

機関番号：37104

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590799

研究課題名 (和文) C型肝炎ウイルスに対するペプチドワクチン開発の基盤的研究

研究課題名 (英文) Fundamental study for development of a peptide vaccine against hepatitis C virus

研究代表者

山田 亮 (YAMADA AKIRA)

久留米大学・先端癌治療研究センター・教授

研究者番号：50158177

研究成果の概要 (和文)：

C型肝炎治療ならびに肝癌予防ワクチンの実用化に向け基盤的研究を行った。

- (1) 新規免疫増強剤 (アジュバント) を開発し、動物およびヒトでの安全性と免疫増強効果を示した。
- (2) 日本人のほぼ100%のHLA型に適応可能なC型肝炎ペプチドワクチンを開発し、臨床試験で安全性および免疫増強作用を確認した。
- (3) C型肝炎ペプチドワクチンの臨床試験で、ウイルスRNA量の減少、肝機能 (ALT) の正常化が認められた。また、肝がんの発がんおよび再発予防効果があることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Fundamental studies for development of therapeutic and prophylactic vaccines against hepatitis C and liver cancers.

- (1) New immuno-potentiator (adjuvant) was developed and its safety and immune-potentiating activity have been demonstrated in both animal and human.
- (2) Hepatitis C vaccine applicable for virtually 100% of HLA types of Japanese was developed and its safety and immunological effects have been demonstrated in human clinical trials.
- (3) Decrease of virus RNA and normalization of liver function (ALT) were observed in clinical trials. Prophylactic effect of vaccination against carcinogenesis and recurrence of HCV-related liver cancers was also observed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：ウイルス、感染症、免疫学

1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス (HCV) のキャリアは全

国で200万人いると推定されており、その多くが慢性肝炎の症状を呈している。また、C

型慢性肝炎は肝硬変を経て肝癌へと進行することから大きな社会問題となっており、現状のインターフェロン療法に加えて新たな治療法の開発が望まれている。中でも免疫療法は副作用のきわめて少ない治療法として高齢者やインターフェロン不適応の患者にも適応可能であり注目されている。感染細胞上の HCV 抗原はヒト白血球抗原 (HLA) 拘束性に細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) により認識される。したがって、ワクチン実用化のためには種々の HLA 型に適合した抗原ペプチドを多数同定する必要がある。申請者はこれまでに、HLA-A2、HLA-A24、および HLA-A3 スーパータイプ拘束性に認識される HCV 抗原ペプチドを多数同定してきた。また、それらのうちの一部のペプチドを用いたペプチドワクチンの臨床試験を行い、免疫学的有効性が確認され、部分的な臨床効果も得られた。しかしながら、ウイルス学的著効例 (ウイルスが長期にわたって検出されなくなる状態) は未だ得られていない。

2. 研究の目的

本研究では日本人のほぼ 100% に適応可能かつより高い臨床効果を得るためのワクチン療法の基盤的研究を行い、その成果に基づき HCV 治療用ならびに肝癌予防ワクチンの実用化に向けての橋渡し臨床研究実施のための科学的基盤を確立する。

3. 研究の方法

(1) 免疫増強効果はペプチド特異的 CTL 反応および IgG 抗体を定量することにより評価した。

(2) ペプチドは本研究で開発したアジュバントもしくは市販のヒト臨床研究用フロイント不完全アジュバントと混合してマウス皮下に投与した。

(3) 臨床試験は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、久留米大学倫理委員会による審査承認後に患者のインフォームドコンセント (説明と同意) を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 新規免疫増強剤 (アジュバント) を開発した。マウスを用いた実験で安全性が確認され、さらに従来品に比べ同等以上の免疫増強作用があることが示された。次に学内倫理委員会にて審査承認を経て、臨床試験を実施した。その結果、安全性および免疫増強効果が確認され、ペプチドワクチンに適していることが示された。(Iseki 他、Cancer Sci. 2010)

(2) 日本人のほぼ 100% のがん患者の HLA 型に適応可能なマルチ HLA 対応ワクチンを開発し、学内倫理委員会にて審査承認を経

て、臨床試験を実施した。その結果、安全性および免疫増強が確認された。

(Yamada 他、Exp Ther Med. 2011) Phase-I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different HLA (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31, and -A33)-positive patients with advanced cancer.

