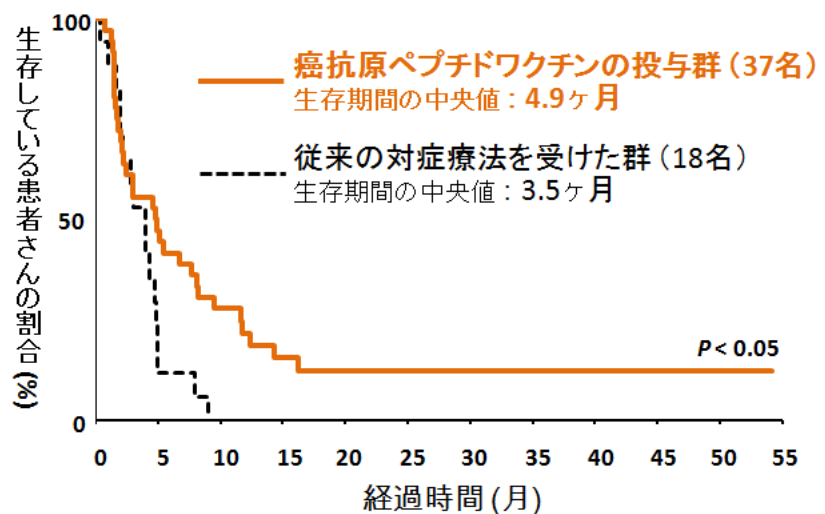


図 3 癌抗原ペプチド投与による免疫誘導と生存期間の延長

LY6K という癌抗原由来のペプチドに反応する、キラーT細胞の存在が確認できた患者は 85.7%であり、生存期間の中央値は 8.1 か月であった。一方、キラーT細胞の存在が確認できなかった患者の生存期間の中央値は、1.4 か月であった。また、CDCA1

という癌特異的抗原由来のペプチドに反応するキラーT細胞は 64.3%の患者で誘導され、生存期間の中央値は 11.3 か月であった。一方、CDCA1 を認識するキラーT細胞の存在が確認できなかった患者の生存期間の中央値は 4.6 か月であった。

したがって、これらの癌抗原ペプチドワクチンは、頭頸部癌の治療に有効であると考えられた。

癌抗原ペプチドに反応性が良い患者は生存期間が長い

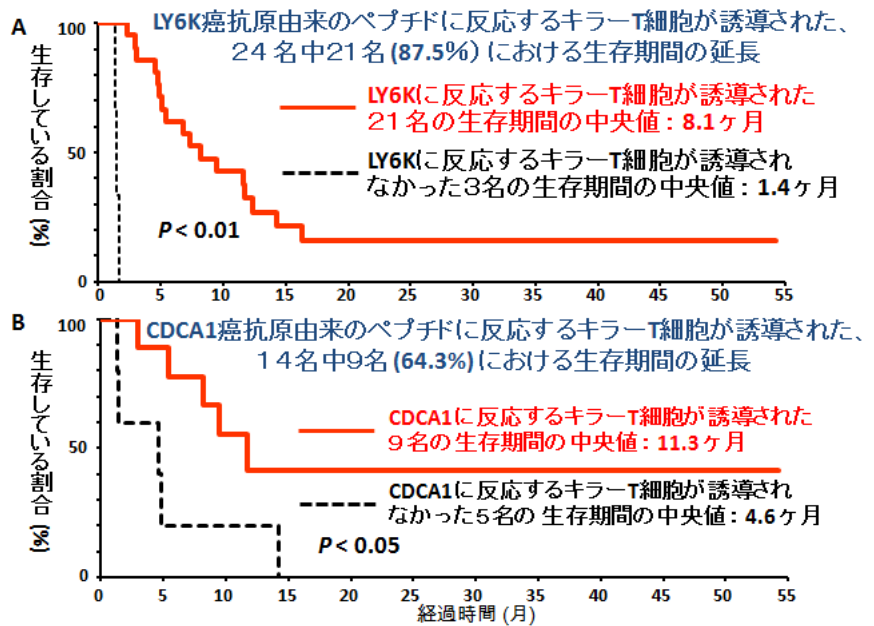


図 4 複数の癌抗原ペプチドに反応する患者の生存期間は延長する

癌患者に投与したペプチドワクチンは、LY6K, CDCA1 および IMP3 の 3 種類の癌抗原に由来する 3 種類のペプチドであったが、3 種類の癌抗原ペプチドの全てに反応するキラーT細胞が誘導された患者の生存期間が、それ以外の患者群と比較して、より長いことが確認された。

