

悪性腫瘍に対する 免疫療法臨床試験

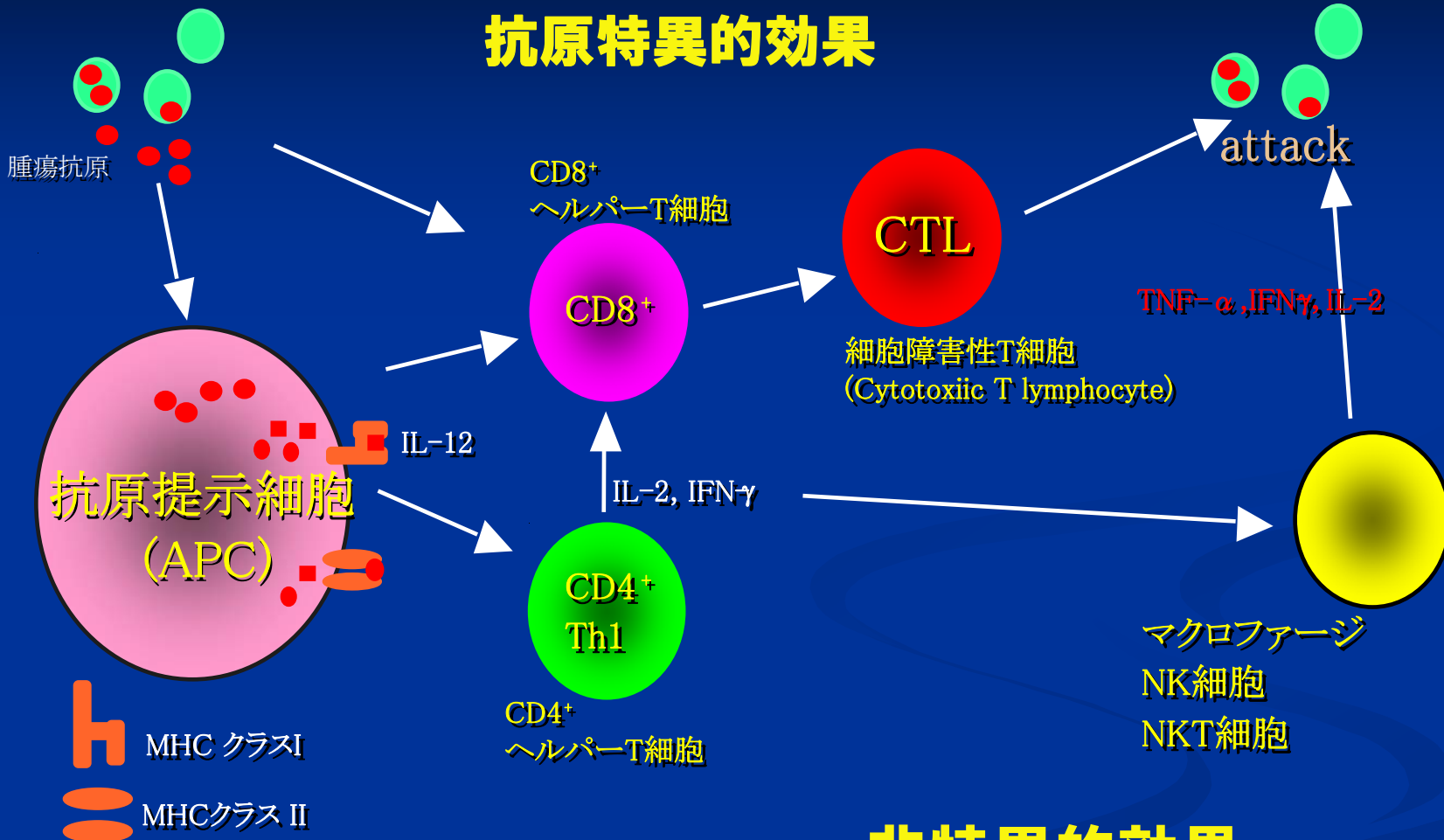
九州大学病院先端分子細胞治療科
谷 憲三郎

異物・癌

適応免疫 (adaptive immunity)

異物・癌

抗原特異的效果



非特異的效果

先天性免疫 (innate immunity)

