

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：17401  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23792363  
 研究課題名（和文）口腔癌の新規腫瘍拒絶抗原を標的としたペプチドワクチン療法の確立  
 研究課題名（英文）Establishment of peptide vaccine therapy using novel tumor refusal antigens for oral cancer  
 研究代表者  
 吉武 義泰（YOSHITAKE YOSHIHIRO）  
 熊本大学・医学部附属病院・助教  
 研究者番号：00423682

研究成果の概要（和文）：当科においては年間80人を超える新規口腔癌患者の受診がある。Severeな進行・再発症例に対しての治療法はなく、新たな治療法の開発が望まれている。そこでわれわれは口腔癌に特異的に発現している3種類の標的分子におけるHLA拘束性ペプチドを作製し、これまでに43症例の患者に投与を行っている。その結果、1症例においては腫瘍が完全に消失し、寛解を得ることができた。その他のほとんどの症例においても、ペプチドを認識するkiller T細胞の誘導が確認された。

また、OS、PFSともに延長していることも確認できた。

研究成果の概要（英文）： In our department, there are new patients of oral cancer with more than 80 people a year. No treatment against sever advanced or recurrent cases, so development of a new treatment is desired. We therefore prepared three of HLA-restricted peptides in the target molecule which are expressed specifically in oral cancer tissue, we have administered peptides vaccine to 43 patients in the past. As a result, it was possible to reject her tumor completely, and to obtain CR in one case. In most cases, the induction of killer T cells recognizing the peptide was confirmed. In addition, we can also confirm of their extended both OS and PFS.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：腫瘍免疫、口腔癌、臨床試験、ペプチドワクチン療法

## 1. 研究開始当初の背景

癌は1981年以降ずっとわが国での死因の第1位であり、現在約30%が癌を原因として死亡している。このま

までは2025年ころには癌は死因の50%になるとの推測もある。癌罹患生涯リスクは50%弱であり、高齢化に伴いさらに増加が予測される。そのような我

が国において、治療法がないために希望を失った多くの癌患者が、癌難民となっているのが現状である。アメリカでは産官学の連携による国家戦略としてのがん対策が練られており、オバマ大統領は選挙公約にNCI予算の増額を盛り込んでいた。そのような中で、副作用が軽度であることに加えて、単に長く生きるだけでなく生活の質の改善を目指すことのできる治療法としてワクチン療法への期待が高まっている。

がんワクチン療法は、1991年にBoon博士らが腫瘍特異抗原を発見 (Science) から始まる。1995年に悪性黒色腫に対するペプチドワクチン療法が開始され (Int. J. Cancer)、1998年には悪性黒色腫に対しての症例報告がなされ (Nature Med.) 樹状細胞との併用療法も開始されたが、有効な治療効果を得るには至らなかった。2004年のNature med. では、ペプチドワクチン療法の奏功率は数%であるが、体内で免疫応答は確実に惹起されているとの報告がなされた。そんな中で、2006年のASCOにて、肺がんで術後の維持療法としてワクチン療法を施行したところ、有意に再発を抑制できたとの報告がなされた。また、2006年のサンアントニオ国際乳がん学会では、乳がんの術後の維持療法としてワクチン療法を施行したところ再発を約半分に抑える効果を認めた、との報告がなされた。これらの結果は、ペプチドワクチン療法の有効性を示唆している。そこで今回われわれは口腔癌に対するペプチドワクチン療法を臨床研究として施行することを計画している。

## 2. 研究の目的

本臨床研究は、標準療法不応の進行・

再発口腔癌患者に対し、口腔癌に高頻度に高発現する新規腫瘍抗原である URLC10 ならびに TTK 由来の HLA-A24 (HLA-A\*2402: 日本人の60%が所有) 拘束性エピトープペプチドを Incomplete Freund's Adjuvant (IFA) と混和して患者の皮下に投与し、腫瘍特異的抗腫瘍効果を期待するペプチドワクチン療法の臨床研究である。主要目的としては進行・再発口腔癌に対する新規ペプチドワクチン療法の安全性を検証することであり、副次的目的としては全生存期間(OS)、実行可能性を評価することである。さらに、ペプチドワクチン投与によって生じる免疫応答および臨床的有効性を評価することも目的としている。なお、本臨床研究は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターの中村祐輔教授との共同研究として実施する。

## 3. 研究の方法

われわれはヒトゲノムプロジェクトの際に、cDNA マイクロアレイ解析法を用いて網羅的に解析されて蓄積されていた情報を利用することによって、口腔癌における新規腫瘍拒絶抗原を同定した。同定された腫瘍拒絶抗原は、口腔癌患者において高頻度に、高い発現量を示しており、現在それらの腫瘍拒絶抗原を標的としたペプチドワクチン療法を行う予定で準備を進めている。口腔癌に対するペプチドワクチン療法が施行され、個々の体内における免疫動態を解析することができれば、より有効なペプチドワクチンの投与方法や投与量、投与間隔などを検討することが可能となる。われわれの臨床研究によって第4の治療法としてペプチドワクチン療法が確立することにより、口腔癌患者のクオリティー・オブ・ライフ(生活の質)の低下を避けることができ、また生命予後を安心なものとする

ることが期待される。われわれは、ペプチドワクチン療法の確立を目標とした臨床研究を予定している。

#### 4. 研究成果

われわれは治療が無くなってしまった進行・再発口腔癌患者に対して、なんとか光明を見出すべくペプチドワクチン療法を開発している最中である。開発にあたっては東京大学医科学研究所の中村祐輔教授や熊本大学医学部免疫識別学分野の西村泰治教授とともに数年をかけて解析し、腫瘍特異的に発現する抗原分子を同定し、さらに killer T細胞を誘導できるペプチド配列も同定した。今回の研究で、われわれは熊本大学医学部の倫理委員会で承認を得たうえで患者に対してペプチドワクチン療法を開始した。まずペプチドの調製だが、これに関しては当院薬剤部にお願いし、抗癌剤の調製と同様に無菌調剤をしていただくこととした。次に、投与方法を検討した。その結果、始めの8回は1回/週で投与を行い、その時点で投与継続希望がある場合には1回/4週で投与を継続することとした。一方、このペプチドワクチンによって患者の体内に生じた免疫動態を解析するために、4回投与毎に採血を行い、そこから末梢血単核球：PBMCを分離し、-80℃で保存しておき、数回分のPBMCが得られた後に経時的な免疫動態の解析（ELISPOT assay およびFlow cytometry）を行った。解析は投与したペプチド毎においても行った。またペプチドワクチン投与によって投与局所に発赤や硬結が生じる症例があるのだが、それが生じた場合と生じなかった場合での生存率の違いや腫瘍の増大までの時間の差などを比較検討した。

われわれの施設においてこれまでに登録された患者は43例であり、その結果に関し

て現在英論文として発表する準備を進めているところである。その一端を示すと、ペプチドワクチンを投与した進行・再発口腔癌患者群（n=43）と投与しなかった進行・再発口腔癌患者群（n=18）において生存期間を比較してみると、投与を行った患者群の方が有意に生存期間の延長がみられた。一方、再発までの時間には有意差はなかった。また、ペプチド特異的なCTLが誘導できた患者群とできなかった患者群の生存期間を比較したところ、誘導できた患者群のほうが有意に生存期間が延長していることが判明した。

#### 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6件）

1. Yusuke Tomita<sup>1</sup>, Akira Yuno<sup>1</sup>, Hirotake Tsukamoto<sup>1</sup>, Satoru Senju<sup>1</sup>, Sachiko Yoshimura<sup>1</sup>, Ryuji Osawa<sup>1</sup>, Yasuhiro Kuroda<sup>1</sup>, Masatoshi Hirayama<sup>1</sup>, Akinobu Hamada<sup>1</sup>, Hirofumi Jono<sup>1</sup>, Atsushi Irie<sup>1</sup>, Takuya Tsunoda<sup>1</sup>, Hirotsugu Kohrogi<sup>1</sup>, Yoshihiro Yoshitake<sup>1</sup>, Yusuke Nakamura<sup>1</sup>, Masanori Shinohara<sup>1</sup> and Yasuharu Nishimura<sup>1</sup>  
CDCA1-derived promiscuous helper epitopes induce CTLs *in vitro* and *in vivo*: CDCA1-specific CD4+ T-cell immunity augmented by an CTL-epitope vaccine in cancer patients  
**Clinical Cancer Research** 2013. In press 査読有
2. Tanaka T, Nakayama H, Yoshitake Y, Irie A, Nagata M, Kawahara K, Takamune Y, Yoshida R, Nakagawa Y, Ogi H, Shinriki S, Ota K, Hiraki A, Ikebe T, Nishimura Y, Shinohara M.  
Selective inhibition of nuclear

factor- $\kappa$ B by nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator-binding domain peptide suppresses the metastasis of highly metastatic oral squamous cell carcinoma.

**Cancer Science.** ; 103(3) : 455-63. 2012  
査読有

3. 吉武義泰, 福間大喜, 篠原正徳  
「口腔癌に対する癌ワクチン療法の現状と展望」腫瘍特異的抗原由来ペプチドを用いた癌ワクチン療法 ～臨床試験について～  
**日本口腔腫瘍学会誌**, 23(4) : 111-116, 2011 査読無
4. Nagata M, Nakayama H, Tanaka T, Yoshida R, Yoshitake Y, Fukuma D, Kawahara K, Nakagawa Y, Ota K, Hiraki A, Shinohara M.  
Overexpression of cIAP2 contributes to 5-FU resistance and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma.  
**Br J Cancer.** ; 105(9) : 1322-30, 2011  
査読有
5. Yoshitake Y, Nakayama H, Takamune Y, Yasunaga M, Hiraki A, Shinohara M.  
Haemophilic pseudotumour of the mandible in a 5-year-old patient.  
**Int J Oral Maxillofac Surg.** 40(1) : 120-123, 2011. 査読有
6. 平山真敏・平木昭光・牟田晃洋・高宗康隆・吉武義泰・中山秀樹・篠原正徳  
下顎骨骨折術後に深部静脈血栓症を発症した1例  
**口腔顎顔面外傷学会雑誌** 10巻2号 2011年12月 69-75 査読有

[学会発表] (計5件)

1. 吉武義泰・福間大喜・中山秀樹・湯野晃・

平山真敏・田中拓也・太田和俊・平木昭光・濱田哲暢・城野博史・吉田浩二・角田卓也・西村泰治・中村祐輔・篠原正徳

頭頸部癌術後患者に対する Adjuvant ペプチドワクチン療法の第I相臨床試験に関する報告 第50回日本癌治療学会 10.25-27.2012. パシフィコ横浜会議センター

2. 吉武義泰・福間大喜・中山秀樹・湯野晃・平山真敏・田中拓也・永田将士・吉田遼司・尾木秀直・太田和俊・平木昭光・濱田哲暢・城野博史・吉田浩二・角田卓也・西村泰治・中村祐輔・篠原正徳  
口腔癌術後患者に対する Adjuvant ペプチドワクチン療法の第I相臨床試験に関する検討 第57回日本口腔外科学会 10.19-21.2012. パシフィコ横浜会議センター
3. 吉武義泰・福間大喜・中山秀樹・湯野晃・尾木秀直・田中拓也・永田将士・太田和俊・平木昭光・濱田哲暢・吉田浩二・角田卓也・西村泰治・中村祐輔・篠原正徳  
口腔癌に対するペプチドワクチン療法の第I/II相臨床試験についての検討 第49回日本癌治療学会 10.27-29.2011. 名古屋国際会議場
4. 吉武義泰・福間大喜・中山秀樹・湯野晃・尾木秀直・田中拓也・永田将士・太田和俊・平木昭光・濱田哲暢・吉田浩二・角田卓也・西村泰治・中村祐輔・篠原正徳  
口腔癌に対する第I相医師主導型ペプチドワクチン臨床試験についての検討 第56回日本口腔外科学会 10.21-23.2011. 大阪国際会議場
5. 吉武義泰・篠原正徳  
URLC10 と TTK ペプチドを用いた癌ワクチン療法 ～臨床試験について～ 第29回日本口腔腫瘍学会 1.27-28.2011.

熊本崇城大学市民ホール

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉武 義泰 (YOSHITAKE YOSHIHIRO)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00423682