

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10153

研究課題名(和文) ステージIII大腸癌の再発予防におけるペプチドワクチン療法の優勢性に関する研究

研究課題名(英文) Clinical trial of peptide vaccination with oral chemotherapy following curative resection for stage III colorectal cancer

研究代表者

川村 純一郎 (KAWAMURA, Junichiro)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：90422948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Stage III大腸癌根治術患者に対する経口抗がん剤(UFT/LV)併用ペプチドワクチン療法の臨床的有効性、安全性を検証する第2相臨床研究を行った。主要評価項目である無再発生存期間(RFS)は、HLA-A\*24陽性・陰性群で有意差を認めなかったが、細胞障害性T細胞(CTL)反応陽性群で有意に予後良好との結果を得た。ペプチドワクチン投与後のCTL反応は、治療効果を予測する良い指標になりうる

研究成果の概要(英文)：We conducted a phase II clinical trial involving patients with stage III CRC. All enrolled patients whose human leukocyte antigen (HLA)-A status was double-blinded were administered the same regime of a peptide vaccine and UFT/LV chemotherapy. The primary objective of the study was the comparison of relapse-free survival (RFS) in patients with HLA-A\*2402 versus those without HLA-A\*2402. A total of 46 patients were enrolled in the study. Three-year RFS was not significantly different between HLA-A\*2402 matched and unmatched groups. Three-year RFS was significantly better in patients with positive CTL responses in the HLA-A\*2402 matched group compared with those without. In conclusion, vaccination-induced immune responses combined with UFT/LV are positively associated with survival benefit in patients with HLA-A\* 2402-positive stage III CRC.

研究分野：消化器外科

キーワード：大腸癌 ペプチドワクチン 術後補助療法 CTL反応 細胞障害性T細胞

## 1. 研究開始当初の背景

### **研究の学術的背景**

本邦における大腸癌の罹患数は年間 85,000 人(死亡 36,000 人/年)を上回り、年々増加している<sup>1)</sup>。そのうち約 30%がステージ III 大腸癌と考えられており、年間約 25,500 人であると推定される。ステージ III 大腸癌の多くは根治手術可能であるが、根治術後であっても、ステージ IIIa で 24.1%、ステージ IIIb で 40.8%と高い再発率を示す。術後補助療法として、国際的に臨床的有用性が証明されているものは 5-FU+Leucovorin(FL)であり、本邦では FL と同等の有用性を示した UFT/UZEL が汎用されている<sup>2)</sup>。近年では、FL に Oxaliplatin を上乗せした FOLFOX 療法がステージ III 大腸癌における術後再発を有意に減少させることが欧米において示されているが、神経毒性などの特有の有害事象を来すことが明らかになっているのに加え、本邦における Oxaliplatin 上乗せ効果は未だ証明されていない。以上より、大腸癌根治術施行後の再発を抑制する新たな治療法、特に有害事象の軽度かつ有効な治療法の開発が強く求められている。

RNF43 および TOMM34 の 2 つの分子は大腸癌に高発現し、大腸癌の増殖に関与する新規分子である。そして日本人にもっとも頻度が高い (60%)HLA-A24 に結合能を持つ RNF43 および TOMM34 のペプチドを同定し、健康人末梢血 CD8 陽性 T 細胞を刺激したところ、ペプチドをパルスした標的細胞に強力な細胞障害活性を有する細胞障害性 T 細胞(CTL)を誘導することが証明された。さらにこれらより CTL クローンを樹立し、RNF43 あるいは TOMM34 を内因性に発現しかつ HLA-A24 を有する大腸癌細胞株に対して特異的認識活性を有することが示された<sup>3)</sup>。こうして、これらの RNF43 あるいは TOMM34 由来のペプチドは RNF43 あるいは TOMM34 を特異的に認識・傷害する CTL を誘導するがんワクチン療法に応用できる

エピトープペプチドであることが判明した。そこで、これら 2 種の癌抗原ペプチドを用い、標準治療抵抗性の進行再発大腸癌に対して、経口抗がん剤である UFT/UZEL との併用による治療を試みた結果、良好な治療成績を得る事ができた<sup>4,5)</sup>。ただ、ペプチドワクチンで誘導された CTL が効果を発揮するには本来、対象となる担癌量が少ないことが望ましく、その見地からは本療法は再発防止においてより良好な結果が得られると考えた。そこで、ステージ III 大腸癌術後療法の標準療法 (UFT/UZEL) との併用による第 I 相臨床試験を行った結果、安全性が確認され、抗腫瘍効果についても大いに期待される結果が得られた。