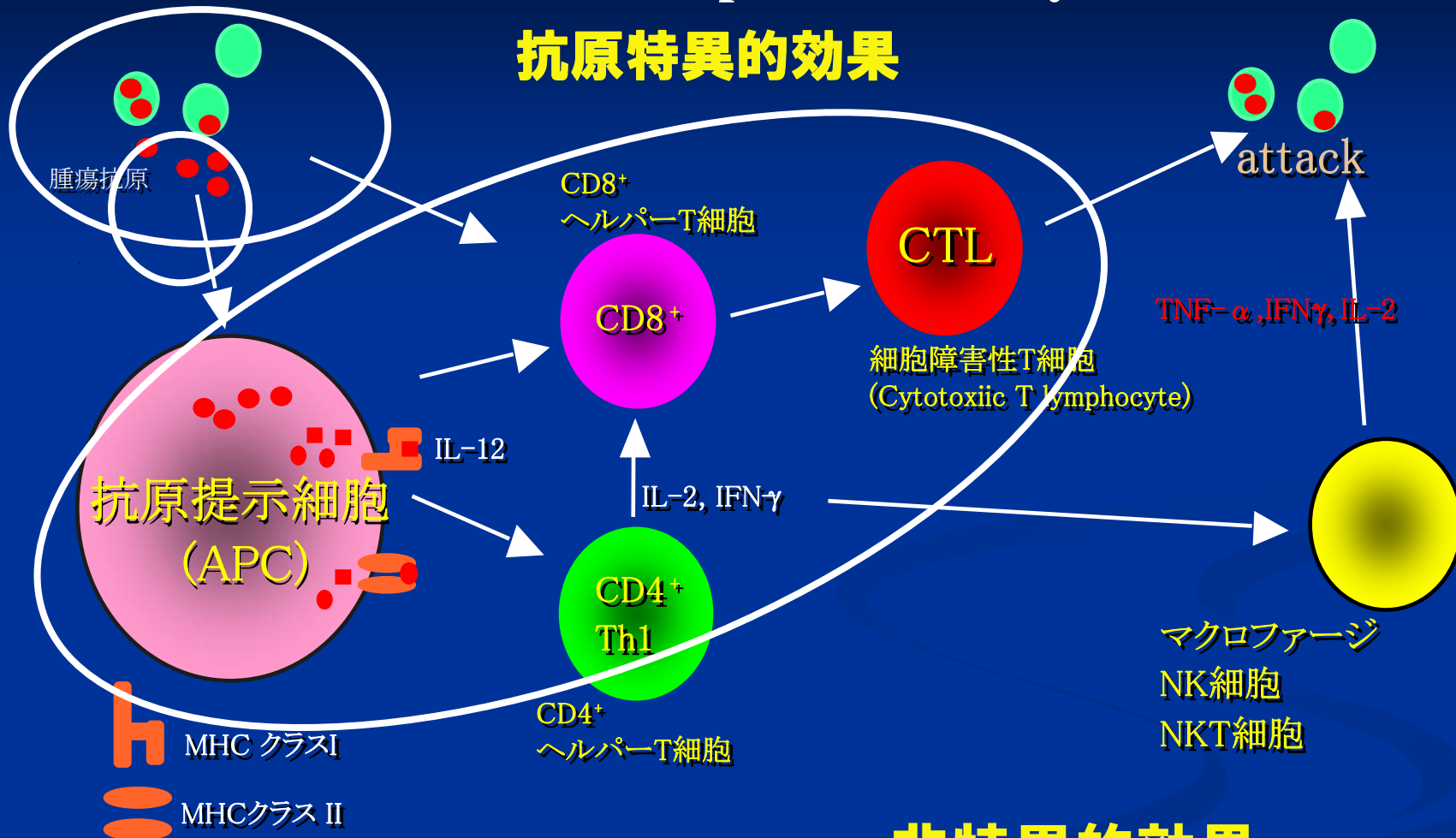
免疫応答のシステム

異物・癌

適応免疫 (adaptive immunity)

異物・癌

抗原特異的效果



免疫応答のシステム

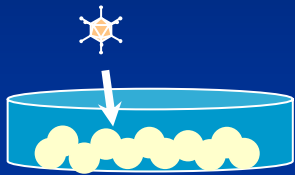
非特異的效果

先天性免疫 (innate immunity)

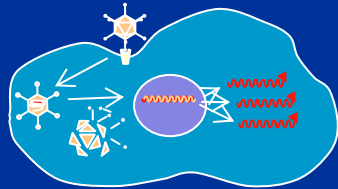
GM-CSF免疫遺伝子治療 第一相臨床研究

GM-CSF免疫遺伝子治療

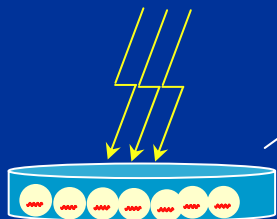
hGM-CSF 遺伝子導入ベクター



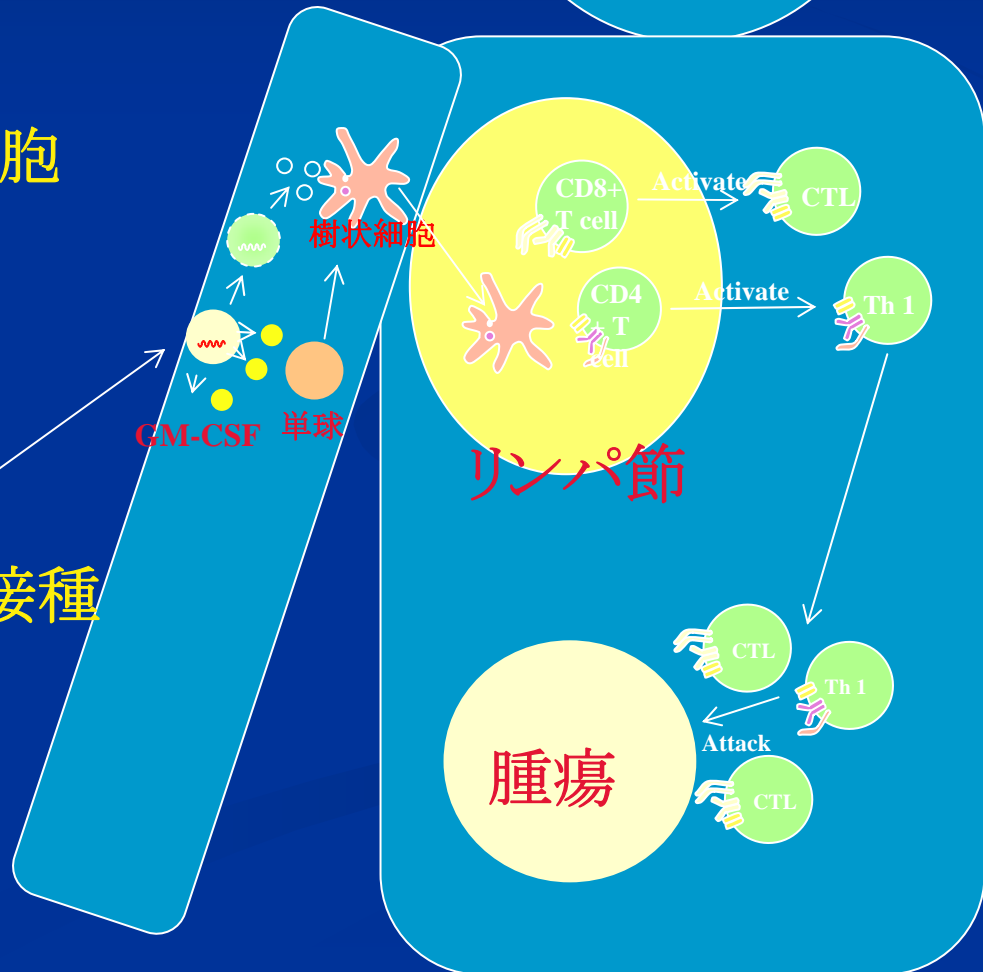
