

平成21年 3月31日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791140
 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施行中のマクロファージの動態
 研究課題名（英文）Analysis of dendritic cells in gynecologic cancer patients during WT1 peptide vaccine
 研究代表者
 大野 智（OHNO SATOSHI）
 金沢大学・医学系研究科・准教授
 研究者番号：90345629

研究成果の概要：本研究では、がん免疫療法（WT1 ペプチドワクチン療法）施行期間中の樹状細胞（単球系細胞）の動態と臨床効果との関連について検討した。その結果、治療無効症例ではワクチン投与前から末梢血中にミエロイド系樹状細胞は殆ど認められず、治療有効症例ではワクチン投与前から健常人とほぼ同等のミエロイド系樹状細胞を末梢血中に認めた。このことから、WT1 ペプチドワクチン療法の臨床効果の予測因子として末梢血中ミエロイド系樹状細胞の数が関与している可能性が強く示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

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：婦人科腫瘍学、がん、WT1、免疫療法、ペプチドワクチン、樹状細胞、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か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、金沢大学医学部付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のサイトカイン産生のバランスとその選択的な機能の解明は今後の重要な課題と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、がん免疫療法(WT1ペプチドワクチン療法)施行期間中の樹状細胞(単球系細胞)の動態を検討するとともに、その結果と臨床効果との関連について検討することを目的としている。

3. 研究の方法

金沢大学医学部附属病院にて実施されている WT1 ペプチドワクチン療法の概略は以下の通りである。

なお、本臨床試験は金沢大学医学倫理委員会および金沢大学医学部附属病院臨床試験審査委員会の承認を得た上で平成18年10月より既に開始されている。

【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 (mp 235-243)

<アジュバント>

Montanide ISA 51 (不完全アジュバント)

<対象疾患>

婦人科悪性腫瘍(子宮頸癌、子宮体癌、子宮肉腫、卵巣癌、その他の婦人科悪性腫瘍)

<主要評価項目>

(1) 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

(2) RECIST(Response Evaluation

Criteria in Solid Tumors)基準に準じた有効性の評価

<副次評価項目>

(1) WT1 特異的免疫応答の評価

(2) 末梢血中のマクロファージ系細胞(樹状細胞)の動態

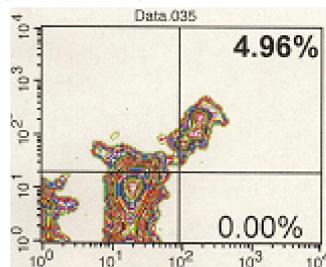
4. 研究成果

(1) WT1 ペプチドワクチン療法

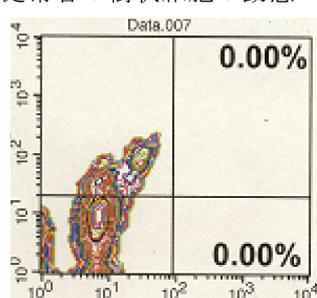
2009年3月末までに婦人科悪性腫瘍患者12名を対象に WT1 ペプチドワクチン療法を試行した。RECIST 効果判定基準にて、完全奏功0例、部分奏功0例、病状安定3例、病状進行9例であった。臨床試験の脱落症例が3例おり、3ヶ月間のワクチン投与の完遂率は75%であった。なお、ワクチン投与による重篤な副作用は認められなかった。

(2) 末梢血中樹状細胞数の動態

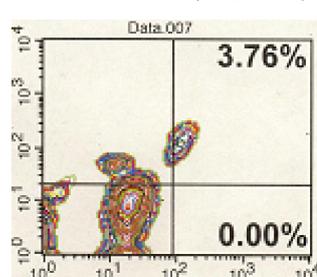
12名のうち7名に関して末梢血中のミエロイド系樹状細胞の数をフローサイトメリーにて測定した。臨床効果との関連を調べたところ、病状進行症例では末梢血中にミエロイド系樹状細胞は殆ど認められず、病状安定症例では健常人とほぼ同等のミエロイド系樹状細胞を末梢血中に認めた(下図)。



健常者の樹状細胞の動態



ワクチン療法無効例の樹状細胞の動態



ワクチン療法有効例の樹状細胞の動態

このことから、WT1 ペプチドワクチン療法の臨床効果の予測因子として末梢血中のミエロイド系樹状細胞の数が関与している可能性が強く示唆された。

以上の結果から、WT1 ペプチドワクチン療法の臨床効果を高めるためには、患者の骨髄機能、特に細胞傷害性 T リンパ球の誘導に不可欠なミエロイド系樹状細胞の質的・量的改善が必要であることが推測される。そこで、今回得られた結果を踏まえ、現在、ミエロイド系樹状細胞を活性化するアジュバントを併用したペプチドワクチン療法を計画している。

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 8 件)