## 2. 研究の目的

本臨床研究は、大腸癌術後患者(ステージ III 大腸癌根治術後患者)に対して、UFT/UZEL と新規腫瘍抗原である RNF43 および TOMM34 由来の HLA-A24 拘束性エピトープペプチドを皮下投与する術後補助療法の臨床的有効性を解析し、大腸癌の術後再発率の抑制を期待する第 II 相臨床研究である。主要目的は、HLA-A24 陽性・陰性両群における臨床的有効性 (3 年無再発率)、副次的目的は安全性、実行可能性、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象、を確認する。さらに免疫モニタリング、バイオマーカー検索の見地から、HLA-A24 陽性・陰性両群における CTL 反応を検討する。

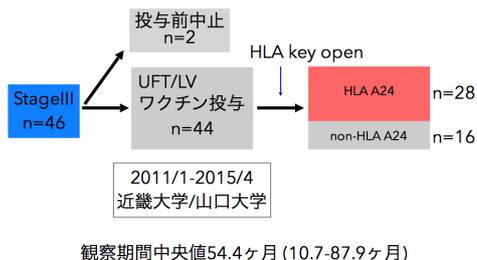
## 3. 研究の方法

病理診断を含め最終診断がステージ III 大腸癌で根治手術を施行された大腸癌患者で、UFT/UZEL 投与可能な全身状態の患者を対象とした。ペプチドワクチン+UFT/UZEL を 6 コース (ワクチン週 1 回、計 30 回と UFT/UZEL は 4 週投薬 1 週休薬、6 コース) を実施した後追跡を行い、術後 3 年無再発生存率を primary endpoint とした。全臨床試験終了後に HLA DNA type を key open し、評価項目に

つき HLA-A24 陽性群と陰性群で、比較検討した。また、HLA-A24 陽性・陰性両群における CTL 反応を治療開始前、2 コース後の 2 点で測定し、CTL 反応と予後との関連を検討した。

#### 4. 研究成果

##### 試験の概要



Department of Surgery, Kindai University

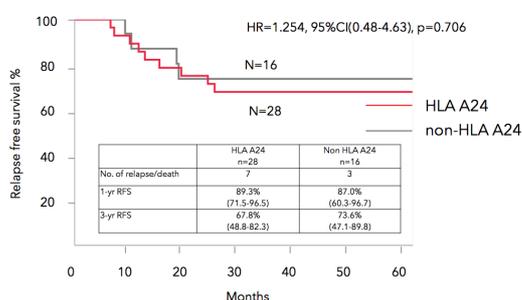
46 例が症例登録され、44 例に加療を実施。HLA-A24 陽性群 28 例、陰性群 16 例。両群間の背景因子（年齢、性別、投与回数、原発部位）に差を認めず、陽性群/陰性群における RFS/OS に有意差を認めなかった。

##### 患者背景

	Total n=44	HLA A24 n=28	non-HLA A24 n=16	p
年齢, (range)	64 (37-80)	63 (37-76)	64 (47-80)	n.s.
性別				
男	20 (45%)	14 (50%)	6 (37%)	n.s.
女	24 (55%)	14 (50%)	10 (63%)	
投与回数	30 (21-30)	30 (21-30)	30 (30-30)	n.s.
原発部位				
結腸	25 (57%)	17 (61%)	7 (43%)	n.s.
直腸	19 (43%)	11 (39%)	9 (57%)	
腫瘍局在				
右	9 (20%)	7 (25%)	5 (31%)	n.s.
左	26 (60%)	21 (75%)	10 (69%)	
Stage				
IIIA	28 (64%)	15 (54%)	13 (81%)	n.s.
IIIB	16 (36%)	13 (46%)	3 (19%)	

