

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 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：23591954

研究課題名(和文) 直腸癌に対する癌ワクチン療法と術前放射線化学療法の併用療法(第I相試験)

研究課題名(英文) The combination therapy of the cancer-vaccine therapy and the preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer (phase I trial)

研究代表者

釣田 義一郎 (TSURITA, Giichiro)

東京大学・医科学研究所・講師

研究者番号：80345206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、進行直腸癌症例に対して、術前放射線化学療法に併用し、腫瘍特異的ワクチン療法を行う第I相臨床研究であり、その目的は、本併用療法の安全性を検討することであった。しかし、本臨床研究の実施計画書、患者説明文書等の作成は初年度に完了したが、その後残念ながら、臨床試験は研究期間内に施行することはできなかった。

しかし、準備段階として、今までに行ってきた術前放射線化学療法を施行した進行直腸癌症例のデータ解析を行ったこと、試験担当医師のみならず看護師や薬剤師、検査技師の配置教育を行うことができたことは、今後本臨床試験を行なう上で有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study was a phase I clinical trial of the therapy, combined preoperative chemoradiotherapy with tumor-specific vaccine therapy, for the cases with advanced rectal cancer. The purpose of this study was to examine the safety of this combination therapy. Unfortunately, this clinical trial, however the protocol of this clinical trial or the document of informed consent was prepared in the first year, was not able to be performed within research periods.

It was useful, however, in performing this clinical trial in future, to analyze the data of the advanced rectal cancer cases performed preoperative chemoradiotherapy, or to locate and educate not only medical doctors but also nurses, pharmacists, and medical technicians for this study.

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：直腸癌 術前放射線化学療法 癌ペプチド 腫瘍特異的ワクチン療法 臨床試験 免疫療法

1. 研究開始当初の背景

(1) 下部直腸癌の根治手術後の局所再発率は高いため、局所再発を制御する治療法の開発は急務である。

(2) 現在欧米では、下部直腸癌手術においては術前放射線化学療法が標準治療となっている。しかし、術前放射線化学療法は、局所再発の制御(局所再発率の低下)には有効であるが、5年生存率の改善には寄与しない点、術後機能障害によりQOL(quality of life)が低下する点、レジメンをより強力にすると有害事象により手術療法を安全に行えない可能性が高くなる点が問題である。これら三つの問題を克服するために、全身に対する腫瘍免疫の低下を抑制しながら、かつ局所制御力をさらに強力にし、かつ手術療法を安全に行う新しい治療法の開発が必要である。

(3) cDNA マイクロアレイ法の開発により、大腸癌に高発現する新規分子 RNF43 (Ring finger protein 43) および TOMM34 (translocase of outer mitochondrial membrane 34)) が同定され、この2つの分子について日本人にもっとも頻度が高い(60%)HLA-A24 に結合能を持つペプチドが同定された。これらのペプチドは RNF43 あるいは TOMM34 を特異的に認識・傷害する CTL を誘導するがんワクチン療法に応用できるエピトープペプチドである。

2. 研究の目的

(1) HLA-A*2402 を有する進行直腸癌症例に対して、術前放射線化学療法に併用し、RNF43、TOMM34 由来 HLA-A*2402 拘束性ペプチドをそれぞれ IFA (MONTANIDE *ISA51) 1ml と混合し、患者の前頸部あるいは腋窩部の皮下に投与する腫瘍特異的ワクチン療法の第Ⅰ相臨床研究であり、本療法の安全性を検討することを目的とする。

(2) 副次評価項目として、この治療法の臨床

効果に影響をおよぼすと考えられるペプチド特異的免疫反応と腫瘍縮小効果に関連する情報を解析する。

3. 研究の方法

(1) 本臨床試験についての十分な説明及びその同意が得られた進行下部直腸癌症例に対して、試験開始日より、1週間に5日間、骨盤腔に対向4門法にて1日1.8 Gyを28日、計50.4 Gyの放射線照射及び放射線照射日のUFT/UZEL内服を行う。これに併用して、1週間に1回のペプチドワクチン投与を行う。