- ① Ohno S, Dohi S, Ohno Y, Kyo S, Sugiyama H, Suzuki N, Soma G, Inoue M, Immunohistochemical detection of WT1 protein in endometrial cancer, *Anticancer Res*, 29, 1691-1695, 2009, 査読有
- ② 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*, 29, 809-915, 2009, 査読有
- ③ Izumoto S, Ohno S, Kawase I, Sakamoto J, Sugiyama H, Yoshimine T (22 人中 14 番目), Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme, *J Neurosurg*, 108, 963-971, 2008, 査読有
- ④ Ohno S, Kinoshita T, Ohno Y, Minamoto T, Suzuki N, Inoue M, Suda T, Expression of NLRP7 (PYPAF3, NALP7) protein in endometrial cancer tissues, *Anticancer Res*, 28, 2493-7, 2008, 査読有
- ⑤ Tsuboi A, Ohno S, Sakamoto J, Kawase I, Sugiyama H (21 人中 13 番目), Wilms tumor gene WT1 peptide-based immunotherapy induced a minimal response in a patient with advanced therapy-resistant multiple myeloma, *Int J Hematol*, 86, 414-417, 2007, 査読有
- ⑥ Ohno S, Ohno Y, Suzuki N, Soma G, Inoue M, Cyclooxygenase-2 expression correlates with apoptosis and angiogenesis in endometrial cancer tissue, *Anticancer Res*, 27, 3765-3770, 2007, 査読有
- ⑦ Mori N, Kyo S, Sakaguchi J, Mizumoto Y, Ohno S, Maida Y, Hashimoto M, Takakura M, Inoue M, Concomitant activation of AKT with extracellular-regulated kinase 1/2

occurs independently of PTEN or PIK3CA mutations in endometrial cancer and may be associated with favorable prognosis, *Cancer Sci*, 98,1881-1888, 2007, 査読有

- ⑧ Mizumoto Y, Kyo S, Mori N, Sakaguchi J, Ohno S, Maida Y, Hashimoto M, Takakura M, Inoue M, Activation of ERK1/2 occurs independently of KRAS or BRAF status in endometrial cancer and is associated with favorable prognosis, *Cancer Sci*, 98,652-8, 2007, 査読有

[学会発表] (計 12 件)

- ① 大野智、がんの医療現場における補完代替医療の現状と課題、第 4 回山陰放射線腫瘍学研究会、2009.3.28、松江
- ② 大野智、井上正樹、金沢大学における WT1 ペプチドを用いたがんの免疫療法の第 II 相臨床試験、第 10 回 WT1 ペプチド癌免疫療法研究会、2009.2.21、大阪
- ③ 大野智、WT1 ワクチンの臨床試験、第 45 回婦人科腫瘍学会学術集会「未来医療ワークショップ 難治性癌への新しい取り組み」、2008.11.22、金沢
- ④ 大野智、自然免疫賦活を評価機軸とした補完代替医療の今後の展望、第 26 回自然免疫賦活技術研究会、2008.8.29、高松
- ⑤ 大野智、がんの補完代替医療-金沢大学の取り組みについて-、徳島大学病院補完代替療法室・おくすり相談室 第 3 回担当者会 2008.7.14. 徳島
- ⑥ 大野智、1. 悪性固形腫瘍患者における *Agaricus blazei* を用いた臨床試験、2. がんの補完代替医療ガイドブック、厚生労働省がん研究助成金「17-14：がんの代替療法の科学的検証と臨床応用に関する研究」班、平成 20 年度第 1 回会議、2008.5.31、大阪
- ⑦ 大野智、悪性固形腫瘍患者における *Agaricus blazei* を用いた臨床試験、厚生労働省がん研究助成金「17-14：がんの代替療法の科学的検証と臨床応用に関する研究」班、平成 19 年度第 2 回会議、2007.12.14、大阪
- ⑧ 大野智、ワークショップ:Reactive Oxygen Species (ROS) とバイオ治療法「ROS を念頭において展開された補完代替医療の評価と、新規医療への転換の可能性」、第 11 回バイオ治療法研究会、2007.12.1、東京
- ⑨ 大野智、我が国のがん医療現場における補完代替医療の現状と課題、日本食品機械研究会第 5 回フォーラム、2007.9.13、裾野
- ⑩ 大野智、がんの補完代替医療、日本医薬品卸勤務薬剤師会 愛知県支部 2007.9.12. 名古屋
- ⑪ 大野智、鈴木信孝、石崎純子、井上正樹、金沢大学における WT1 ペプチドを用いたがんの免疫療法の第 II 相臨床試験、第 7 回 WT1 ペ

プチド癌免疫療法研究会、2007. 8. 25、大阪
⑫大野智、がんの補完代替医療ガイドブック・悪性固形腫瘍患者における Agaricus blazei を用いた臨床試験、厚生労働省がん研究助成金「17-14：がんの代替療法の科学的検証と臨床応用に関する研究」班、平成19年度第1回会議、2007. 6. 8、大阪

〔図書〕（計1件）

①住吉義光、大野智、「がんに効く」民間療法のホント・ウソ-補完代替医療を検証する
中央法規出版 2007年7月発行

〔その他〕

報道関連情報

毎日新聞「代替医療最新ガイド」にて、研究代表者が連載し、ペプチドワクチン療法にて紹介をする（2007. 2. 26）

読売新聞「医療ルネサンス」にて、WT1 ワクチン療法について紹介される（2007. 6. 15）

ホームページアドレス

<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med67/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 智 (OHNO SATOSHI)
金沢大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：90345629

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし