

機関番号：32689

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2009～2010

課題番号：21689044

研究課題名(和文) 婦人科悪性腫瘍に対する癌ワクチン療法における免疫増強アジュバントの探索

研究課題名(英文) Search for immunopotentiating adjuvants in cancer vaccine therapy for gynecologic malignancies

研究代表者

大野 智 (ONO SATOSHI)

早稲田大学・先端科学・健康医療融合研究機構・研究員

研究者番号：90345629

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、マクロファージ系細胞の再賦活化を目的とした新規アジュバントを探索し、癌ワクチン療法の治療効果向上を図ることである。WT1 ペプチドワクチン療法に GM-CSF または CpG を併用投与し、その安全性と有効性について検討を行った。その結果、GM-CSF および CpG は安全に併用可能な免疫増強アジュバントであることが確認された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to explore a novel adjuvant aimed at re-activation of macrophage cells, which may improve the therapeutic efficacy of cancer vaccines. We conducted clinical trial of WT1 peptide vaccine with CpG or GM-CSF combination therapy, and examined its safety and efficacy. As a result, GM-CSF and CpG was found to be safely combined immunopotentiating adjuvants.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
2010年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
年度			
年度			
年度			
総計	20,500,000	6,150,000	26,650,000

研究分野：がん免疫療法

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：癌、WT1、ワクチン療法、マクロファージ、トランスレーショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

婦人科癌に対する治療は、外科療法・化学療法・放射線療法が中心に行われ、近年、その治療成績は向上しているものの、発見が遅れたため病期が進行した場合や治療後再発した場合等の治療成績はいまだ十分なレベルに達しているとはいえない。このような状況下で、第4の治療法として癌免疫療法が注目を集め世界各国で基礎・臨床研究が精力的に行なわれている。

我が国においても2004年からスタートした第3次対がん10年総合戦略研究事業でがんの免疫治療法が取り上げられるなど国家予算を投じての研究が進められている。その一つに大阪大学にて研究開発された「WT1ペプチドワクチン療法」がある。2001年に行われた第I相臨床試験では、白血病、乳癌、肺癌を対象にWT1ペプチドが投与され、安全性が確認されるとともに一定の有効性についても確認された。そして2004年からは大阪大学を中心に全国20以上の施設にて種々のがんを対象に第I/II相臨床試験が行われており、2006年9月には、研究代表者が中心となって金沢大学附属病院においても婦人科癌を対象としたWT1ペプチドワクチン療法が開始された。

しかし、このような新規の治療法は、Translational Researchとして実施されている関係上、対象患者が標準的治療に抵抗性を示した場合が適確基準の条件となっていることもあり、患者は末期癌特有の悪液質(cachexia)や免疫抑制の状態を呈していることも多い。

悪液質とは、体重減少、食欲不振、衰弱、貧血など全身状態が極度に悪化している状態を指す。末期癌患者における悪液質状態は複雑であり多彩な因子の関与が想定されているが、TNF- α やIL-6などのサイトカインが悪液質を誘導する因子と考えられており、またこれら種々のサイトカインの主たる産生細胞としてマクロファージ系細胞が重要な役割を担っていることが知られている。

このことから癌の治療法、とくに免疫療法の治療効果の向上には、癌患者の悪液質状態の軽減と免疫抑制状態の解除が前提要件であると考えられ、その中心的なKey Factorであるマクロファージ系細胞の活性化(再賦活化)が求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マクロファージ系細胞の再賦活化を目的とした新規アジュバントを探索し、癌ワクチン療法の治療効果向上を図ることである。

3. 研究の方法

東京女子医科大学病院にて実施されたWT1ペプチドワクチン療法の概略は以下のとおりである。

なお、本臨床試験は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得たうえで開始された。

【試験概要】

<投与ペプチド>

HLA-A*2402 拘束性の改変型 WT1 ペプチド
HLA-A*0201/0206 拘束性の WT1 ペプチド
(ともに 3mg/body)

<エマルジョン合成試薬>

Montanide ISA 51 (不完全アジュバント)

<免疫増強アジュバント>

GM-CSF: 100 μ g/body

CpG: 100 μ g/body

<対象疾患>

WT1 蛋白の発現が免疫組織学的に確認されている悪性固形腫瘍患者

<投与スケジュール>

1週間に1回8週間連続投与

<主要評価項目>

・NCI(National Cancer Institute)-CTCAE v3.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0)に準じた安全性の評価