自家もしくは同種腫瘍細胞

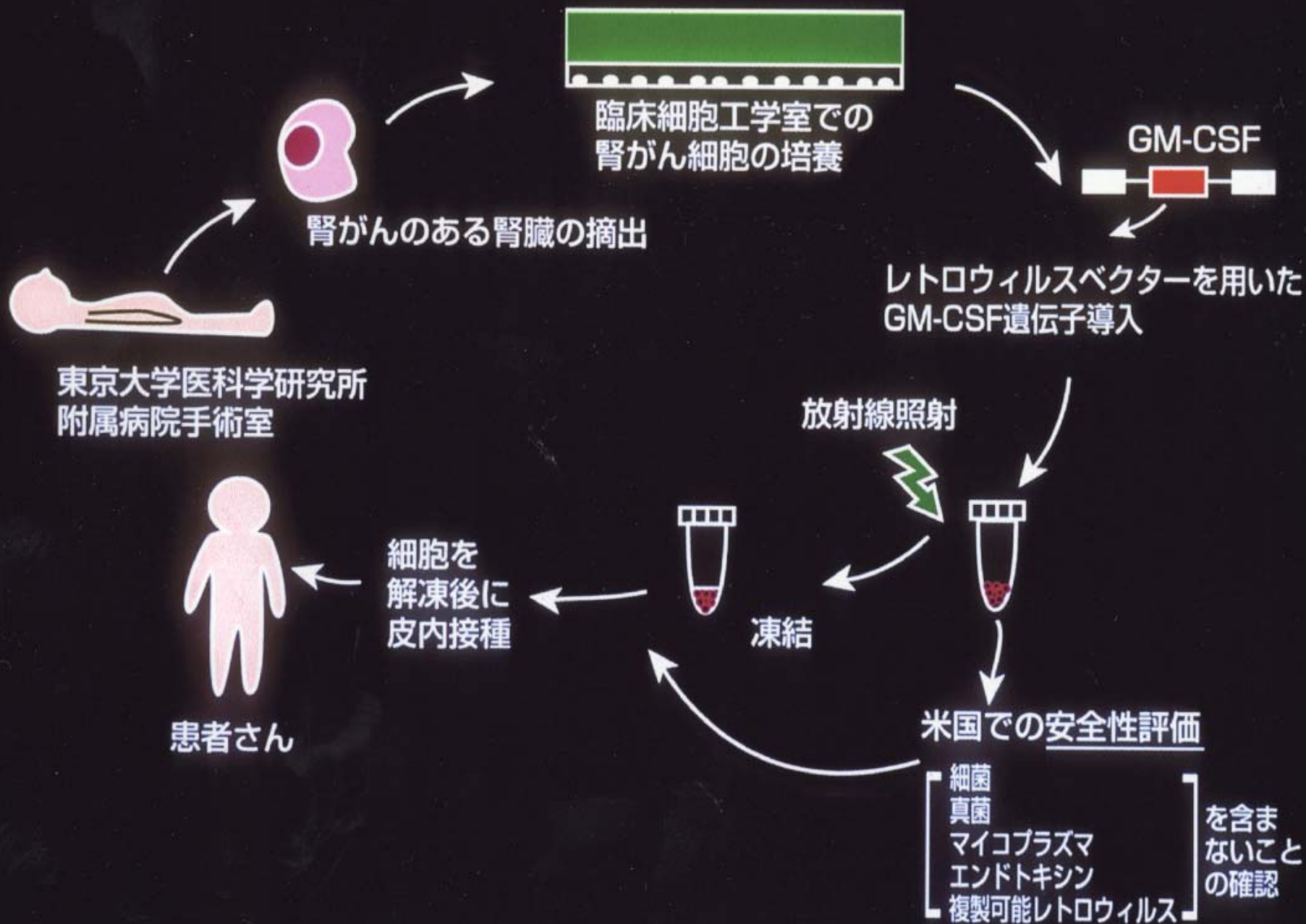


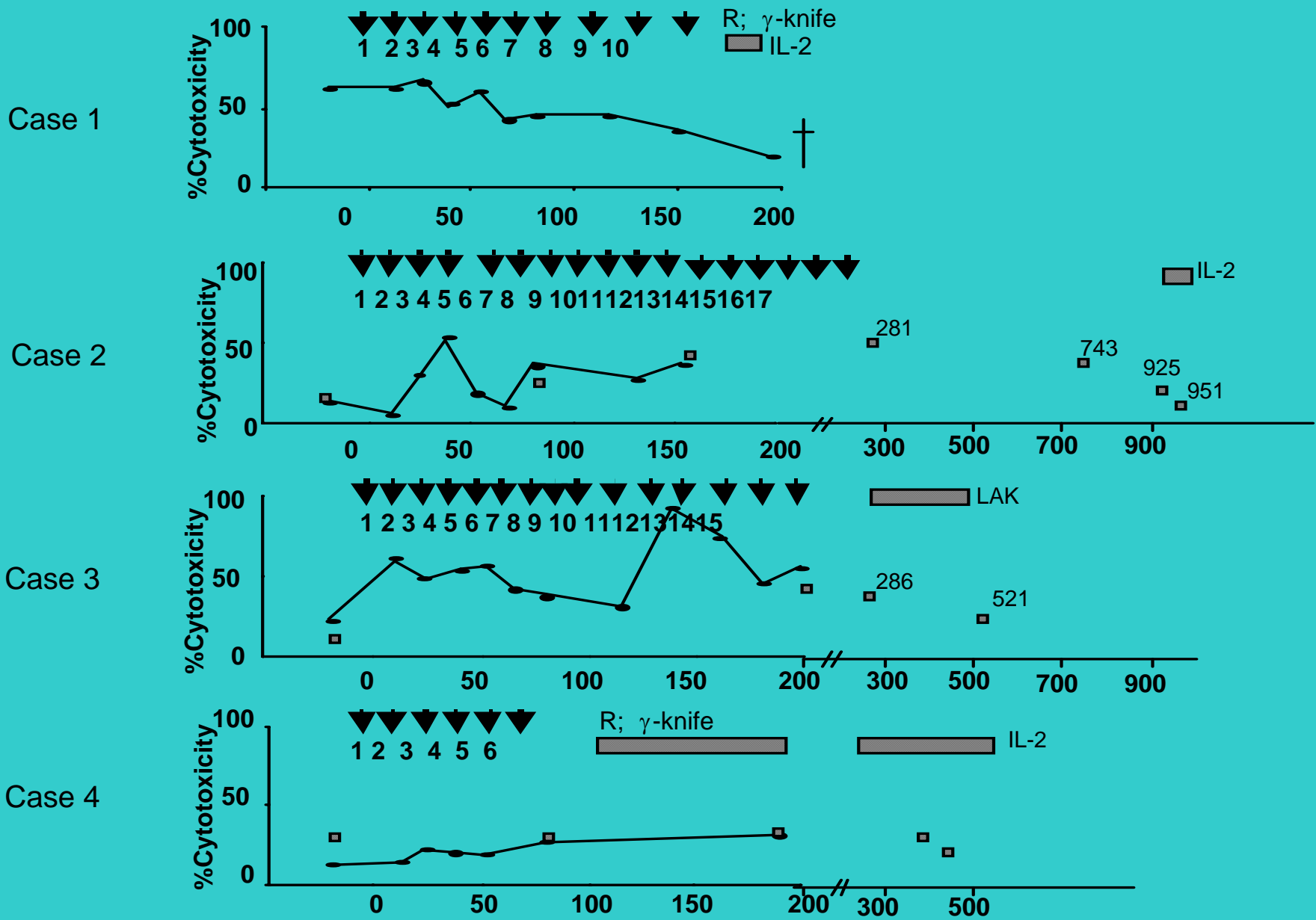
ワクチン接種

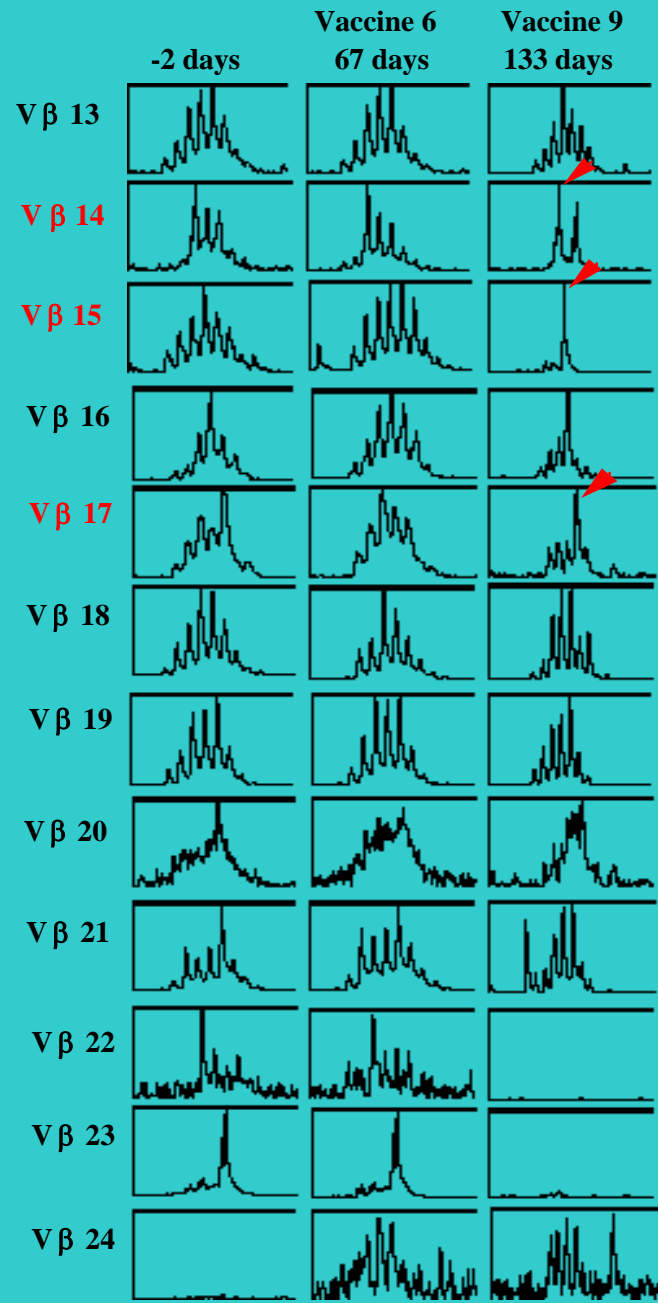
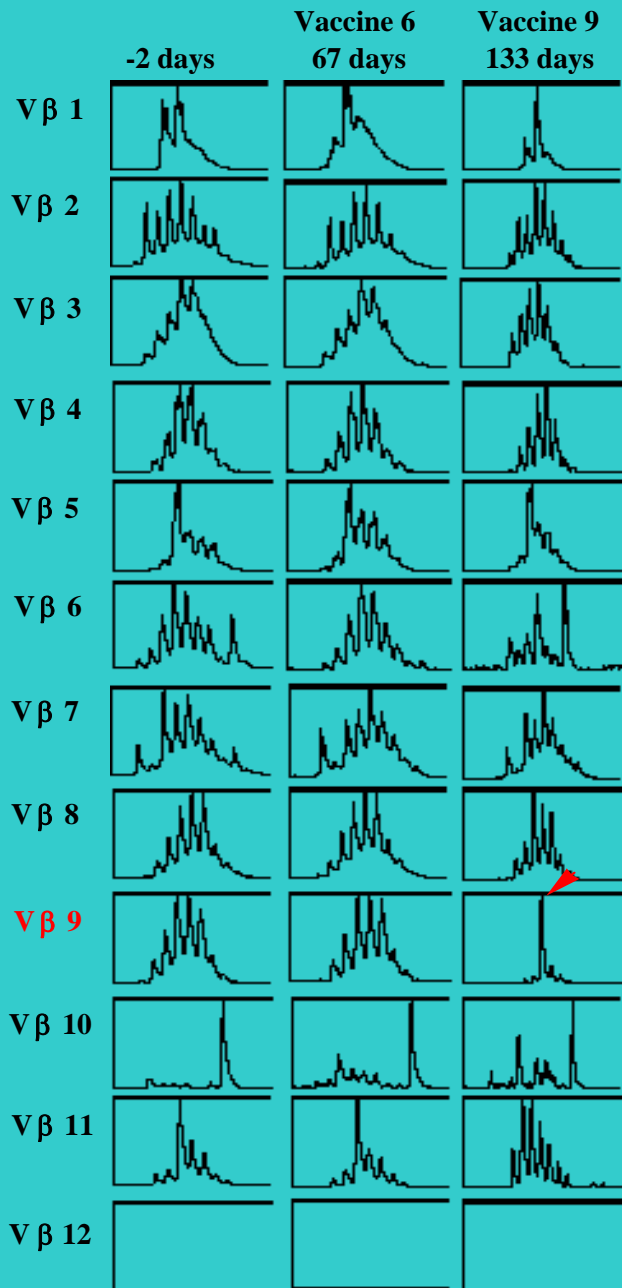


