

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 ～ 2009

課題番号：17016074

研究課題名（和文）がん治療ペプチドワクチンの基礎的研究

研究課題名（英文）Basic research of peptide vaccine as therapeutic cancer vaccine

研究代表者 伊東 恭悟 (ITO KYOGO)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：50125499

研究成果の概要（和文）：がん拒絶抗原遺伝子を多数同定しHLAの異なる宿主によって認識されるペプチド抗原分子構造解明に大きく貢献したといえる。具体的には本邦の98%以上、世界でも70%以上のがん患者に使用可能な複数のペプチドワクチン分子が同定できた。更に上記ペプチドはヘルパーT細胞の補助のもと抗体誘導能を有することを明らかにし、かつ抗体反応性に高いペプチドを個々人に適したワクチンとして投与可能なテラーメイド型ペプチドワクチンの分子基盤を世界で最初に構築できた。実際に橋渡し研究にてテラーメイドペプチドワクチンががん治療ワクチンとして推奨できる科学的根拠を無作為化比較試験にて世界で最初に示すことができた。

研究成果の概要（英文）：

We identified relatively large numbers of peptide antigens from human tumor associated antigens that were recognized by HLA-class IA-restricted cytotoxic T lymphocytes. These peptide antigens could bind to different types of HLA-class IA molecules, including HLA-A2 (0201, 0206, and 0207), A3, A1101, A2402, A26, A3101, and A3303. At least one of these HLA molecules were expressed in the vast majority of Japanese (>98%) and Asians (>90%), and the other ethnics (>70%). Therefore, these identified peptides could be applicable for peptide-based cancer immunotherapy to cancer in the world. We also found that IgG specific to these peptides were detectable in plasma of cancer patients, suggesting the reactivity of these peptides to T helper cells. These results allowed us a pre-vaccination measurement of peptide-specific IgG highly reactive to peptides, and administration of only reactive peptides to cancer patients (personalized peptide vaccination). Indeed, we recently reported these personalized peptide vaccination provided favorite clinical responses to cancer patients through a randomized clinical trial. Collectively, we could provide scientific basis of peptide vaccine as therapeutic cancer vaccine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	14,300,000	0	14,300,000
2006年度	14,300,000	0	14,300,000
2007年度	14,300,000	0	14,300,000
2008年度	14,300,000	0	14,300,000
2009年度	14,300,000	0	14,300,000
総計	71,500,000	0	71,500,000

研究分野：医歯薬学

分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：①抗原ペプチド、②がん治療ペプチドワクチン、③キラーT細胞、④ペプチド抗体、⑤バイオマーカー

#### 1. 研究開始当初の背景

本研究によりがん拒絶抗原遺伝子が同定され宿主によって認識されるペプチド抗原分子構造が解明されることは、宿主によるがん細胞認識の分子機構解明に大きく貢献するものと考えられた。さらに本研究で開発されたがんワクチンが臨床応用された場合、世界レベルで上皮性がん特異免疫療法として活用されるものと考えられた。更にペプチドワクチン予後予測のバイオマーカーが開発されることががんワクチン実用化に大きく貢献するものと考えられた。私どもはペプチドワクチン投与患者予後とペプチドに対するIgG抗体産生レベルが相関することを世界で初めて発見したので、同現象の研究、とりわけヘルパーT細胞にいるペプチド抗原認識、更にはペプチド抗体の役割解明は、がん免疫研究の分野に新しい方向性を賦与するものと予想された。

#### 2. 研究の目的

本研究では上皮癌症例に対する能動的な特異免疫療法としてのがん治療ペプチドワクチン開発の基盤的研究を実施する。これまではHLA-A2及びA24アレル分野で実施してきたが今後はそれらとともにHLA-A3スーパータイプ分野にも研究拡大する。また同定したペプチドがHLA拘束性の壁をこえて他のHLA型患者からのCTL誘導能の有無について検討する。さらに同定したペプチドを用いての、橋渡し臨床試験に付随する基礎研究を実施して、真に患者に対して臨床応用可能なペプチドワクチン開発のための研究を充実させる。またバイオマーカー開発研究を実施する。

