

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591877
 研究課題名（和文）
 前立腺癌に対する汎 HLA 対応型ペプチドワクチン療法の基礎ならびに臨床研究
 研究課題名（英文）
 Basic and clinical research on pan-HLA peptide vaccination for prostate cancer
 研究代表者
 野口 正典 (NOGUCHI MASANORI)
 久留米大学・医学部・准教授
 研究者番号：10140691

研究成果の概要：

HLA-A3、-A11、-A31、-A33 分子全てに共通して結合能を有するペプチドとして SART3-109 を選択した。さらに SART3-109 の免疫原性を、ペプチド特異的で HLA 拘束性 の CTL 誘導能測定により解析し、HLA-A3 スーパータイプに結合能があることを確認した。これまでに同定した HLA-A3 スーパータイプペプチド 5 種類と、現在臨床試験にて使用中の HLA-A2 拘束性ペプチド 12 種類、及び HLA-A24 拘束性ペプチド 14 種類を用いて、再燃前立腺癌患者に対するテラーメイドペプチドワクチン（汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン）を実施し、その安全性、有用性を検討する第 1 相臨床試験を行い、安全性ならびに免疫応答を認め、PSA 低下症例も認めた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007	1,800,000	540,000	2,340,000
2008	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：癌、免疫学、バイオテクノロジー、ペプチドワクチン

1. 研究開始当初の背景

近年、このような癌特異免疫反応を誘導する分子基盤の研究分野においてこれまでは HLA-クラス I 抗原の中でも発現頻度の高い HLA-A2 および-A24 抗原上に提示されるペプチドを中心に、広範な研究がなされている。しかし、HLA-A2 および-A24 抗原を保有しない患者は国内では 40%、また世界的にも 40-50%が存在する。そこで当該プロジェクト

は、HLA-A3、-A11、-A31、-A33 は結合モチーフを一部共有しており A3 スーパータイプと総称されている科学的根拠に着目し、この HLA-A3 スーパータイプを含むペプチドワクチン開発(汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン)の基礎及び臨床研究を遂行する。当該課題を実施するのは、知る限りでは、我々が初めてと思われる。HLA-A3 スーパータイプは日本人の約 4 割にみられ、

HLA-A2、-A24 を合わせると国民のほぼ 100% をカバーする事が知られている。世界的にも同様であり、本研究成果により、従来からの HLA-A2 と-A24 陽性患者へのペプチドワクチン研究と相互補完的に作動して、HLA型が異なる場合においても、ペプチドワクチンが投与可能となり、世界での大多数の患者に対応できる真のペプチドワクチン開発への科学的根拠も提供する。

2. 研究の目的

HLA-A3 スーパータイプに拘束される特異免疫反応の分子基盤を解明し、さらに再燃前立腺癌に対する汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン療法を開発するのが本研究の目的である。具体的には以下の如く実施する。

1) HLA-A3 スーパータイプペプチドの新規同定。これまでに免疫学講座との共同研究により複数の HLA-A3 スーパータイプ陽性患者用のペプチド分子を同定してきたが、さらに新規分子の探索を実施する。

2) 新規同定した HLA-A3 スーパータイプペプチドと、これまでの HLA-A2 及び HLA-A24 拘束性ペプチドを用いて、再燃前立腺癌患者に対するテラーメイドペプチドワクチン（汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン）を実施して、その安全性、有用性を検討する臨床試験を行う。