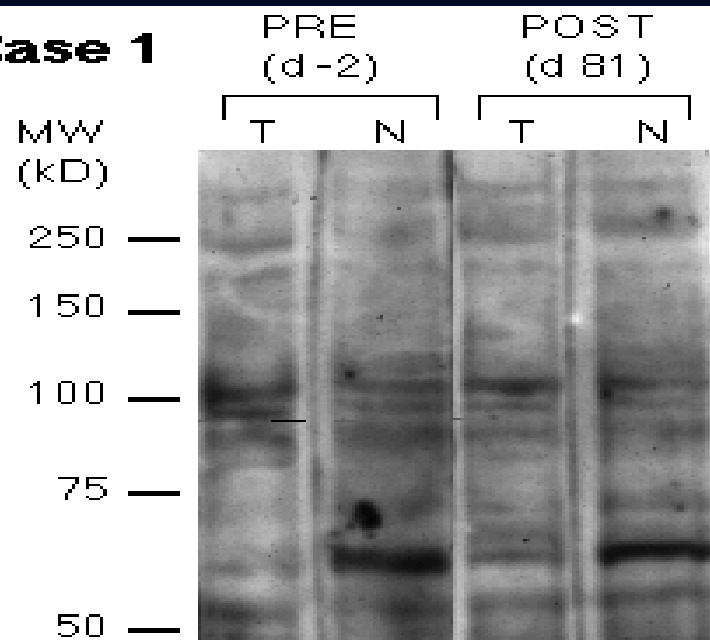
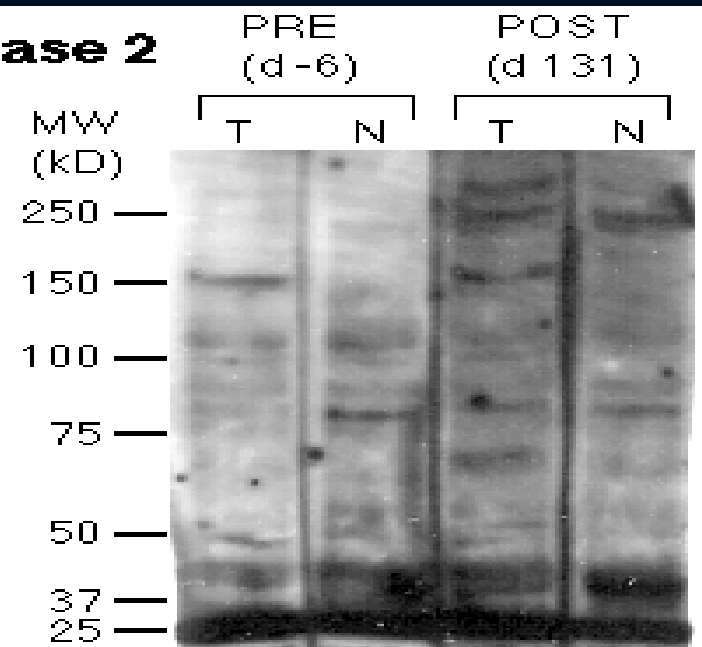
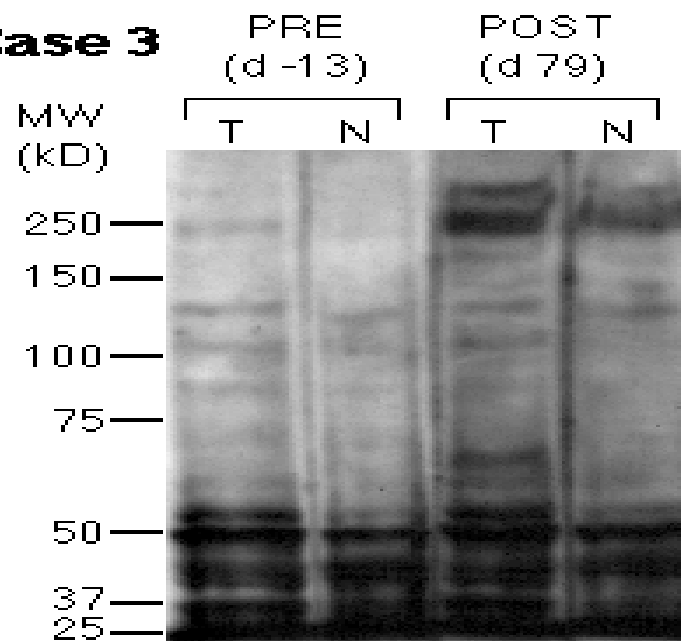
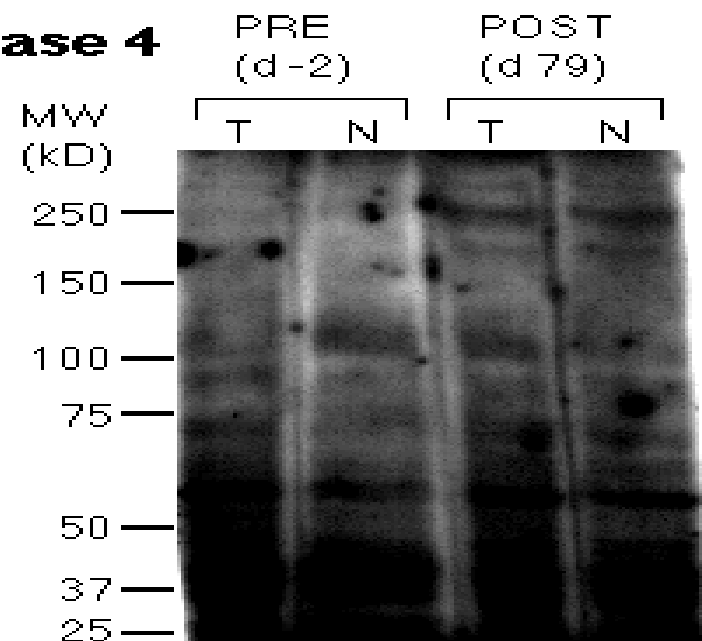
致死的放射線照射