(2) 手術は、放射線化学療法終了後6週間以降に行い、手術後30日までに発生した有害事象について評価する(第Ⅰ相臨床試験)。

(3) ペプチド特異的免疫反応と腫瘍縮小効果に関連する情報を解析する。

4. 研究成果

(1) 本研究課題の実実施計画書、患者説明文書等の作成は23年度で既に完了していたが、その後結局、臨床試験は研究期間内に施行することはできなかった。その理由としては、術前放射線化学療法が、わが国では標準療法とみなされていないという意見があり(大腸癌治療ガイドラインに明記されており)、術前放射線化学療法が有効であるというエビデンスがない状態で本臨床試験を行なうことは、問題であるとされた。

当施設における本臨床試験の対象となる下部進行直腸癌症例数が年間数例と減少したため、計画自体が実現困難になってしまった。の2点が挙げられる。については、進行直腸癌に対する術前放射線化学療法が全国の主要施設で急速に症例数が増加していることより、有効性を示す高いエビデンスレベルの報告、それによる治療ガイドラインの変更が期待されたが、結局現在まで、それらはなされなかった。当施設における

症例でその有効性を示すことを目指したが、(2)によりそれもできなかった。

今後、本臨床試験を当施設で行うことは、まだ諦めていない。国内外の学会や研究会に参加し発表も行ったこと、当院や関連施設で今までに行われた術前化学放射線療法を併用した進行直腸癌手術症例のデータ整理及びその解析を行ったこと、臨床試験の開始に備え試験担当医師のみならず看護師や薬剤師、検査技師の配置教育を行ったこと、などは、今後本臨床試験を行なう上で有用になると考えている。

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)

Yamaguchi K, Yamaguchi R, Takahashi N, Ikenoue T, Fujii T, Shinozaki M, Tsurita G, Hata K, Niida A, Imoto S, Miyano S, Nakamura Y, Furukawa Y. Overexpression of cohesion establishment factor DSCC1 through E2F in colorectal cancer. *PLoS One*. (査読あり) 17;9(1):e85750. doi: 10.1371/.2014

Hata K, Shinozaki M, Toyoshima O, Toyoshima A, Matsumoto S, Saisho T, Tsurita G. Impact of family history of gastric cancer on colorectal neoplasias in young Japanese. *Colorectal Dis*. (査読あり) ;15(1):42-6. .2013

Adachi E, Koibuchi T, Okame M, Sato H, Imai K, Shimizu S, Tsurita G, Oyaizu N, Iwamoto A, Fujii T. Case of secondary syphilis presenting with unusual complications: syphilitic proctitis, gastritis, and hepatitis. *J Clin*

Microbiol. (査読あり) 49(12):4394-6. 2011.

Shuno Y, Hata K, Sunami E, Shinozaki M, Kawai K, Kojima T, Tsurita G, Hiyoshi M, Tsuno NH, Kitayama J, Nagawa H., Is surveillance endoscopy necessary after colectomy in ulcerative colitis? *ISRN Gastroenterol.* (査読あり) doi: 10.5402/2011/509251. 2011

釣田義一郎, 水野靖大, 畑啓介, 篠崎大, 今井浩三. 分子腫瘍マーカー 治療経過と経過指標として. *Current Therapy* (査読なし) 29(12):1104-8. 2011

[学会発表](計4件)

釣田義一郎, 谷澤健太郎, 吉岡佑一郎, 篠崎大. 治癒切除不能大腸癌に対する積極的集学的治療の有効性についての検討. 第114回日本外科学会定期学術集会. 2014年4月3日. 京都

釣田義一郎, 畑啓介, 谷澤健太郎, 篠崎大. 標準治療が無効と判断された再発直腸癌に対して FOLFOX 療法をやり直したところ長期生存が得られた1例. 第68回日本消化器外科学会総会. 2013年7月18日. 宮崎

Tsurita G, Shinozaki M, Hata K. The therapeutic strategy of the stage IV colorectal cancer. XXV Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons. June 6, 2012, Bologna

釣田義一郎, 篠崎大, 水野靖大, 畑啓介. Stage IV 大腸癌の治療戦略. 第75回大腸癌研究会. 2011年7月18日. 東京

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況（計0件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

釣田 義一郎（TSURITA, Giichiro）

東京大学・医科学研究所・講師

研究者番号：80345206

(2) 研究分担者

篠崎 大（SHINOZAKI, Masaru）

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：10312315

畑 啓介（HATA, Keisuke）

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：60526755