3. 研究の方法

1) HLA-A 分子は HLA-A3、-A11、-A31、-A33 を用いる。遺伝子導入細胞株としては HLA-A3、-A11 発現各種細胞株（マウス class I 発現低下 RMA 腫瘍変異株 <RMA-S>）を新規に樹立する。その他の HLA-A31 と-A33 遺伝子導入 RMA-S は樹立済みであり、また HLA-A3、-A11、-A31、-A33 遺伝子導入ヒト細胞株も樹立済みである。ペプチド分子としてはデータベース検索にて各 HLA-A 分子結合能を有するものを検索して結合スコアの高い順に各 HLA-A 分子（4 種類）ごとに 5-10 個合成する（委託）。それらを、遺伝子導入の RMA-S 細胞にパルスし、その HLA 発現の安定性を FACS で解析し（FACS は現有）、各ペプチドの HLA-A 分子との結合性を検討する。その解析より、HLA-A3、-A11、-A31、-A33 分子全てに共通して結合能を有するペプチドを選択する。さらに（1）にて選択された（結合能を有する）各ペプチドのそれぞれの免疫原性を、ペプチド特異的で HLA 拘束性 の CTL 誘導能測定により解析する。この実験系からは、

精製ペプチド（90%以上）を用いる。それぞれの HLA スーパータイプにおける既知の免疫原性を有するペプチド（既に入手済み）をポジティブコントロールとし、それぞれのペプチドのそれぞれの HLA 分子における免疫原性を検討する。具体的には、ヒト細胞株（樹立済み）にペプチドをパルスしたものをターゲットとし、各ペプチドにより誘導された健常人末梢血由来 CTL のインターフェロンガンマ産生能を ELISA で測定する（ELISA reader は現有）。また、CIR 細胞や癌細胞に対する CTL 活性を、各種 HLA スーパータイプ発現癌細胞株を標的として ⁵¹Cr release 法にて検討する。また、ペプチド特異性については抑制試験にて、HLA-A 特異性については、抗体による抑制試験の実験系にて確認する。

2) これまでに同定した HLA-A3 スーパータイプペプチド 5 種類と、現在臨床試験にて使用中の HLA-A2 拘束性ペプチド 12 種類、及び HLA-A24 拘束性ペプチド 14 種類を用いて、再燃前立腺癌患者に対するテラーメイドペプチドワクチン（汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン）を実施して、その安全性、有用性を検討する第 1 相臨床試験を行う。用意するペプチドは合計で 31 種類である。同研究は久留米大学免疫学講座との共同研究として実施する。この場合対象は、再燃前立腺がん患者であり、HLA 型は、HLA-A2, A3, A11, A24, A31, 及び A33 のいずれかが陽性であることが条件になるが、本邦では 90%以上の症例が適応になると予想される。ペプチド選択は投与前の血液中のペプチド抗体量の高い順に 4 種類選択して、大腿部前面皮下に投与する。

4. 研究成果

HLA-A3、-A11、-A31、-A33 分子全てに共通して結合能を有するペプチドとして SART3-109 を選択した。さらに SART3-109 の免疫原性を、ペプチド特異的で HLA 拘束性 の CTL 誘導能測定により解析し、HLA-A3 スーパータイプに結合能があることを確認した。これまでに同定した HLA-A3 スーパータイプペプチド 5 種類と、現在臨床試験にて使用中の HLA-A2 拘束性ペプチド 12 種類、及び HLA-A24 拘束性ペプチド 14 種類を用いて、再燃前立腺癌患者に対するテラーメイドペプチドワクチン（汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン）を実施し、その安全性、有用性を検討する第 1 相臨床試験を行い、安全性ならびに免疫応答を認め、PSA 低下症例も認めた。

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 4 件)

1. Mohamed ER, Naito M, Terasaki Y, Niu Y, Gohara S, Komatsu N, Shichijo S, Itoh K, Noguchi M. Capability of SART3₁₀₉₋₁₁₈ peptide to induce cytotoxic T-lymphocytes from prostate cancer patients with HLA class I-A11, -A31, and -A33 alleles. Int J Oncol 34:529-536, 2009. (peer review)

2. Naito M, Itoh K, Komatsu N, Yamashita Y, Shirakusa T, Yamada A, Moriya F, Ayatuka H, Mohamed ES, Matsuoka K, Noguchi M. Dexamethasone did not suppress immune boosting by personalized peptide vaccination for advanced prostate cancer patients. Prostate 68:1753-1762, 2008. (peer review)

3. Noguchi M, Kakuma T, Suekane S, Nakashima O, Mohamed ER, Matsuoka K: A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. BJU Int 102: 958-963, 2008. (peer review)

4. Naito N, Yoshihiro K, 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. Br J Cancer 97:1648-1654, 2007. (peer review)

[学会発表] (計 12 件)

1. 寺崎 瑞彦、野口 正典、内藤 誠二、植村 天受、赤座 英之、渋井 壮一郎、藤巻 高光、青木 友和、伊東 恭悟、峯田 寿裕、梶原 浩司
HLA-A24 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 45 回 日本癌治療学会総会
2008 年 11 月 1 日、名古屋

2. 野口 正典、末金 茂高、守屋 普久子、松岡 啓、植村 天受、那須 保友、公文 裕巳、山田 亮、伊東 恭悟

再燃前立腺癌に対するペプチドワクチン・低用量エストラムスチン併用療法と常用量エストラムスチン単独療法とのランダム化臨床比較試験

第 45 回 日本癌治療学会総会
2008 年 10 月 30 日、名古屋

3. 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 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
2008 年 10 月 29 日、名古屋

4. 寺崎 康展、牛 亜梅、七條 茂樹、小松 誠和、野口 正典、藤堂 省、伊東 恭悟

HLA-A2、-A24 患者に対するペプチドワクチンとしての HLA-A3 スーパータイプペプチドの可能性

第 67 回日本癌学会学術総会
2008 年 10 月 28 日、名古屋

5. 牛 亜梅、寺崎 康展、小松 誠和、野口 正典、七條 茂樹、山田 亮、伊東 恭悟

HLA-A26 前立腺癌患者および HCV 感染者に対するワクチン候補ペプチドの解析

第 67 回日本癌学会学術総会
2008 年 10 月 28 日、名古屋

6. 野口正典、末金茂高、守屋普久子、山田亮、伊東恭悟、松岡 啓

2 年以上の長期テーラーメイド型ペプチドワクチン療法を行った進行再燃前立腺癌患者の免疫学的検討

第 12 回 基盤的癌免疫研究会総会
2008 年 7 月 2 日、埼玉

7. Noguchi M, Itoh K, Yamada A, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K

Immunological and clinical effects of personalized peptide vaccine for HLA-A2 positive patients with hormone refractory prostate cancer

25th JAPAN-KOREA UROLOGICAL CONGRESS
2008 年 9 月 26 日、岡山

8. Noguchi M, Todo S, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Matsumoto T, Mine T, Yamada A, Matsuoka K, Itoh K Immunological

and clinical effects of personalized peptide vaccine for advanced cancer
UICC 2008 (International Union Against Cancer) World Cancer Congress
2008年8月31日、ジュネーブ

9. Terasaki M, Noguchi M, Naito S, Uemura H, Akaza H, Sibui S, Fujimaki T, Aoki T, Itoh K Phase I trial of personalized peptide vaccine for HLA-A24 positive patients with advanced cancer
ASCO 2008 (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting
2008年6月2日、シカゴ

10. Noguchi M, Todo S, Yanagimoto H, Yamanaka R, Kamura T, Matsumoto T, Mine T, Yamada A, Itoh K
Immunological and clinical effects of personalized peptide vaccine for HLA-A2 positive patients with advanced cancer.
ASCO 2008 (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting
2008年6月1日、シカゴ

11. Suekane S, Noguchi M, Komohara Y, Nishitani M, Niroh M, Honma S, Yamada A, Kanayama H, Itoh K, Matuoka K A phase I trial of personalized peptide vaccination for cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma patients.
第23回 EAU (European Association of Urology) Annual Meeting
2008年3月26日、ミラノ

12. Noguchi M, Suekane S, Mohamed ER, Matsuoka K. Combination therapy of personalized peptide vaccination and low-dose estramustine phosphate for metastatic hormone refractory prostate cancer patients
第1回 ICDD (International Conference on Drug Design & Discovery)
2008年2月4日、ドバイ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野口 正典 (NOGUCHI MASANORI)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：10140691

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

山田 亮

久留米大学・先端癌治療研究センター・教授
50158177