#### 3. 研究の方法

(1) HLA-A2, -A24, -A3ファミリー拘束性のCTLにより認識されるがん関連抗原とそれにコードされるペプチド分子を網羅的に同定し、ペプチドワクチンの基盤的研究を充実させる。(2) 上記がん関連抗原ペプチドに対する抗体産生の細胞レベル及び分子レベルの研究、とりわけヘルパーT細胞の関与、更にはペプチド抗体のがん細胞排除における役割を解明する。(3) テーラーメイドペプチドワクチン橋渡し臨床試験での投与前後のサンプルを用いて免疫増強能の強いペプチドを決定する。

#### 4. 研究成果

(1) がん拒絶抗原遺伝子を多数同定しHLAの異なる宿主によって認識されるペプチド抗原分子構造解明に貢献した。(2) 本邦の98%以上、世界でも70%以上のがん患者に使用可能な複数のペプチドワクチン分子が同定できた。(3) 同定したペプチドはヘルパーT細胞の補助のもとに抗体誘導能を有することを明らかにし、かつ抗体反応性に高いペプチドを個々人に適したワクチンとして投与可能なテーラーメイド型ペプチドワクチンの分子基盤を世界で最初に構築できた。(4) 実際にテーラーメイドペプチドワクチンががん治療ワクチンとして推奨できる科学的根拠を無作為比較試験にて世界で最初に示すことができた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

(英文査読誌に発表された論文61報中主な12報を記載)

1. Noguchi M, Kakuma T, Uemura H, Nasu Y, Kumon H, Hirao Y, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K: A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Immunol. Immunotherapy* 2010 in press

2. Hattori T, Mine T, Komatsu N, Yamada A, Itoh K, Shiozaki H, Okuno K: Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with UFT and UZEL for metastatic colorectal carcinoma patients. *Cancer Immunol. Immunotherapy*. 58:1843-52, 2009.

3. Naito M, Komohara Y, Ishihara Y, Noguchi M, Yamashita Y, Shirakusa T, Yamada A, Itoh K, Harada M: Identification of Lck-derived peptides applicable to anti-cancer vaccine for patients with human leukocyte antigen-A3 supertype alleles. *British J Cancer* 97, 1648-1654, 2007.

4. Matsueda S, Takedatsu H, Sasada T, Azuma

K, Ishihara Y, Komohara Y, Noguchi M, Shichijo S, Itoh K, Harada M: New peptide vaccine candidates for epithelial cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *J Immunother* 30, 274-81, 2007.

5. Uemura H, Fujimoto K, Tanaka M, Yoshikawa M, Hirao Y, Uejima S, Yoshikawa K, Itoh K.: A phase I trial of vaccination of CA9-derived peptides for HLA-A24-positive patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 12:1768-75, 2006.

6. Ono T, Harada M, Yamada A, Tanaka M, Takao Y, Tanaka Y, Mine T, Sakamoto K, Nakashima T, Itoh K.: Anti-tumor effects of systemic and local immunization with a cytotoxic T lymphocyte-directed peptide in combination with a local injection of OK-432. *Clin Cancer Res*. 12:1325-32, 2006.

7. Yamada A, Yano H, Takao Y, Ono T, Matsumoto T, Itoh K.: Nonmutated self-antigen-derived cancer vaccine peptides elicit an IgE-independent but mast cell-dependent immediate-type skin reaction without systemic anaphylaxis. *J Immunol*. 176: 857-63, 2006.

8. Takedatsu H, Yoshimoto K, Okamura T, Miyazaki H, Kuwaki T, Sata M, Itoh K.: Determination of thrombopoietin-derived peptides recognized by both cellular and humoral immunities in healthy donors and patients with thrombocytopenia. *Stem Cells*, 23: 975-82, 2005.

9. Matsueda S, Takedatsu H, Yao A, Tanaka M, Noguchi M, Itoh K.: Identification of peptide vaccine candidates for prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Clin Cancer Res.*, 11:6933-43. 2005.

10. Yajima N, Yamanaka R, Mine T, Tsuchiya N, Honma J, Sano M, Kuramoto T, Obata Y, Komatsu N, Arima Y, Yamada A, Shigemori M, Itoh K, Tanaka R.: Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 11:5900-11, 2005.

