

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592003

研究課題名(和文) 膵癌術後再発に対する化学療法・樹状細胞ワクチン治療併用の安全性、有効性の評価

研究課題名(英文) Vaccination therapy combined with chemotherapy for recurrent pancreatic cancer patients

研究代表者

青木 琢 (Aoki, Taku)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30302722

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：HSP105由来ペプチドパルス樹状細胞(DC)ワクチン治療の第一相臨床試験を行った。対象は進行・再発がん患者で、HSP105の発現が確認され、HLA-A2またはHLA-A24を有する患者である。DCは5×10⁶細胞/回(ステップ1)、1×10⁷細胞/回(ステップ2)、2×10⁷細胞/回(ステップ3)を計4回投与する用量漸増試験とした。

ステップ1ではHSP105特異的CD8陽性T細胞の検出は全例不可能であった。ステップ2では全例投与部位のDTH反応を認め、SD1例、PD2例であった。ステップ3に膵癌4例を登録予定であったが、実際の投与例は1例に留まった。膵癌症例の効果判定はPDであった。

研究成果の概要(英文)：A phase I trial of vaccination therapy using dendrite cells pulsed with HSP105 peptide was conducted. Inclusion criteria were patients with advanced/recurrent cancer with cancer tissue expressing HSP105 and with HLA-A2 or HLA-A24. Dosing-up protocols were applied using 5×10⁶ DC cells/treatment (step 1), 1×10⁷ DC cells/treatment (step 2), and 2×10⁷ DC cells/ treatment (step 3).

In the step 1, CD8 positive T cells specific for HSP105 were not recognized. In the step 2, DTH reaction was found in all the patients. Tumor response was SD in 1, and PD in 2. In the step 3, 4 patients with pancreatic cancer were the candidates, but only one patient received the therapy, as PS deteriorated in the other 3 patients. DTH reaction was also be found, but the tumor response was PD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 消化器外科学

キーワード：膵癌 樹状ワクチン治療 HSP105 用量漸増試験 有害事象 有効性 免疫学的評価

1. 研究開始当初の背景

1. 膵癌の疫学

膵癌は、進行が早く、近年の画像検査等の診断技術・治療技術の発展にもかかわらず、早期発見が困難とされ、最も難治性の高い癌の一つに挙げられる。症例の多くは診断時には既に進行癌であり、本邦での膵癌による死亡患者数は、2008年には約25,000人とされ、これは、癌による死因の7.2%に当たり、肺癌、胃癌、結腸癌、肝癌に次いで第5位に位置する。膵癌は画像診断による確定が難しいこと、初期の段階では膵癌は特徴的な症状を示さず、初発症状は漠然とした腹痛や腰背部痛などの疼痛や食欲不振、体重減少が多いため、早期発見が難しく、予後は極めて不良であり、5年生存率は全体の4-6%と推定されている。

2. 膵癌に対する治療

膵癌の治療法は主なものとして手術、放射線療法、化学療法があり、進行度と全身状態に応じて決定される。手術は、遠隔転移を認めず原発巣を完全に切除できる場合に施行される。手術による膵癌の治療は、現在、治療及び長期生存が期待できる唯一の治療法とされているが、手術が行われても術後早期に再発、転移する症例が多く、術後の5年生存率は一般的には10~20%程度とされており、他の癌種に比しても全体的にはその予後は不良である。その要因として、術後の血行性転移が高率に見られることが挙げられる。なかでも肝転移が多く、少なくとも半数以上の症例で発症する。

3. 再発膵癌に対する治療

切除不能・進行膵癌に対する治療は全身化学療法が中心であり、1997年Burrisらが切除不能膵癌に対するGemcitabine(GEM)の化学療法が5FUと比較し有意に予後、症状を改善したとの報告を行って以来、同剤が非切除膵癌治療のfirst lineとなっており、その位置は現在も変わっていない。また、我が国発の抗癌剤であるS-1も保険適応となっている。

再発膵癌に対しても、切除不能・進行膵癌と同様に、GEMを中心とした全身化学療法が主に行われているが、その治療成績の報告例は少なく、多くの症例で再発後の生存期間は1年以内と考えられる。東京大学医学部附属病院肝胆膵外科においても、膵癌切除後の補助化学療法は全例に施行しており、GEMによる補助化学療法開始前と比較して有意な無再発生存率の向上を認めているが、それにも関わらず再発が認められた症例に対しては、GEMをそのまま継続するか、S-1に変更する以外に他の治療法がないのが現実である。したがって、再発症例に対する新たな治療戦略、治療法の開発に対する取り組みが強く求められており、これは従来の全身化学療法の薬剤変更や新規薬剤使用だけにとどまらない、まったく新しい治療が求められる領域であると言える。heat shock protein (HSP)-105 パルス樹状細胞を用いたワクチン治療は、膵癌では全く新しい試みであるが、全身化学療法との併用によって治療成績の向上に資する可能性がある。

4. 樹状細胞(DC)ワクチン治療

DCは、生体内で免疫応答を制御する重要な働きを担う細胞である。癌抗原として同定されているタンパク質由来のペプチドが利用可能であったり、手術などで摘出された腫瘍組織から腫瘍抗原溶解液(ライセート)が作成可能であれば、これらのペプチドやライセートを抗原として自己DCにパルスすることにより、癌に対する腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導するDCの作成が可能である。

