

HLA 拘束性 VEGF receptor type 1+2ペプチドワクチン 投与による難治性進行・再発性乳癌治療 第1+2相臨床研究中間報告と基礎研究のtranslation

白川一男¹⁾、吉井 淳¹⁾、吉田浩二²⁾、中村祐輔²⁾、上西紀夫³⁾、吉本賢隆¹⁾

1) 国際医療福祉大学三田病院乳腺センター、2) 東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 3) 公立昭和病院

はじめに

平成21年3月1日より第1+2相臨床研究として難治性再発性乳癌症例（対象症例数30例）に対する HLA 拘束性 VEGF receptor type1+2 (Flt-1+KDR) ペプチドワクチン投与が開始されました。同臨床試験経過報告と同基礎研究解析結果の translation について発表します。ここでの translation とは、昨年、一昨年と発表してまいりました、乳癌におけるリンパ血管擬態（乳癌巣内での癌細胞が構成する偽血管と偽リンパ管）の存在と分子標的（偽血管と偽リンパ管が発現する VEGF receptor type1）として、CTL（細胞障害活性化T細胞）を誘導して治療を試みるものです。リンパ血管擬態構成細胞は、予後不良独立因子であり、リン酸化 Flt-1 陽性細胞率が70%程度存在することを述べてまいりましたので、その整合性を確認できる機会となりました。

私どもが提唱したリンパ血管擬態は、大腸癌、脳腫瘍（glioma）、肉腫、卵巣癌、メラノーマにおいても認められ、現在では Cancer Stem Cell または、EMT（epithelial to mesenchymal transition）と解釈されております。Cancer Stem Cell は治療抵抗性が強く、再発の根拠とされています。

ペプチドワクチンにつきましては、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターでの網羅的 DNA 解析結果から、乳癌分子標的として VEGF receptor type1+2 に注目し、HLA 拘束性 VEGF receptor type1+2 ペプチドワクチンが作製されました。

第1+2相臨床研究登録状況は、4月10日現在で30症例に到達致しました。現時点での経過報告として著効した2例の症例報告を行います。

背景・目的

Stage IV 乳癌または再発性乳癌の治療率は極めて低く（incurable disease とされます）、治療法は確立されていません。evidence level の高い治療法は、存在しません。微小癌巣に対し、MTD 理論に基づく短期決戦で挑む、術後補助療法とは異なった治療戦略が必要です。難治性進行・再発性乳癌は、大きな癌巣に対し、耐性との無期限の戦いとなるため、副作用の低い長期投与が可能な治療法が不可欠となります。一方、免疫療法は、腫瘍細胞に高発現かつ正常細胞に発現なくかつ強い免疫原性を有する分子標的は少ないとされます。HLA class I の発現低下・消失による CTL 攻撃回避や、標的分子の欠落による CTL 攻撃回避により治療効果を得難い状況にあるとされます。同臨床試験の背景として、VEGFR1、R2を認識する CTL 前駆細胞が癌患者において存在することが確認されており、標的細胞を腫瘍細胞ではなく、新生血管としています。VEGFR1、2は腫瘍新生血管内で高発現し、正常細胞ではほとんど発現しないため分子標的に適しています。さらに、予後不良独立因子であるリンパ血管擬態呈示乳癌は、全乳癌の12-15%程度存在し、VEGFR1が乳癌細胞中に発現し、VEGF シグナル阻害により、移植動物モデルにおいて腫瘍が縮小することを報告してきました。

HLA 拘束性については、日本人の約60%が HLA-A2402を有し、約20%が HLA-A0201を有しております。

対象と方法

・進行・再発乳癌で標準化学療（Anthracycline、Taxan、Hormon therapy、Trastuzumab）が前加療として施行され、不応、または、有害事象のため施