11. Noguchi M, Itoh K, Yao A, Mine T, Yamada A, Obata Y, Furuta M, Harada M, Siekane S, Matsuoka K.: Immunological evaluation of individualized peptide vaccination with a low dose of estramustine for HLA-A24+ HRPC patients. *Prostate*. 63: 1-12, 2005.

12. Harada M, Matsueda S, Yao A, Noguchi M, Itoh K.: Vaccination of cytotoxic T lymphocyte-directed peptides elicited and spread humoral and Th1-type immune responses to prostate-specific antigen protein in a prostate cancer patient. *J Immunother*. 28: 368-75, 2005.

[学会発表] (計 6 件)

1. 伊東恭悟, 野口正典, 山田亮, 七條茂樹, 由谷茂, 小松誠和, 山中龍也, 柳本泰明, 松本和将: がんペプチドワクチン: 迅速な実用化へ向けて. 第22回日本バイオセラピー学会. 平成21年11月26日-27日. 大阪
2. 伊東恭悟, 小松誠和, 野口正典: 細胞を用いたがんワクチンの課題と展望. 第68回日本癌学会学術総会. 平成21年10月1日-3日. 横浜
3. Yamada Akira, Itoh Kyogo: テーラーメイドがんペプチドワクチンの免疫および臨床効果. (Immunological and clinical effects of personalized peptide vaccine for advanced cancer). 第38回日本免疫学会総会・学術集会平成20年12月1日-3日. 京都
4. 寺崎瑞彦, 野口正典, 伊東恭悟, 内藤誠二, 植村天受, 赤座英之, 渋井壯一郎, 藤巻高光, 青木友和, 峯田寿裕, 梶原浩司: HLA-24A 陽性進行癌を対象としたテーラーメイド型ペプチドワクチン療法の第I相試験および継続投与試験. 第46回日本癌治療学会総会. 平成20年10月30-11月1日. 名古屋
5. 峯 孝志, 野口正典, 藤堂 省, 柳本泰明, 植村天受, 山中龍也, 嘉村敏治, 岡 正朗, 奥野清隆, 松本和将, 山田亮, 伊東恭悟: Survival benefit of personalized peptide vaccine for advanced cancer patients: Up date of enrolled 475 cases. (テーラーメイド癌ペプチドワクチン臨床試験の生存解析: 475 症例でのアップデート). 第67回日本癌学会学術総会. 平成20年10月28日-30日. 名古屋
6. 小松誠和, Elnisr Rashed Mohamed, 内藤雅康, 寺崎康展, Niu Yamei, 七條茂樹, 伊東恭悟, 野口正典: Capability of SART3-109 peptide to induce cytotoxic T-Lymphocytes from prostate cancer patients with HLA-A11, -A31, or -A33 alleles. 第12回基盤的癌免疫研究会総

会.平成20年7月2-3日.埼玉

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計30件)