Department of Surgery, Kindai University

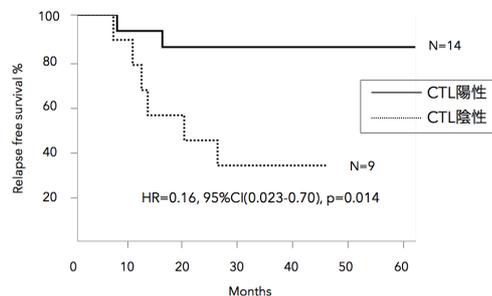
##### 無再発生存率



Department of Surgery, Kindai University

CTL 反応評価可能な 35 例で、HLA-A24 陽性群 24 例・陰性群 11 例であった。

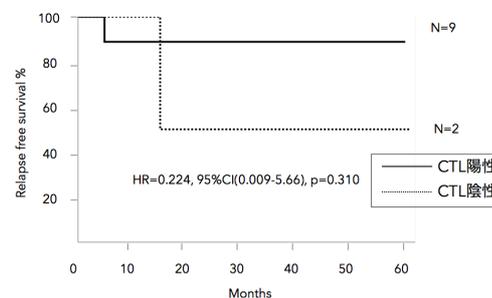
##### CTL 2 コース後 (HLA A24)



Department of Surgery, Kindai University

HLA-A24 陽性群では、2 コース終了後 CTL 反応陽性が 14 例、陰性が 9 例で、CTL 陽性群/陰性群における 3yrRFS は 85.7%/33.3% [HR=0.16, 95%CI (0.034-0.58), p=0.0050] で CTL 反応陽性群が陰性群に比べて有意に予後良好であった。

##### CTL 2 コース後 (non-HLA A24)



Department of Surgery, Kindai University

また、HLA-A24 陰性群では、2 コース終了後 CTL 反応陽性が 10 例、陰性が 2 例で、CTL 陽性群における 3yrRFS は 90%であった。

ペプチドワクチン投与後の CTL 反応は、治療効果を予測する良い指標になりうる。HLA-A24 陰性群においても CTL 反応が陽性の症例は良好な治療効果を示し、ペプチドの交差反応性の影響が考えられた。

##### 参考文献

- 1) 厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班(1975-1999年)
- 2) Lembersky BC : Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol. 24: 2059-64, 2006.

- 3) Uchida N, et al. Ring finger protein (RNF) 43 as a New Target for Cancer Immunotherapy. Clinical Cancer Res. 10: 8577-8586, 2004.
- 4) Okuno K, et al.: Phase I clinical trial of a novel peptide vaccine in combination with UFT/LV for metastatic colorectal cancer. Exp Ther Med 2: 73-79, 2011.
- 5) Okuno K, et al.: Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer. Anticancer Res 34: 3045-3052, 2014.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2件)

1. Kawamura J, Sugiura F, Sukegawa Y, Yoshioka Y, Hida JI, Hazama S, Okuno K. Multicenter, phase II clinical trial of peptide vaccination with oral chemotherapy following curative resection for stage III colorectal cancer. Oncol Lett. 査読有, 15, 4241-47, 2018  
doi: 10.3892/ol.2018.7905
2. Kawamura J, Sugiura F, Sukegawa Y, Yoshioka Y, Hida JI, Hazama S, Okuno K. Cytotoxic T lymphocyte response to peptide vaccination predicts survival in stage III colorectal cancer. Cancer Sci. 査読有, Epub ahead of print, 2018  
doi: 10.1111/cas.13547.

[学会発表](計 3件)

1. 川村純一郎, 杉浦史哲, 助川寧, 吉岡康多, 肥田仁一, 碓彰一, 奥野清隆 StageIII

大腸癌に対する術後補助ペプチドワクチン療法における細胞障害性T細胞(CVTL)反応の臨床的意義 第39回癌免疫外科研究会 2018

2. 川村純一郎, 杉浦史哲, 助川寧, 吉岡康多, 肥田仁一, 碓彰一, 奥野清隆 StageIII 大腸癌根治術後患者に対する UFT/LV 併用ペプチドワクチン療法の臨床的有効性と安全性の検討-多施設共同第2相臨床試験- 第38回癌免疫外科研究会 2017
3. 川村純一郎, 杉浦史哲, 助川寧, 吉岡康多, 肥田仁一, 碓彰一, 奥野清隆 StageIII 大腸癌根治術後患者に対する UFT/LV 併用ペプチドワクチン療法-多施設共同第2相臨床試験- 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2017

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

川村 純一郎 (KAWAMURA, Junichiro)  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号: 90422948

##### (2)研究分担者

杉浦 史哲 (SUGIUA, Fumiaki)  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号: 10580631

奥野 清隆 (OKUNO, Kiyotaka)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号: 30169239