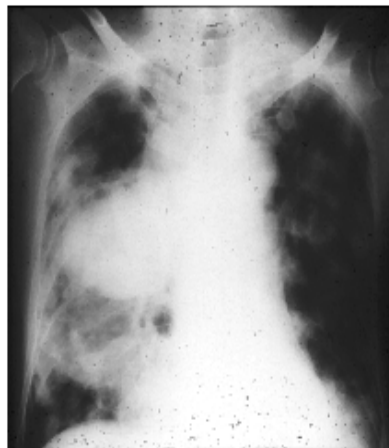
Case 1**Case 2****Case 3****Case 4**

Case 1 (chest X-P)

d 148
(just after 10th vacc.)



d 166
(IL-2 infusion)

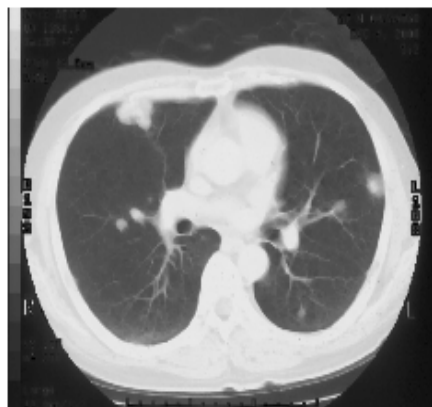


d 186



Case 4 (CT)

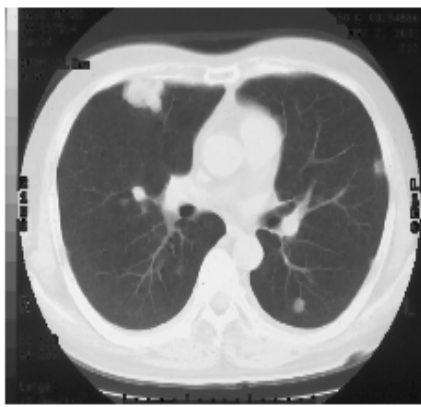
d -9
(pre 1st vacc.)



d 105
(IL-2 infusion)



d 140



d 245



臨床経過のまとめ

■ 第1症例

副作用: 第1度 (全身性), 第2度 (局所)

臨床判定: 進行状態, 死亡 (初回接種より8ヶ月間生存)

■ 第2症例

副作用: 第1度 (全身性), 第2度 (局所)

臨床判定: 安定状態 (初回接種より2.5年間)、死亡 (初回接種より8年6ヶ月間PS0で生存, 2001/12に右大腿部に転移病巣出現後低量IL-2投与、2006/11よりsorafenib服用)

■ 第3症例

副作用: 第1度 (全身性), 第2度 (局所)

臨床判定: 進行状態, 死亡 (初回接種より3年9ヶ月間生存)

■ 第4症例

副作用: 第1度 (全身性), 第2-3度 (局所)

臨床判定: 進行状態 (混合反応)、2001/5より低量IL-2投与死亡 (初回接種より6年間生存)

まとめ

- 1) GM-CSF遺伝子導入自家ワクチン細胞の作製は6例中4例の患者さんで可能であった(ワクチン不均一性、経済性)。
- 2) GM-CSF遺伝子導入ワクチン細胞接種により患者さんの体内に抗腫瘍(特異的免疫)免疫を誘導できることが確認できたが、臨床的な効果に関しては本法のみでは十分ではなく、低量インターロイキン-2(非特異的免疫)との併用で可能であった(免疫誘導効率性)。
- 3) 今後他のベクターを用いた新しいワクチン細胞作製法を導入すると共に、新しい免疫細胞療法等との併用を行うことでより強い抗腫瘍免疫効果の達成が重要である。

進行・再発固形腫瘍（消化器がん・肺がん・
子宮頸がん）に対するシクロフォスファミド併用
新規腫瘍関連抗原由来エピトープペプチド
カクテルを用いた腫瘍特異的強化ワクチン療法
第I相臨床試験

谷憲三朗^{1), 2), 3)}, 伊賀睦了¹⁾, 土方康基¹⁾, 末廣陽子²⁾, 岡崎利彦²⁾,
村上佑介²⁾, 田中芳浩¹⁾, 中村祐輔³⁾, 吉田浩二³⁾, 角田卓也³⁾

1) 九州大学病院 先端分子細胞治療科

2) 九州大学 生体防御医学研究所

3) 東京大学 医科学研究所

本臨床試験の構造

1 腫瘍選択性の高い腫瘍特異的免疫反応の誘導

→ DNAマイクロアレイにより同定した腫瘍抗原を適用

2 抗腫瘍効果を阻害する免疫寛容関連因子の排除

→ シクロホスファミドによる Treg 除去

3 腫瘍特異的免疫反応を増強する免疫制御因子の投与

→ IL-2 による活性化 Tcell 増殖

本臨床試験要約

対象:他に有効な治療法のない進行・再発固形腫瘍、特に消化器がん・肺がん
・子宮頸がん患者でかつ HLA-A*2402 を有している患者。

治療内容:シクロホスファミド投与後、HLA-A*2402 拘束性で KOC1, TTK, CO16 (URC10), DEPDC1, MPHOSPH1 由来の腫瘍関連抗原エピトープペプチドカクテルを皮下接種し、IL-2 を投与する。

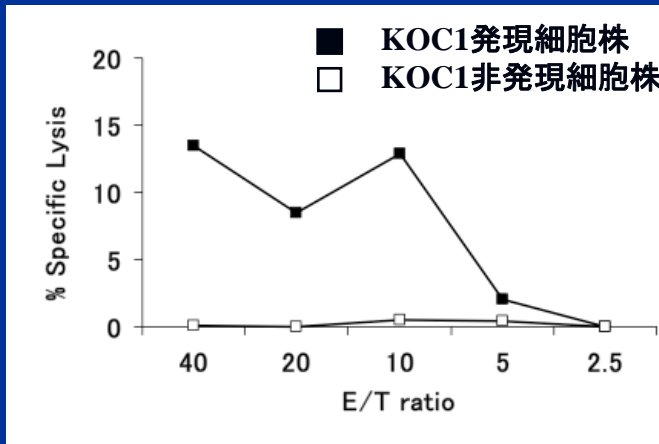
本臨床試験の位置づけ:安全性を検証する第I相臨床試験。3患者コホートのシクロホスファミド用量漸増試験。副次目的として、投与された患者のペプチドに対する特異的細胞および液性免疫反応誘導の可否および臨床効果の検討。

