

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10614

研究課題名(和文) 標準治療抵抗性尿路上皮がん患者に対するペプチドワクチン療法のバイオマーカー検索

研究課題名(英文) Biomarkers of personalized peptide vaccination for metastatic upper tract urothelial carcinoma

研究代表者

末金 茂高 (Suekane, Shigetaka)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：40235833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤治療抵抗性の転移性上部尿路上皮がん患者48例を対象に解析した。個別化がんペプチドワクチン(Personalized peptide vaccination: PPV)単独群は20例で、PPVと抗がん剤併用群は28例であった。全症例の生存期間中央値(Median overall survival time: MST)は7.3か月で、PPVと抗がん剤併用群のMSTは13.0か月であり、PPV単独群のMSTは4.5か月であった($p=0.080$)。PPVにおけるペプチド特異CTL誘導のバイオマーカーは、B-cell activating factor(BAFF)とハプトグロビンであった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to address the applicability of personalized peptide vaccination (PPV) to patients with metastatic upper tract urothelial cancer (mUTUC) who failed platinum-based chemotherapy. This study demonstrated that PPV induced substantial peptide-specific cytotoxic T lymphocyte responses without severe adverse events and has the potential to prolong survival for patients receiving PPV and salvage chemotherapy. Results of this study also suggest that the B cell activating factor (BAFF) level in pre-vaccination plasma might be potentially useful for selecting patients with mUTUC, who would benefit from PPV treatment as the precision medicine manner. The results suggest that PPV might be an important treatment option for patients with mUTUC after failure of platinum-based regimens.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：がんペプチドワクチン 尿路上皮がん バイオマーカー サイトカイン 生存率

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

近年、新規がん免疫治療薬開発が世界中で急展開を見せている。去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) に対して樹状細胞ワクチン (プロベンジ) の延命効果が検証され

(N.E.J.M. 2010, 363; 411-22)。2010年にプロベンジがCRPC患者に対する治療薬として世界に先駆けて米国FDAに承認された。さらに2011年には悪性黒色腫に対してT細胞チェックポイントブロック薬 (抗CTLA-4抗体) が承認され、2013年には抗CTLA-4抗体・抗PD-1抗体併用の優れた抗腫瘍効果が話題を集めている

(N.E.J.M. 2013, 369; 122-33)。一方、本邦を中心に研究されている非テラーメイド型のがんペプチドワクチン療法は、無作為比較試験での臨床効果の検証に成功していない。その中で、我々のCRPC患者用PPVは、CRPCに対する第 相無作為比較試験において臨床での有効性が確認され、現在、HLA-A24陽性ドセタキセル抵抗性のCRPC患者を対象とした企業による第 相試験 (二重盲検無作為比較試験) が本邦で進行中である。

そこで我々は、標準治療抵抗性尿路上皮癌がん患者へもPPVが臨床応用できないか、尿路上皮癌がん患者の末梢血中でペプチド特異的な免疫反応が誘導されることを証明し

(Komohara Y et al. Int J Oncol. 2006, 29: 1555-60.) PPVを施行したシスプラチン含有化学療法抵抗性の進行性膀胱がんに対してプラセボ群を対象とした前向き無作為比較試験にてPPVの有効性を確認した (UMIN3157, ASCO2014, Abstract ID: 130158)。そして、標準治療抵抗性尿路上皮癌患者に対してPPVの第 相臨床試験を実施中である。これらの背景に基づき、PPV投与中の免疫抑制細胞の減少ならびに免疫効果増強を目的としてペプチド特異抗体を測定し、PPVにおける分子基盤的研究を行い、標準治療抵抗性尿路上皮がん患者に対するPPVの新規治療戦略を確立する研究を申請するに至った。

2. 研究の目的

研究目的は標準治療抵抗性尿路上皮がんに対するペプチドワクチン療法の新規治療戦略の確立である。尿路上皮がんは、手術、抗がん剤、放射線療法などの標準治療が抵抗性になると極めて予後不良である。現在、プラチナ系抗がん剤治療抵抗性後の有効な治療法はなく、新規治療法の開発が求められている。申請者らのグループは、以前より MHCクラス 拘束性ペプチドワクチン開発に着手し、HLA-A24、-A2、-A3supertype、-A26 拘束性ペプチド 31 種類を用い、最大 4 種類を

投与するテラーメイドペプチドワクチン (PPV) の臨床試験を去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) 患者で行い、その安全性及び有用性について報告してきた。これまでの研究結果から、標準治療抵抗性尿路上皮がん患者に対してもPPVによる新規治療戦略を確立し、更にはバイオマーカーの検索し実用化を促進する。

3. 研究の方法

1) PPVの安全性の確認

試験デザインはワクチン投与によるペプチド特異抗体の変動を検討する単群からなる第 相臨床試験を完遂する。臨床試験の評価指標 (エンドポイント) はプライマリー・エンドポイントとして、ワクチン開始前及び6回終了時のペプチド特異抗体の変動である。また、セカンダリー・エンドポイントは、ペプチド特異抗体変動と全生存期間との相関解析及び試験開始からワクチン最終投与時までの有害事象を評価する。有害事象は、CTCAE v4.0 (JCOG版) で評価する。