さらにキラーT細胞が反応する癌抗原ペプチドの種類が多いほど、生存期間が延長し、両者の間に正の相関が観察された。

多数の癌抗原ペプチドに反応するキラーT細胞が誘導された癌患者における生存期間の延長

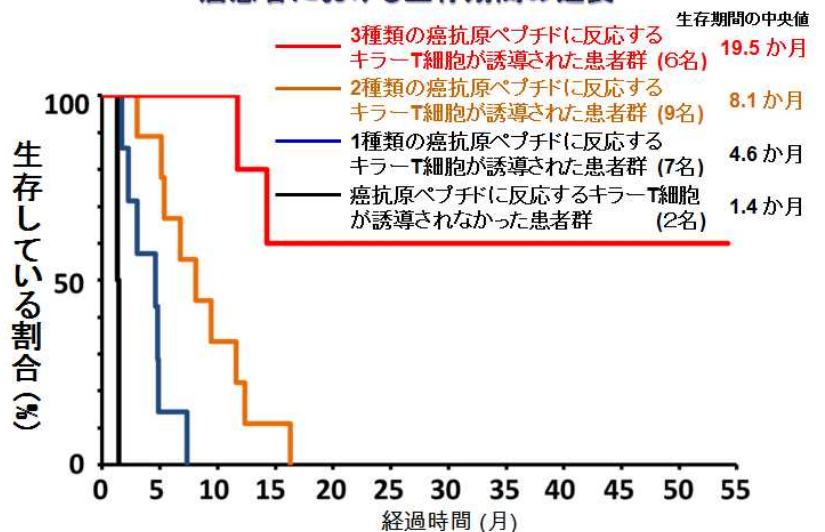
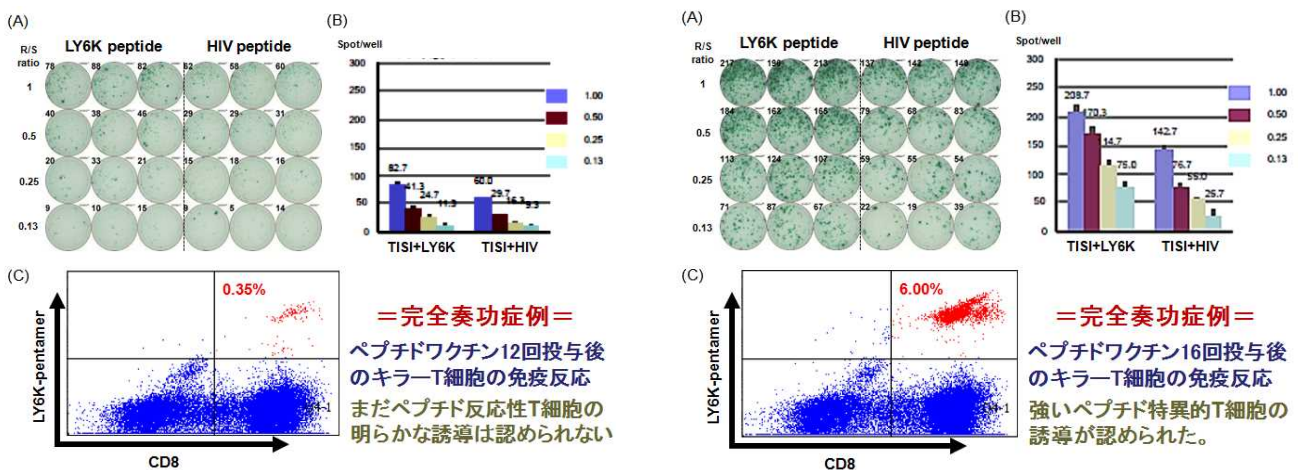