1.名称:癌患者に対する免疫療法の治療効果  
および/または免疫療法後の予測方法、なら  
びに該方法に用いる遺伝子セットおよびキ  
ット

発明者:伊東恭悟、野口正典、山田亮、七條  
茂樹、小松誠和

権利者:久留米大学

種類:日本特許

番号:特願2009-230279

出願年月日:平成21年10月2日

国内外の別:国内

2.名称:C型肝炎ウイルスによる肝癌の発症  
および再発予防ワクチン

発明者:伊東 恭悟、佐田 通夫、山田 亮、  
由谷 茂

権利者:久留米大学

種類:日本特許

番号:特願2008-276163

出願年月日:平成20年10月27日

国内外の別:国内

3.名称:CTL誘導剤組成物

発明者:伊東恭悟、山田亮、七條茂樹

権利者:久留米大学

種類:PCT国際

番号:PCT/JP2008/066589

出願年月日:平成20年9月12日

国内外の別:国外

4.名称:HLA-A3スーパータイプアレル陽性  
癌患者に対する癌ワクチン療法に有用なLCK  
由来ペプチド

発明者:伊東恭悟、野口正典

権利者:久留米大学

種類:PCR国際

番号:PCT/JP2008/064317

出願年月日:平成20年8月8日

国内外の別:国外

5.名称:HLA-A24またはHLA-A2分子結合性  
EphB6変異体由来ペプチド

発明者:伊東恭悟、山中龍也、山田亮、七條  
茂樹

権利者:久留米大学

種類:PCT国際

番号:PCT/JP2008/064318

出願年月日:平成20年8月8日

国内外の別:国外

6.名称:複数タイプのHLAに結合性のペプチ  
ドからなるがんワクチン製剤

発明者:伊東恭悟、七條茂樹、山田 亮

権利者:久留米大学

種類:日本特許

番号:特願2007-241161

出願年月日:平成19年9月18日

国内外の別:国内

7.名称:HLA-A24またはHLA-A2分子結合性  
EphB6変異体由来ペプチド

発明者:山田 亮、伊東恭悟、七條茂樹、  
山中龍也

権利者:久留米大学

種類:日本特許

番号:特願2007-217888

出願年月日:平成19年8月24日

国内外の別:国内

8.名称:HLA-A3スーパータイプアレル陽性  
癌患者に対する癌ワクチン療法に有用なLck  
由来ペプチド

発明者:伊東恭悟、野口正典、原田 守

権利者:久留米大学

種類:日本特許

番号:特願2007-212179

出願年月日:平成19年8月16日

国内外の別:国内

9.名称:HLA-A24分子結合性KIF由来ペプチ  
ド

発明者:伊東恭悟、原田 守、山中龍也

権利者:久留米大学

種類:PCT国際

番号:PCT/JP2007/065273

出願年月日:平成19年8月3日

国内外の別:国外

10.名称:HLA-A3スーパータイプアレル陽性  
前立腺癌患者に対する癌ワクチン療法に有  
用なSART3由来ペプチド

発明者:伊東恭悟、原田 守

権利者:久留米大学

種類:PCT国際

番号:PCT/JP2007/063838

出願年月日:平成19年7月11日

国内外の別:国外

11.名称:C型肝炎ウイルス2a由来HLA-A2  
拘束性抗原ペプチド

発明者:伊東 恭悟、佐田 通夫、山田 亮

権利者:久留米大学

種類:PCT国際

番号:PCT/JP2007/050966

出願年月日:平成19年1月23日

国内外の別:国外

12. 名称：C型肝炎ウイルス由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，佐田 通夫，山田 亮，  
由谷 茂  
権利者：(株)グリーンペプチド  
種類：PCT 国際  
番号：PCT/JP2007/050967  
出願年月日：平成 19 年 1 月 23 日  
国内外の別：国外

13. 名称：スギ花粉症の診断方法  
発明者：伊東 恭悟，原田 守，小松 誠和、  
ほか 1 名  
権利者：(株)クリーンペプチド  
種類：日本特許  
番号：特願 2006-288853  
出願年月日：平成 18 年 10 月 24 日  
国内外の別：国内

14. 名称：医用診断処理装置  
発明者：伊東 恭悟，七條 茂樹，室谷 健  
太，小松 誠和，柳川 堯  
権利者：久留米大学  
種類：PCT 国際  
番号：PCT/JP2006/317125  
出願年月日：平成 18 年 8 月 30 日  
国内外の別：国外

15. 名称：医用診断処理装置  
発明者：伊東 恭悟，七條 茂樹，室谷 健  
太，小松 誠和，柳川 堯  
権利者：久留米大学  
種類：日本特許  
番号：特願 2007-533299  
出願年月日：平成 18 年 8 月 30 日  
国内外の別：国内

16. 名称：C型肝炎ウイルス由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，佐田 通夫，山田 亮，  
由谷 茂  
権利者：久留米大学  
種類：PCT 国際  
番号：PCT/JP2006/316979  
出願年月日：平成 18 年 8 月 29 日  
国内外の別：国外

17. 名称：C型肝炎ウイルス由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，佐田 通夫，山田 亮，  
由谷 茂  
権利者：  
種類：日本特許  
番号：特願 2006-220542  
出願年月日：平成 18 年 8 月 11 日  
国内外の別：国内

18. 名称：C型肝炎ウイルス由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，佐田 通夫，山田 亮，  
由谷 茂

権利者：久留米大学  
種類：PCT 国際  
番号：PCT/JP2006/315874  
出願年月日：平成 18 年 8 月 10 日  
国内外の別：国外

19. 名称：HLA-A24 分子結合性 KIF 由来ペプ  
チド  
発明者：伊東 恭悟，原田 守，山中 龍也  
権利者：久留米大学  
種類：日本特許  
番号：特願 2006-213398  
出願年月日：平成 18 年 8 月 4 日  
国内外の別：国内

20. 名称：HLA-A24 分子結合性扁平上皮癌抗  
原由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，原田 守  
権利者：久留米大学  
種類：PCT 外国移行 (欧州)  
番号：06781807.0  
出願年月日：平成 18 年 7 月 27 日  
国内外の別：国外

21. 名称：HLA-A24 分子結合性扁平上皮癌抗  
原由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，原田 守  
権利者：久留米大学  
種類：PCT 国際  
番号：PCT/JP2006/314896  
出願年月日：平成 18 年 7 月 27 日  
国内外の別：国外

22. 名称：HLA-A24 分子結合性扁平上皮癌抗  
原由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，原田 守，  
権利者：久留米大学  
種類：日本特許  
番号：特願 2007-529482  
出願年月日：平成 18 年 7 月 27 日  
国内外の別：国内

23. 名称：HLA-A24 分子結合性扁平上皮癌抗  
原由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟，原田 守  
権利者：久留米大学  
種類：PCT 外国移行 (米国)  
番号：11/990205  
出願年月日：平成 18 年 7 月 27 日  
国内外の別：国外

24. 名称：HLA-A24 分子結合性副甲状腺ホル  
モン関連蛋白由来ペプチドを含有する医薬  
組成物  
発明者：伊東 恭悟，原田 守  
権利者：久留米大学  
種類：PCT 国際

番号：PCT/JP2006/314412  
出願年月日：平成 18 年 7 月 20 日  
国内外の別：国外

25. 名称：HLA-A3 スーパータイプアレル陽性  
前立腺癌患者に対する癌ワクチン療法に有  
用な SART3 由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟, 原田 守  
権利者：久留米大学  
種類：日本特許  
番号：特願 2006-190276  
出願年月日：平成 18 年 7 月 11 日  
国内外の別：国内

26. 名称：HLA-A3 スーパータイプアレル分子  
陽性前立腺癌患者に対する癌ワクチン候補  
となる前立腺関連蛋白由来ペプチド  
発明者：伊東 恭悟, 原田 守, 野口 正典  
権利者：(株)グリーンペプタイド  
種類：PCT 国際  
番号：PCT/JP2006/312538  
出願年月日：平成 18 年 6 月 22 日  
国内外の別：国外

27. 名称：がん患者の予後予測方法  
発明者：伊東 恭悟, 七條 茂樹, 小松 誠  
和, 唐 宇飛, 野口 正典, ほか 2 名  
権利者：(株)グリーンペプタイド  
種類：日本特許  
番号：特願 2006-151504  
出願年月日：平成 18 年 5 月 31 日  
国内外の別：国内

28. 名称：Combination Therapy of Peptide  
Vaccination and Estramustine Treatment  
発明者：伊東 恭悟, 野口 正典  
権利者：久留米大学  
種類：米国特許  
番号：11/412874  
出願年月日：平成 18 年 4 月 28 日  
国内外の別：国外

29. 名称：C型肝炎ウイルス感染に関連する  
肝疾患の予後の予測  
発明者：伊東 恭悟, 佐田 通夫, 山田 亮,  
小松 誠和, 由谷 茂  
権利者：(株)グリーンペプタイド  
種類：PCT 国際  
番号：PCT/JP2006/308233  
出願年月日：平成 18 年 4 月 19 日  
国内外の別：国外

30. 名称：C型肝炎ウイルス感染に関連する  
肝疾患の予後の予測  
発明者：伊東 恭悟, 佐田 通夫, 山田 亮,  
小松 誠和, 由谷 茂  
権利者：(株)グリーンペプタイド

種類：台湾特許  
番号：95114055  
出願年月日：平成 18 年 4 月 19 日  
国内外の別：国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
伊東 恭悟 (ITO H KYOGO)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：50125499

(2) 研究分担者  
( 0 )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( 0 )

研究者番号：