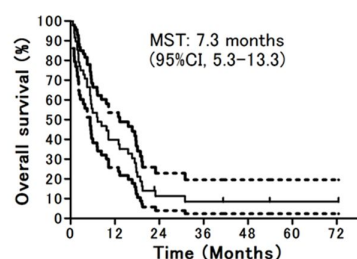
2) PPVのバイオマーカーの検索

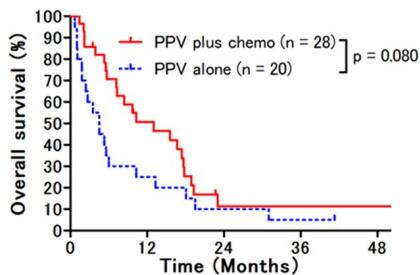
標準治療抵抗性尿路上皮がん患者に対するPPVにおける第 II 相臨床試験 (UMIN1854) を実施しバイオマーカーを検索し、予後予測因子を明らかにする。

4. 研究成果

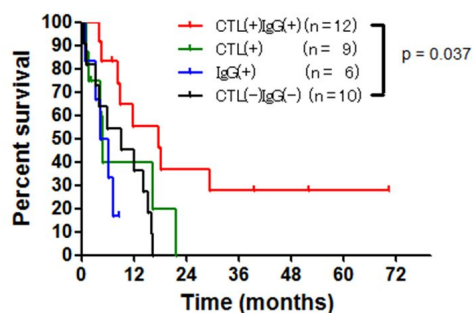
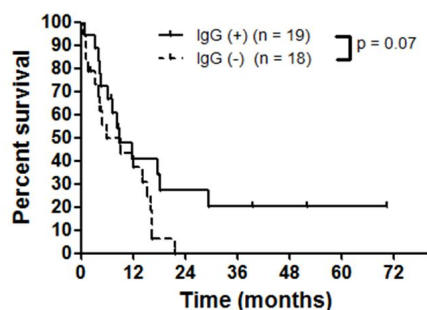
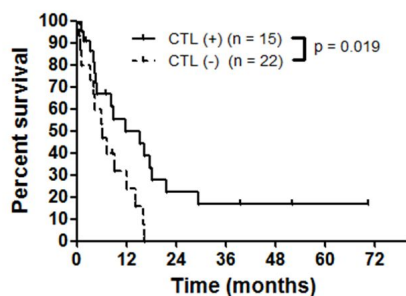
プラチナ系抗がん剤治療抵抗性の転移性上部尿路上皮がん患者 (metastatic upper tract urothelial carcinoma: mUTUC) 48 例を対象に詳細に解析した。PPV 単独群は 20 例で、PPV と抗がん剤併用群は 28 例であった。年齢はそれぞれ中央値で 66.5 (40-82)、63 (32-79) 歳で、男女数は 13 例、23 例と 7 例、5 例であった。PPV 投与中に生命に危険を及ぼすような重篤な有害事象は認めず、PPVの安全性を確認した。

全例がプラチナ系抗がん剤治療を施行され治療抵抗性の有転移症例である。全症例の生存期間中央値 (MST) は、7.3 か月 (95%CI, 5.3-13.3) で、PPV と抗がん剤併用群の MST は 13.0 か月 (95%CI, 5.7-17.5) であり、PPV 単独群の MST は 4.5 か月 (95%CI, 1.7-10.1)





PPV1 クール目の6回投与と完遂できた37症例において、ペプチド特異 CTL 誘導された患者は、誘導されない患者より有意に生存期間の延長を認めた (HR, 0.37; 95%CI, 0.16-0.85, $p=0.019$)。



PPV におけるペプチド特異 CTL 誘導のバイオマーカーは、B-cell activating factor (BAFF) (OR, 0.088; 95%CI, 0.013-0.612; $p=0.014$) とハプトグロビン (OR, 15.513; 95%CI, 1.455-165.363, $p=0.023$) であった。

今後、抗がん剤治療抵抗性の尿路上皮がん患者に対して、PPV とサルベージ抗がん剤併用複合療法が新規治療法となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Shigetaka Suekane, Kousuke Ueda, Kiyooki

Nishihara, Tetsuro Sasada, Takuto

Yamashita, Noriko Koga, Shigeru Yutani,

Shigeki Shichijo, Kyogo Itoh, Tsukasa

Igawa, Masanori Noguchi: Personalized

peptide vaccination as second-line

treatment for metastatic upper tract

urothelial carcinoma. Cancer Sci 108

(2017) 2430-2437

doi: 10.1111/cas.13404 (査読有り)

[学会発表](計5件)

末金茂高、尿路上皮がん患者に対する次世代個別化がんペプチドワクチン療法開発の展望、第106回日本泌尿器科学会総会、2018年

末金茂高、転移性上部尿路上皮がん患者に対するペプチド特異 CTL 誘導のバイオマーカー、第55回日本癌治療学会総会、2017年

末金茂高、Phase 2 study of personalized peptide vaccination for metastatic upper tract urinary tract urothelial cancer patients refractory to the standard chemotherapy、米国泌尿器科学会 2017、2017年

末金茂高、転移性上部尿路上皮がん患者に対するがんペプチドワクチン療法のバイオマーカー、第105回日本泌尿器科学会総会、2017年

末金茂高、個別化がんペプチドワクチン療法、第105回日本泌尿器科学会総会、2017年

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

久留米大学がんワクチンセンター、研究成果

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/cvc/activity.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

末金 茂高 (SUEKANE, Shigetaka)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：40235833

(2) 研究分担者

野口 正典 (NOGUCHI, Masanori)

久留米大学・付置研究所・教授

研究者番号：10140691

伊東 恭悟 (ITOH, Kyogo)

久留米大学・付置研究所・教授

研究者番号：50125499

(3) 連携研究者

守屋 普久子 (MORIYA, Fukuko)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：80449917

(4) 研究協力者

山田 里子 (YAMADA, Satoko)