<副次評価項目>

・RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)基準に準じた有効性の評価

・免疫パラメーター: CTL 前駆細胞、制御性T細胞、樹状細胞等の推移、末梢血中の各種サイトカインの推移

4. 研究成果

エントリー患者: 28名 (平均年齢: 58.8歳)

ペプチド単独投与群: 10例 (完遂例: 4例)
RECIST 基準による判定; SD 2例、PD 8例
病勢コントロール率: 20%

GM-CSF 併用投与群: 8例 (完遂例: 6例)
RECIST 基準による判定; SD 2例、PD 6例
病勢コントロール率: 25%

CpG 併用投与群: 10例 (完遂例: 9例)
RECIST 基準による判定; SD 6例、PD 4例
病勢コントロール率: 60%

全ての群において当該ペプチドワクチン療法による副作用は、ワクチン注射部位における皮膚の発赤・腫脹・搔痒以外は確認されなかった。

以上の結果より、GM-CSF および CpG は安全に併用可能な免疫増強アジュバントであるこ

とが確認された。

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 20 件)

- ① Ohno S, Takano F, Ohta Y, Kyo S, Myojo S, Dohi S, Sugiyama H, Ohta H, Inoue M: Frequencies of myeloid dendritic cells can predicts the efficacy of Wilms' Tumor 1 (WT1) peptide vaccination. Anticancer Res. 査読有, 2011 (印刷中)
- ② Dohi S, Ohno S, Ohno Y, Takakura M, Kyo S, Soma G, Sugiyama H, Inoue M: WT1 peptide vaccine stabilized intractable ovarian cancer patient over one year: a case report. Anticancer Res. 査読有, 2011 (印刷中)
- ③ Ohno S, Sumiyoshi Y, Hashine K, Shirato A, Kyo S, Inoue M: Phase I clinical study of the dietary supplement, Agaricus blazei Murill, in cancer patients in remission. Evid Based Complement Alternat Med. 査読有, 2011 (印刷中)
- ④ Dohi S, Ohno S, Ohno Y, Kyo S, Soma G, Sugiyama H, Inoue M: WT1 expression correlates with angiogenesis in endometrial cancer tissue. Anticancer Res. 査読有, Vol.30, No.8, 2010, pp.3187-3192.
- ⑤ Nakamura M, Kyo S, Zhang B, Zhang X, Mizumoto Y, Takakura M, Maida Y, Mori N, Hashimoto M, Ohno S, Inoue M: Prognostic impact of CD133 expression as a tumor-initiating cell marker in endometrial cancer. Hum Pathol. 査読有, Vol.41, No.11, 2010, pp.1516-1529.
- ⑥ Mori N, Kyo S, Nakamura M, Hashimoto M, Maida Y, Mizumoto Y, Takakura M, Ohno S, Kiyono T, Inoue M: Expression of HER-2 affects patient survival and paclitaxel sensitivity in endometrial cancer. Br J Cancer. 査読有, Vol.103, No.6, 2010, pp.889-898.
- ⑦ Ri G, Ohno S, Furutani M, Furutani Y, Tsukahara T, Hagita N, Haruyama H, Nakamura S, Yamamoto T, Matsuoka R: An indication for correlation between the serum ADA level and gastric cancer risk. Anticancer Res. 査読有, Vol.30, No.6, 2010, pp.2347-2349.
- ⑧ Dohi S, Ohno S, Ohno Y, Soma G, Kyo S, Inoue M: Correlation between WT1 expression and cell proliferation in endometrial cancer. Anticancer Res. 査読有, Vol.29, No.11, 2010, pp.4887-4892.
- ⑨ Ohno S, Kyo S, Myojo S, Dohi S, Ishizaki J, Miyamoto K, Morita S, Sakamoto

J, Enomoto T, Kimura T, Oka Y, Tsuboi A, Sugiyama H, Inoue M: Wilms' tumor 1 (WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy. Anticancer Res. 査読有, Vol.29, No.11, 2009, pp.4779-4784.

⑩ Ri G, Ohno S, Yamamoto T, Ito E, Furutani M, Furutani Y, Umeda Y, Tsukahara T, Hagita N, Matsuoka R: Serum levels of CA15-3, KL-6 and BCA225 are positively correlated with each other in the general population. Anticancer Res. 査読有, Vol.29, No.10, 2009, pp.4239-4242.

⑪ Ohno S, Dohi S, Ohno Y, Kyo S, Sugiyama H, Suzuki N, Inoue M: Immunohistochemical detection of WT1 protein in endometrial cancer. Anticancer Res. 査読有, Vol.29, No.5, 2009, pp.1691-1695.

⑫ Ohno S, Ohno Y, Suzuki N, Soma G, Inoue M: High-Dose Vitamin C (ascorbic acid) therapy in the treatment of patients with advanced cancer. Anticancer Res. 査読有, Vol.29, No.3, 2009, pp.809-815.

⑬ 大野智, 補完代替医療の現状と展望、食品加工技術、査読無 (印刷中)

⑭ 新田新一、辻本好子、中村一徳、小俣浩、大野智、統合医療とは、全日本鍼灸学会雑誌、査読無、第 61 巻第 1 号、2010、pp.17-36.

⑮ 大野智、補完代替医療とリスクマネジメント。助産師、査読無、第 64 巻第 3 号、2010、pp.8-13.

⑯ 大野智、がんの医療現場における機能性食品の現状と課題。ケミカルエンジニアリング、査読無、第 55 巻第 4 号、2010、pp.277-284.

⑰ 大野智、がん患者のサバイバーシップ；がんの補完代替療法。腫瘍内科、査読無、第 5 巻第 2 号、2010、pp.156-164.

⑱ 大野智、伝統医療・補完医療・代替医療。理学療法ジャーナル、査読無、第 44 巻第 7 号、2010、pp.590.

⑲ 大野智、婦人科悪性腫瘍における代替医療の実際。婦人科治療、査読無、第 100 巻第 3 号、pp.340-346.

⑳ 大野智、悪性腫瘍における補完代替医療の実際。日本産科婦人科学会雑誌、査読無、第 61 巻第 9 号、2009、pp.362-367.

[学会発表] (計 11 件)

① 大野智、土肥聡、京哲、高野文英、太田富久、井上正樹：癌ペプチドワクチン療法施行患者における末梢血中樹状細胞 (Dendritic Cell) の意義、第 14 回バイオ療法研究会、2010.12.11、福岡

② 土肥聡、大野智、大野由美子、杵源一郎、京哲、杉山治夫、井上正樹：抗癌剤治療抵抗性卵巣癌患者に対して WT1 ペプチドワクチン療法による長期間病状安定が得られた 1 症例、

第 14 回バイオ治療法研究会、2010. 12. 11、福岡

③ **大野智**、土肥聡、明星須晴、京哲、井上正樹：婦人科悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドがん免疫療法、第 48 回日本癌治療学会学術集会パネルディスカッション、2010. 10. 29、京都

④ **大野智**：婦人科悪性腫瘍における補完医療の取り組み、第 58 回日本産婦人科学会北日本連合地方部会クリニカルフロントライン、2010. 9. 18、金沢

⑤ 土肥聡、**大野智**、大野由美子、杣源一郎、京哲、杉山治夫、井上正樹：子宮体癌における VEGF を介した WT1 による血管新生の可能性、第 11 回 WT1 免疫療法研究会、2010. 2. 13、大阪

⑥ **大野智**：マクロファージ系細胞の制御を機軸とした癌の治療戦略、第 13 回バイオ治療法研究会ワークショップ、2009. 12. 5、高松

⑦ 土肥聡、**大野智**、大野由美子、杣源一郎、京哲、杉山治夫、井上正樹：子宮体癌における WT1 蛋白発現と血管新生の関連性、第 13 回バイオ治療法研究会、2009. 12. 5、高松

⑧ **大野智**、明星須晴、土肥聡、京哲、石崎純子、宮本謙一、杉山治夫、井上正樹：Wilms' tumor 1 (WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy、第 68 回日本癌学会学術総会、2009. 10. 2、横浜

⑨ 土肥聡、**大野智**、大野由美子、杣源一郎、京哲、杉山治夫、井上正樹：Correlation between WT1 expression and cell proliferation in endometrial cancer、第 68 回日本癌学会学術総会、2009. 10. 2、横浜

⑩ Dohi S, **Ohno S**, Ohno Y, Kyo S, Sugiyama H, Inoue M: WT1 expression as prognostic factor in endometrial cancer, The 4th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, 2009. 9. 10, Kyoto

⑪ **大野智**：悪性腫瘍における代替医療の実際、第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会クリニカルカンファレンス、2009. 4. 4、京都〔図書〕(計 1 件)

① 伊藤壽記、上島悦子 (監訳)：「がんの統合医療」、分担項目：第 26 章がんの初期治療としての代替療法、メディカル・サイエンス・インターナショナル 2010 年 10 月発行(原著：Donald I. Abrams, Andrew T. Weil (編集)：Integrative Oncology, Oxford University Press (2009))

機構・研究員

研究者番号：90345629

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

大野 智 (OHNO SATOSHI)

早稲田大学・先端科学・健康医療融合研究