腫瘍選択性の高い腫瘍抗原の同定

本臨床試験で使用される腫瘍抗原および対象癌において
正常対照比5倍以上発現している症例数



(共同研究者 東京大学医科学研究所中村祐輔教授グループより供与)



KOC1由来HLA-A24拘束性エピトープペプチド
誘導CTLクローンの特異的細胞傷害活性

本臨床試験の適応基準

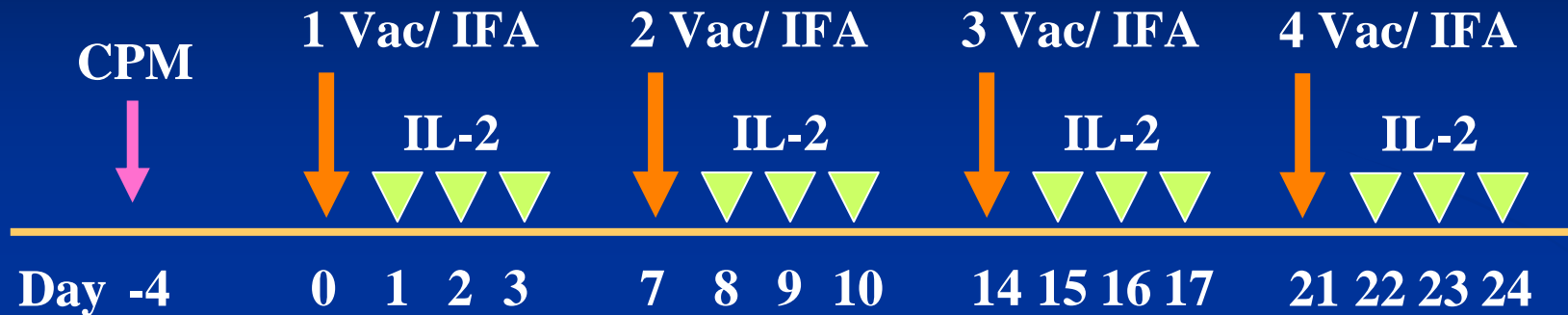
- 1) 治癒切除不能あるいは再発の食道、胃、大腸がんおよび膵胆管がんを含む消化器がん、肺がん、子宮頸部がんで、標準治療が無効と考えられる症例。あるいはそれらの治療に関連する副作用などのため治療継続が困難な場合。
- 2) 入院・外来は不問とする。
- 3) Performance status 0~1 (ECOG)
- 4) 年齢は 20歳以上 80歳以下の男女を対象とする。
- 5) RECISTガイドラインに必ずしも準拠しないが、治療前にCT/MRIを含む画像検査などで原発あるいは転移巣の存在を確認できること。
- 6) 前治療（手術、化学療法、放射線療法、他の免疫療法など）から4週間以上経過していること。
- 7) 3ヶ月以上の生命予後が見込めること。
- 8) 十分な骨髄機能（ $2000 < \text{WBC} < 15000$, $7.5\text{万} < \text{Plt}$ ）、肝機能（AST,ALTが基準値の3倍以下）、腎機能（ $\text{Cr} < 2.0 \text{ mg/dl}$ ）が保たれているもの。
- 9) HLA-A*2402を有すること。
- 10) HBV抗原陰性, HCV抗体陰性, HTLV-1抗体陰性, HIV抗体陰性, 梅毒陰性の患者。
- 11) 本人より文書で同意を得られること。

本臨床試験の除外基準

- 1) 重篤な基礎疾患（循環器障害、呼吸器障害、腎機能障害、免疫不全、血液凝固能障害、自己免疫疾患など）疾患を有する症例
- 2) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性（意志）のある症例、妊娠させる可能性（意志）のある症例。
- 3) 活動性の脳転移のある症例（ γ ナイフ、手術による治療例を除く）。
- 4) 制御困難な活動性感染症のある症例。
- 5) 試験中に以下の薬剤を投与する必要性があるもの。副腎ステロイド剤の全身投与、免疫抑制剤の全身投与（非ステロイド性消炎鎮痛剤は使用を認めるが、薬剤名と使用量を記録すること。）。
- 6) その他、責任医師・担当医師が不相当と判断した症例。
- 7) 過去にこの種のエピトープペプチドならびにIFAに対するアレルギー歴を有する症例。

本臨床研究のプロトコール

ワクチンおよび薬剤投与のスケジュール



免疫学的解析

1 腫瘍抗原エピソードペプチド特異的CD8+ T cell 反応の評価 :

- 1) 腫瘍抗原特異的CD8 Tcellのサイトカイン/ケモカイン産生の評価 (IFN- γ , IL-2, TNF α , CCL3) 。
- 2) CCR7, CD62L, CD27, CD28などの表面マーカーの発現解析によりリンパ節ホーミング能、メモリーT細胞の分化度の評価。