図 5 癌抗原ペプチドワクチン療法により癌が完全に消滅した症例

= 癌が完全に消滅した1症例 =

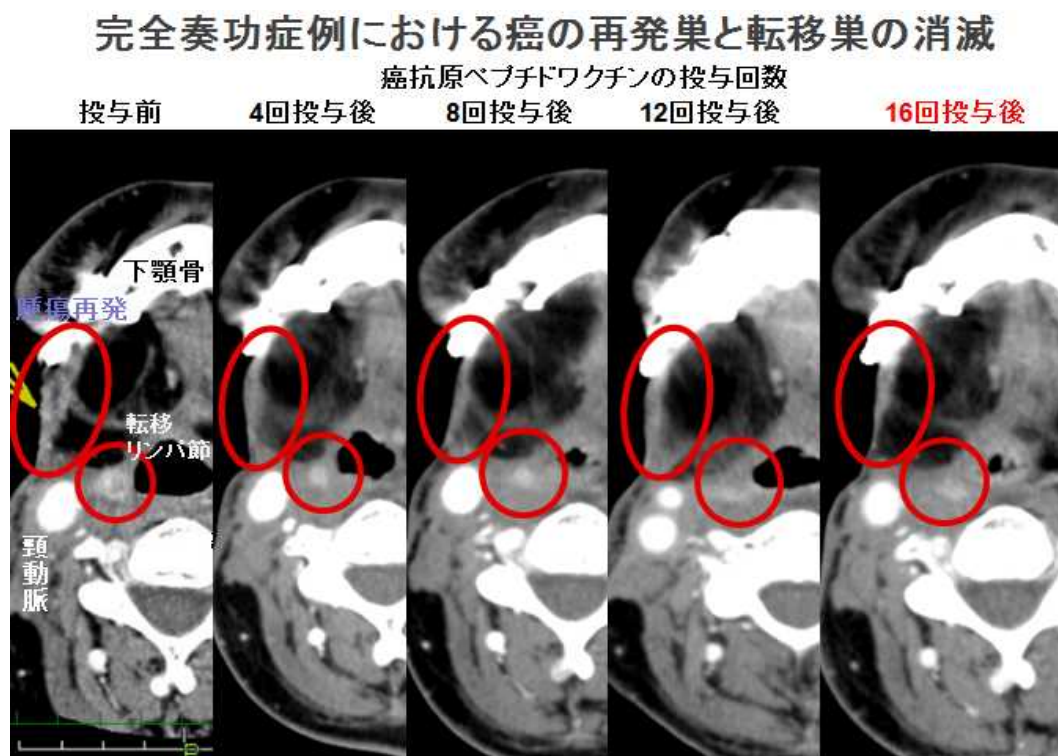
- =臨床経過= 病名: 右舌癌、頸部リンパ節転移
- ・1年目 10月: 右側舌癌・右側頸部リンパ節転移の診断にて、**抗癌剤**の内服後手術を計画したが患者の強い拒否により中止。追加で**抗癌剤**の注射投与および**放射線治療**を施行した(～2/6/2008)。その後さらに、**抗癌剤**の内服を継続した。この時点で患者さんはサイバーナイフを希望したが適応外との診断であった。
 - ・2年目 4月: **舌ほぼ全部切除・右側頸部リンパ節摘出術・下顎骨切断術・腹直筋とチタンプレートを用いて再建術**を施行した。
 - ・2年目 7月: 左側頸部にリンパ節転移を認めたため、**左側頸部リンパ節摘出術**を施行した。術後、**抗癌剤**の内服を行っていたにもかかわらず、喉頭に再発した。それによって気道が閉塞し呼吸困難が生じたため、緊急気管切開術を施行した。その後、改めて**抗癌剤**の注射投与を施行した。しかし、喉頭の腫瘍が増大してきた。
 - ・3年目 1月: 耳鼻咽喉科にて**咽喉頭を摘出し残っていた舌を切除した**。**遊離空腸を移植し食道を再建し**、さらに**肩部の皮膚を用いて頸部の皮膚を再建した**。術後に**抗癌剤**の内服+**放射線治療**施行(～3/31)。さらに**抗癌剤**の注射投与も施行(2009年の5月と7月)し、その後も**抗癌剤**の内服(～8/20/2010)を行った。
 - ・4年目 4月: PET画像、7月のCT画像にて右側頸下部に腫瘍の再発を認めたため同年9月に免疫療法を行う方針となり、当科を紹介された。
 - ・4年目 10月27日より**免疫療法を開始した**。

図 6 図 5 の癌が完全に消滅した患者における、キラーT細胞誘導の経時的推移



癌抗原ペプチドワクチンを12回投与した時点では、ペプチドに反応するキラーT細胞は未だ十分には誘導されていなかったが(図左)、16回投与した後にペプチドに反応するキラーT細胞が強く誘導された(図右)。

図 7 図 5 の癌抗原ペプチドワクチンにより癌が完全に消滅した患者における CT 画像診断結果の経時的推移



癌抗原ペプチドワクチン16回投与後において、腫瘍は完全に消滅した。

この患者では、癌抗原ペプチドワクチンを 16 回投与した後に、CT 画像診断により癌が再発巣ならびに転移巣ともに、完全に消滅したことが確認された。この患者は、免疫療法を開始してすでに 2 年を経過しているが、再発もなく完全治癒の状態を維持している。