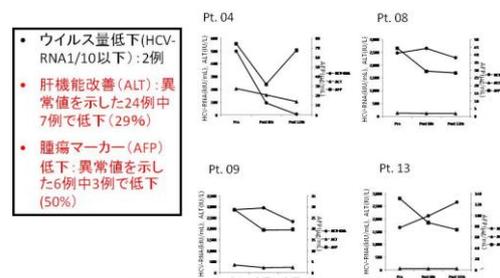
(3) C 型肝炎に対するペプチドワクチンの臨床試験のフォローアップを行った。その結果、ウイルス量の減少、肝機能 (ALT) の正常化などの効果が認められた。

(Yutani 他、Cancer Science, 2009)

(4) C 型肝炎ワクチンの肝がん予防効果について検討を行い、発がんおよび再発予防効果があることが示唆された。

(Komatsu 他、Exp Ther Med. 2010)

臨床試験結果: ウイルス量、肝機能、腫瘍マーカー



発がん予防の可能性が示唆された

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、すべて英文査読誌)

- ① Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K. Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther.* 2011 Jan 12;10(12):1266-79.
- ② Noguchi M, Uemura H, Naito N, Akaza H, Yamada A, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate.* 2011 Apr;71(5):470-9.

- ③ Yoshida K, Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Yutani S, Ueno T, Yanagimoto H, Kawano K, Itoh K, Yamada A. Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: analysis of 500 cases. *Oncol Report*, 2011 Jan;25(1):57-62.
- ④ Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwara K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a personalized Peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen--A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):337-44.
- ⑤ Yamada A, Noguchi M, Komatsu N, Suekane S, Yutani S, Moriya F, Mine T, Momozono K, Kawano K, Itoh K. Phase-I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different HLA (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31, and -A33)-positive patients with advanced cancer. *Exp Ther Med*. 2011;2: 109-117.
- ⑥ Noguchi M, Kakuma T, Uemura H, Nasu Y, Kumon H, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Yamada A, Itoh K. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine (EMP) versus standard dose EMP in patients with hormone refractory prostate cancer. *Cancer Immunol. Immunother*. 2010 Jul;59(7):1001-9.
- ⑦ Iseki K, Matsunaga H, Komatsu N, Suekane S, Noguchi M, Itoh K, Yamada A. Evaluation of a new oil adjuvant for use in peptide-based cancer vaccination. *Cancer Sci*. 2010 Oct;101(10):2110-4.
- ⑧ Komatsu N, Yutani S, Yamada A, Shichijo S, Yoshida K, Itou M, Kuromatsu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, and Itoh K. Prophylactic effect of peptide vaccination against hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Exp Ther Med*. 2010;1(4):619-626.
- ⑨ Sasada T, Komatsu N, Suekane S, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Overcoming the hurdles of randomised clinical trials of therapeutic cancer vaccines. *Eur J Cancer*. 2010 Jun;46(9):1514-9.
- ⑩ Yanagimoto H, Shiomi H, Satoi S, Mine T, Toyokawa H, Yamamoto T, Tani T, Yamada A, Kwon A, Komatsu N, Itoh K, Noguchi M. A phase II study of personalized peptide vaccination combined with gemcitabine for non-resectable pancreatic cancer patients. *Oncol Rep*. 2010 Sep;24(3):795-801.
- ⑪ Matsumoto K, Noguchi M, Satoh T, Tabata KI, Fujita T, Iwamura M, Yamada A, Komatsu N, Baba S, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU Int*. 2010 Dec 16.
- ⑫ 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. Immunother*. 2009 Nov;58(11):1843-52.
- ⑬ Niu Y, Komatsu N, Komohara Y, Matsueda S, Yutani S, Ishihara Y, Itou M, Yamada A, Itoh K, Shichijo S. A peptide derived from hepatitis C virus (HCV) core protein inducing cellular responses in patients infected with HCV with various HLA class IA allele. *J. Med. Virol*. 2009 Jul, 81(7):1232-40.
- ⑭ Yutani S, Komatsu N, Shichijo S, Yoshida K, Takedatsu H, Itou M, Kuromatsu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, Yamada A, and Itoh K. Phase I clinical study of a peptide vaccination for hepatitis C virus-infected patients with different HLA-class I-A alleles. *Cancer Science*, 2009 Oct;100(10):1935-42.
- ⑮ Azuma K, Sasada T, Kawahara A, Takamori S, Hattori S, Ikeda J, Itoh K, Yamada A, Kage M, Kuwano M, Aizawa H. Expression of ERCC1 and class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *Lung Cancer*. 2009 Jun;64(3):326-33.
- ⑯ Itoh K, Yamada A, Mine T, Noguchi M. Recent advances in cancer vaccines: an overview. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Feb;39(2):73-80.
- ⑰ Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Yamada A, Itoh K, Konishi F, Kumamoto S, Shimizu K, Kondo R, Matsuoka K. A

randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J. Androl.*, 2008, 10(5):777-85.

- ⑱ Jin M, Komohara Y, Shichijo S, Harada M, Yamanaka R, Miyamoto S, Nikawa J, Itoh K, Yamada A. Identification of EphB6 variant-derived epitope peptides recognized by cytotoxic T-lymphocytes from HLA-A24⁺ malignant glioma patients. *Oncol. Report*, 2008, 19(5):1277-83.
- ⑲ Jin M, Komohara Y, Shichijo S, Nikawa J, Yamanaka R, Itoh K, Yamada A. EphB6 variant-derived peptides with the ability to induce glioma-reactive cytotoxic T lymphocytes in HLA-A2⁺ glioma patients. *Cancer Sci.*, 2008, 99(8):1656-62.
- ⑳ Naito M, Itoh K, Komatsu N, Yamashita Y, Shirakusa T, Yamada A, Moriya F, Ayatuka H, Mohamed ER, Matsuoka K, Noguchi M. Dexamethasone did not suppress immune boosting by personalized peptide vaccination for advanced prostate cancer patients. *Prostate*, 2008, 68:1753-1762.

[学会発表] (計 18 件)

- ① 山田亮 がんワクチン療法の現状と展望 第 29 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 (招待講演) 2011 年 1 月 27 日 崇城大学市民ホール (熊本県)
- ② 山田亮、野口正典、伊東恭悟 Development of peptide vaccine therapy for cancer 第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 24 日 RIHGA Royal Hotel Osaka (大阪府)
- ③ 山田亮、伊東恭悟 テーラーメイドペプチドワクチンの新たな展開 第 14 回日本がん免疫学会総会 2010 年 7 月 22 日 KKR ホテル熊本 (熊本県)
- ④ 吉富宗宏、由谷茂、吉山康一、峯孝志、山田亮、小松誠和、七條茂樹、伊東恭悟、木下壽文、野口正典 胆道がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン治療 第 14 回日本がん免疫学会総会 2010 年 7 月 22 日 KKR ホテル熊本 (熊本県)
- ⑤ 吉山康一、高森信三、寺崎泰宏、山田亮、由谷茂、小松誠和、七條茂樹、伊東恭悟、野口正典、白水雄 標準治療抵抗性肺がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン療法第 2 相臨床試験 第 14 回日本がん免疫学会総会 2010 年 7 月 22 日 KKR ホテル熊本 (熊本県)
- ⑥ 河野光一郎、津田尚武、牛嶋公生、小松

誠和、山田亮、伊東恭悟、嘉村敏治 婦人科癌におけるテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第 II 相臨床試験 (中間報告) 第 14 回日本がん免疫学会総会 2010 年 7 月 22 日 KKR ホテル熊本 (熊本県)

- ⑦ 守屋普久子、末金茂高、山田亮、小松誠和、笹田哲朗、七條茂樹、伊東恭悟、野口正典 ドセタキセル抵抗性再燃前立腺がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン第 II 相臨床試験 第 14 回日本がん免疫学会総会 2010 年 7 月 22 日 KKR ホテル熊本 (熊本県)
- ⑧ 小松誠和、柳本泰明、山田亮、七條茂樹、伊東恭悟 膵臓癌におけるテーラーメイドペプチドワクチンとゲムシタビンの併用療法第 II 相臨床試験 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 2 日 パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ⑨ 山田亮、野口正典、小松誠和、伊東恭悟 ホルモン不応性再燃前立腺がんに対するテーラーメイドがんペプチドワクチン療法のランダム化比較試験 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 1 日 パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ⑩ 山田亮 がんワクチン開発の現状と展望 第 16 回薬と医療シンポジウム 2009 年 8 月 29 日 兵庫医療大学オクタホール (兵庫県)
- ⑪ 山田亮、野口正典、藤堂省、柳本泰明、山中龍也、岡正朗、松本和将、峯孝志、松岡啓、伊東恭悟 Immunological and clinical effects of personalized peptide vaccine for advanced cancer 第 12 回基盤的癌免疫研究会総会 2009 年 7 月 3 日 大宮ソニックシティ (埼玉県)
- ⑫ 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 2009 年 7 月 3 日 大宮ソニックシティ (埼玉県)
- ⑬ 山田亮 テーラーメイドペプチドワクチン療法の現状と展望 第 13 回日本がん免疫学会総会 2009 年 6 月 24 日 北九州 (福岡県)
- ⑭ 松本和将、佐藤威文、岩村正嗣、小松誠和、峯孝志、山田亮、伊東恭悟、馬場志郎 MVAC 耐性進行・再発膀胱癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法の検討 第 13 回日本がん免疫学会総会 2009 年 6 月 24 日 北九州 (福岡県)
- ⑮ 山田亮、野口正典、由谷茂、伊東恭悟 テーラーメイドがんペプチドワクチン: 実用化の展望 第 46 回日本臨床分子医学

会学術集会 2009年4月12日 東京国際フォーラム(東京都)

- ⑯ 山田亮、由谷茂、佐田通夫、伊東恭悟 C型肝炎ウイルス感染者に対する治療を目的としたペプチドワクチンの臨床試験 第67回日本癌学会学術総会 2008年10月30日 名古屋国際会議場(愛知県)
- ⑰ 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30日 名古屋国際会議場(愛知県)
- ⑱ 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29日 名古屋国際会議場(愛知県)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計4件)

- ① 名称: C型肝炎ウイルス由来ペプチド
発明者: 山田亮、伊東恭悟、佐田通夫、由谷茂
権利者: (株)グリーンペプチド
種類: 特許
番号: 10009742.7
出願年月日: 平成22年9月16日
国内外の別: 国外
- 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: 特許
番号: PCT/JP2009/005654
出願年月日: 平成21年10月27日
国内外の別: 国外
- ③ 名称: C型肝炎ウイルス由来ペプチド
発明者: 山田亮、伊東恭悟、佐田通夫、由谷茂
権利者: (株)グリーンペプチド
種類: 特許
番号: 08021733.4
出願年月日: 平成20年12月15日
国内外の別: 国外
- ④ 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: 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

○取得状況 (計2件)

- ① 名称: C型肝炎ウイルス由来ペプチド
発明者: 山田亮、伊東恭悟、佐田通夫、由谷茂
権利者: (株)グリーンペプチド
種類: 特許
番号: 4342597
取得年月日: 2009.7.17
国内外の別: 国内
- ② 名称: C型肝炎ウイルス由来ペプチド
発明者: 山田亮、伊東恭悟、佐田通夫、由谷茂
権利者: (株)グリーンペプチド
種類: 特許
番号: 4342519
取得年月日: 2009.7.17
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/sentanca/index.html> (久留米大学先端癌治療研究センター)

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/immun/index.html> (久留米大学免疫・免疫治療学講座)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 亮 (YAMADA AKIRA)

久留米大学・先端癌治療研究センター・教授

研究者番号: 50158177