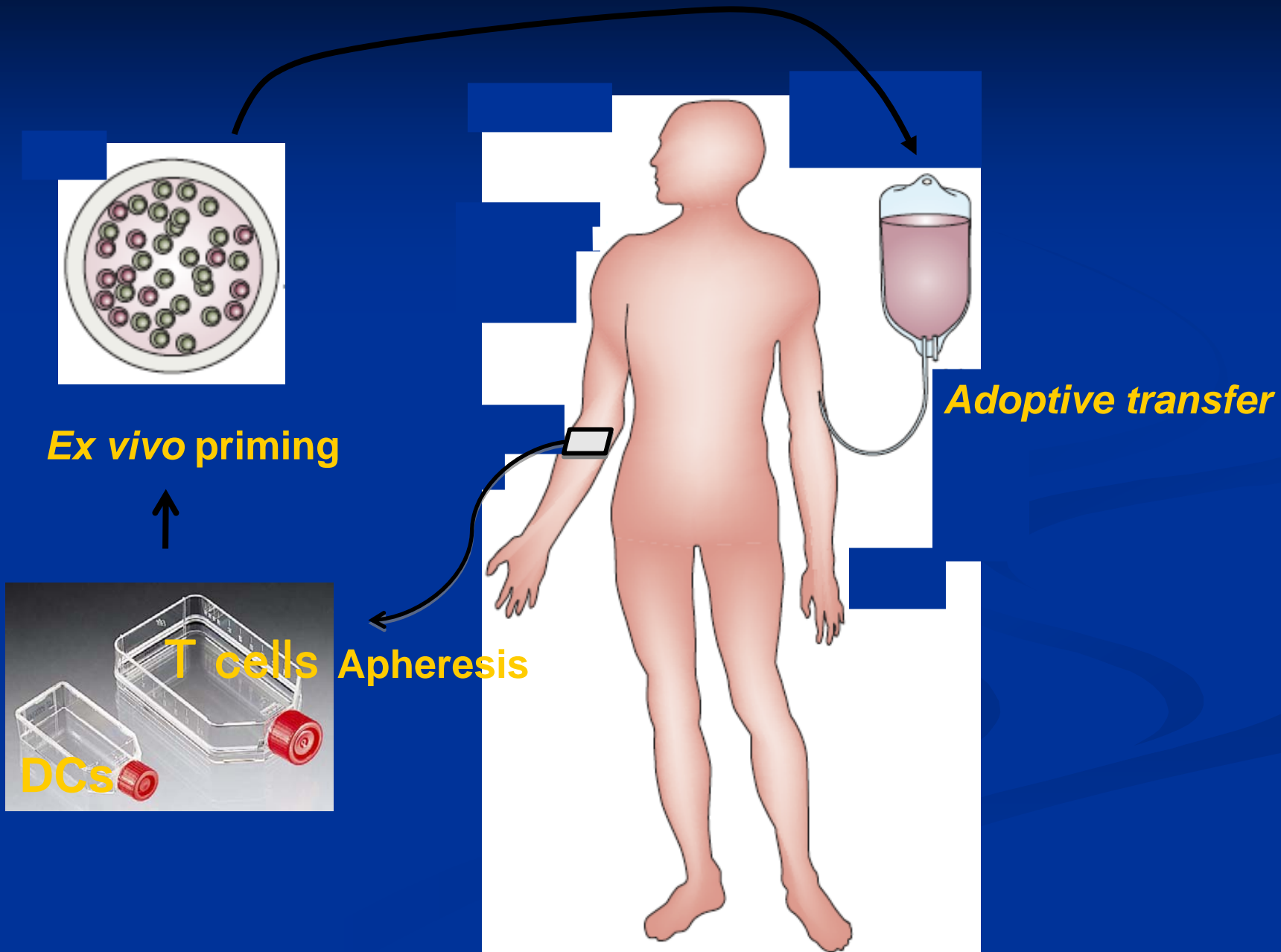
2 Treg の評価 :

末梢血 Treg (CD4+/ CD25+/ Foxp3+)の各薬剤投与前後の変化を解析。

3 Th1および免疫寛容関連サイトカイン・ケモカインの測定 :

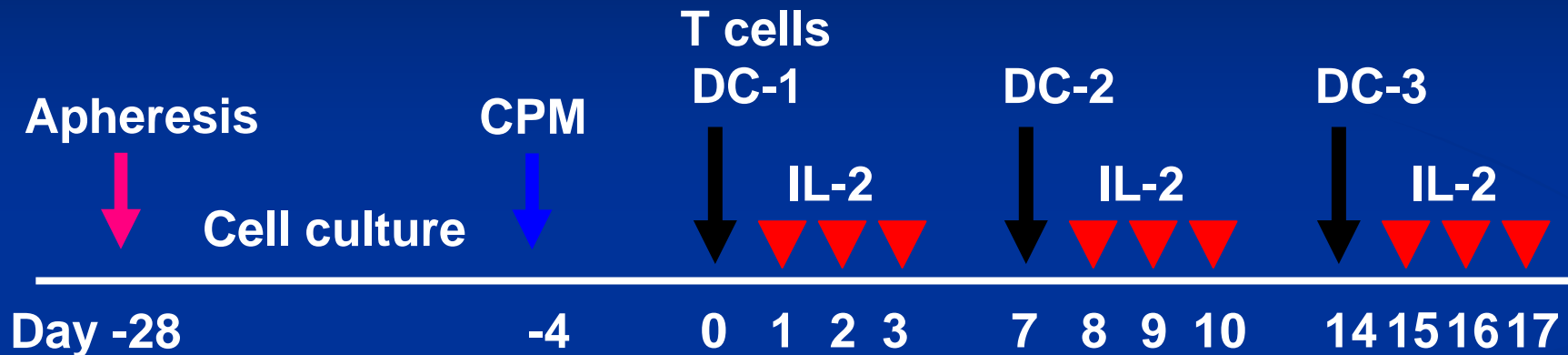
各種血漿サイトカインを測定 (IL-2, TNF α , IFN γ , IL-10, TGF- β , GM-CSF, VEGF, CCL22) 。

養子免疫細胞療法：研究計畫



Protocol for cell therapy

1. Schedule for cell transfer



2. Immunological monitoring

1 Evaluation of TAA-specific CD8+ T cell responses:

- 1) Cytokine or chemokine production by TAA-specific CD8+ Tcells (IFN- γ , IL-2, TNF α , CCL3).
- 2) Memory Tcells differentiation by expression of CD62L and CD45RA.

2 Evaluation of Treg :

CD4+ number, Treg (CD4+/ CD25+/ Foxp3+) in several points during vaccination.

問題点と方向性

1. 参加患者全身状態の不安定性：
適応患者生命予後予測の困難さ
2. 現評価基準の不適合性：
サロゲートマーカー、長期生存期間などを重視
3. 固形腫瘍における単一療法の限界：
化学療法、放射線療法、分子標的薬剤等との併用
4. 巨大腫瘍、多発転移症例に対する方針の再考：
減腫瘍療法との併用、術後アジュバント等、
評価可能病変なしでの実施

謝辞

九州大学病院

第一外科	田中雅夫
第二外科	前原喜彦
泌尿器科	内藤誠二
呼吸器科	中西洋一
産婦人科	和気徳夫

東京大学医科学研究所
ヒトゲノム解析センター

古川洋一
醍醐弥太郎