2. 研究の目的

膵癌は根治切除が可能であった例でも早期に再発し、その予後はきわめて不良であるため、術後補助療法による予後の改善と同時に、再発時の治療が患者の予後を大きく左右することとなる。GEMの登場により、切除不能膵癌患者の予後の改善が認められたが、

同じ程度の効果が切除後再発症例においても得られるかどうかは明らかでない。そのため、従来の化学療法とは異なる作用機序で抗腫瘍効果を期待できる DC ワクチン治療にかかる期待は大きい。また HSP105 を用いることで、必ずしも腫瘍組織が入手可能とは限らない再発症例においても DC ワクチン治療が可能となることは、大きなメリットと考えられる。

以上のことより、今回、「膵癌術後再発に対する化学療法・樹状細胞ワクチン治療併用の安全性、有効性の評価」の臨床試験を計画した。

3. 研究の方法

治療切除後再発膵癌症例に対して、全身化学療法に加え heat shock protein (HSP) 105 パルス樹状細胞を用いたワクチン療法を行い、その安全性および有効性を検討する。

安全性: 有害事象の種類と程度、発現時期、発現頻度、発現時期、発現率など

有効性: [主要評価項目] 無増悪期間 (progression free survival)[副次評価項目] 最善治療効果、全生存期間、再発後生存期間、生存率、腫瘍マーカー、特異的免疫応答誘導の評価

4. 研究成果

HSP105 由来ペプチドパルス樹状細胞(DC)ワクチン治療の第一相臨床試験を行った。対象は進行・再発がん患者で、免疫染色にて HSP105 の発現が確認され、HLA-A2 または HLA-A24 を有する患者である。DC は 5X10⁶ 細胞/回(ステップ 1)、1X10⁷ 細胞/回(ステップ 2)、2X10⁷ 細胞/回(ステップ 3)を 2 週間隔で計 4 回投与する用量漸増試験とした。各ステップにそれぞれ 3 例割り付け、HSP105CD8 陽性 T 細胞反応が検出された用量でさらに症例を追加することにした。

ステップ 1 では原疾患の悪化により DC 投与を完遂できなかった症例が 2 例存在し、2 例を追加し 5 例で行った(膀胱癌 3 例、食道

癌 1 例)。有害事象に重篤なものはなかったが、HSP105 特異的 CD8 陽性 T 細胞の検出は全例不可能であった。効果は SD2 例、PD3 例であった。ステップ 2 では全例投与部位の DTH 反応を認め、T 細胞の誘導が確認された。有効性は SD1 例、PD2 例であった。ステップ 3 に膵癌 4 例を登録予定であったが、3 例が待機中に PS の低下を来し、投与例は 1 例に留まった。膵癌症例の効果判定は PD であった。やはり投与部位への T 細胞の誘導は確認できたが、HSP105 ペプチド特異的反応の検出が困難で解析法を改良が必要と考えられた。

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 2 件)

1. 青木 琢, 垣見和宏, 國土典宏. 膵癌外科切除後の補助療法-化学療法 + 免疫療法の試み. 癌の臨床 2013; 59: 83-87.

2. 垣見和宏, 近藤 篤, 松下博和. 樹状細胞によるがん治療. 日本臨床 2012; 70: 2130-2135.

[学会発表](計 5 件)

1. Aoki T, Kakimi K, Matsushita H, Hoshikawa M, Sakamoto Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Combination adjuvant chemo-immunotherapy using Gemcitabine and $\gamma\delta$ T lymphocytes for pancreatic cancer. IHPBA World Congress 2014, March 22-27, Seoul, Korea.

2. 青木 琢, 長谷川潔, 阪本良弘, 菅原寧彦, 松下博和, 垣見和宏, 國土典宏. Gemcitabine と自己活性化 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた膵癌術後補助療法. パネルディスカッション 第 44 回日本膵臓学会大会, 2013 年 7 月 25-26 日, 仙台.

3. 青木 琢, 長谷川潔, 阪本良弘, 菅原寧彦, 垣見和宏, 國土典宏. 膵癌外科切除後の補助療法-化学療法 + 免疫療法の試み-. ワークショップ 第 112 回日本外科学会定期学術集会, 2012 年 4 月 12-14 日, 千葉.

4. 青木 琢, 渡谷岳行, 阪本良弘, 金子順

一，菅原寧彦，長谷川潔，垣見和宏，國土典宏．膵頭部癌治癒切除後の補助化学療法、免疫療法の評価．第 67 回日本消化器外科学会総会，2012 年 7 月 18-20 日，富山。

5. 青木 琢，渡谷岳行，阪本良弘，金子順一，菅原寧彦，長谷川潔，垣見和宏，國土典宏．膵癌切除後成績の向上を目指して：早期手術＋術後補助療法の有効性評価．第 74 回日本臨床外科学会総会，2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日，東京。

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

青木 琢(東京大学医学部附属病院 講師)

研究者番号：30302722

(2)研究分担者

長谷川 潔(東京大学医学部附属病院 准教授)

研究者番号：20292906

國土 典宏(東京大学医学部附属病院 教授)

研究者番号: 00205361

垣見 和広(東京大学医学部附属病院 准教授)

研究者番号：80273358

松下 博和(東京大学医学部附属病院 助教)

研究者番号：80597782

中面 哲也(独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター 機能再生室長)

研究者番号：30343354

(3)連携研究者

()

研究者番号：