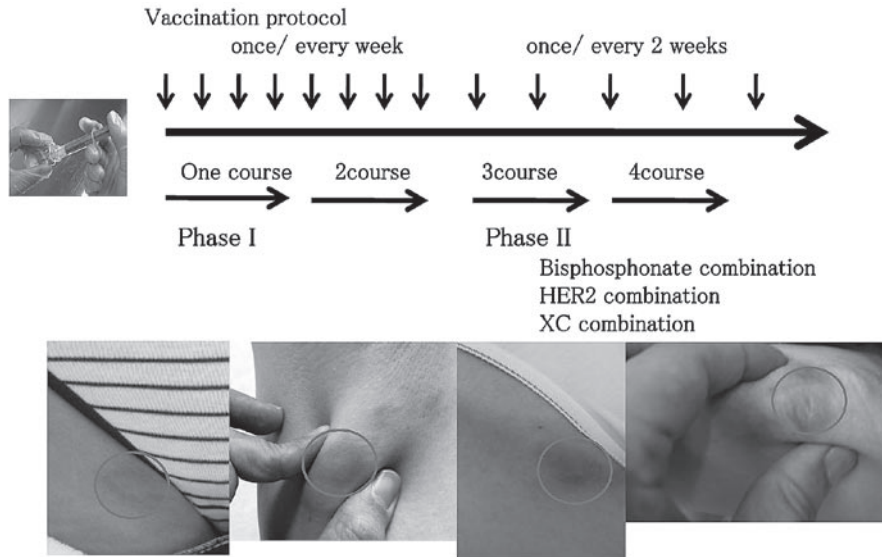


Fig. 1 Vaccination protocol と DTH 反応

行困難な場合

- ・ PS:0-2 (骨転移を有する場合は PS3を含める)
- ・ 20-85歳
- ・ RECIST 評価可能病変を有する
- ・ HLA-A2402、A0201拘束性
- ・ 前治療終了から 2 週間以上経過
- ・ 3 カ月以上の生命予後が見込める
- ・ WBC 1500-20000/ μ l、Plt 7 万/ μ l 以上、AST/ALT 150IU/L以下、T-bil 3 mg/dl 以下、Cr 3 mg/dl 以下

除外項目

- ・ 妊娠中・断乳不能。挙児希望
- ・ DIC
- ・ 活動性の感染症 (B、C 型肝炎を除外)
- ・ 活動性胃十二指腸潰瘍を有する
- ・ コントロール不能な高血圧、心不全、心筋梗塞の既往
- ・ ステロイド、免疫抑制剤の継続投与が必要

プロトコル (Fig.1)

IFA と混和した HLA 拘束性 VEGF receptor type1+2 ペプチドワクチンを鼠径部または、健側腋窩に皮下投与。vaccination 部位と DTH 反応所見を呈示します。

評価方法

primary endpoints として、1. 安全性、2. 有効性と全生存期間 (OS)。

2nd endpoints として、1. 免疫反応 (in vitro CTL 誘導能、HLA tetramer による TCR の量的解析)、2. 臨床的有効性 (無増悪期間、腫瘍縮小に関する情報)

結果

当ペプチドワクチンの有効性評価項目で重要視されるのが、全生存期間 (OS) です。難治性進行・再発性乳癌を対象としており、標準化学療 (Anthracycline、Taxan、Hormon therapy、Trastuzumab) が前加療として施行されていることを制限としているため、30症例規模の中間報告については控えさせていただくことといたしました。そこで、著効 2 症例の臨床経過を呈示します。

症例 1

50歳女性。多発性肝・骨転移症例です。原発巣の手術施行 (BT+Ax level-III) 時病理結果は a1、n (14/15)、ER-、PgR+、HER2 1+ でした。前治療歴として、CAF、末血幹細胞移植による超大量化学療法、ホルモン療法 (TAM、AI、MPH)、Xeloda、PTX、VNR があり、いずれも PD と診断されておりました。他に、治験薬剤投与、骨転移に対して脊椎後方除圧固定術が施行されております。Triple negative に属し、治療抵抗性です。

ペプチドワクチン投与開始後、CA15-3 と CEA の低下を認めております。RECIST に基づく画像評価でも転

平成 21 年度奨励報告

多発性肝・骨転移症例 (原発巣:a1, n(14/15), ER-, PgR+, HER2 1+)
 前治療歴: CAF, 末血幹細胞移植による超大量化療、TAM, AI, MPH, Xeloda, PTX, VNR

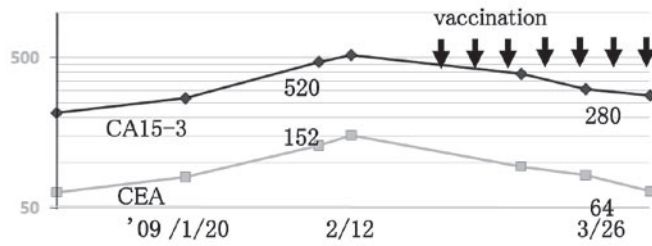
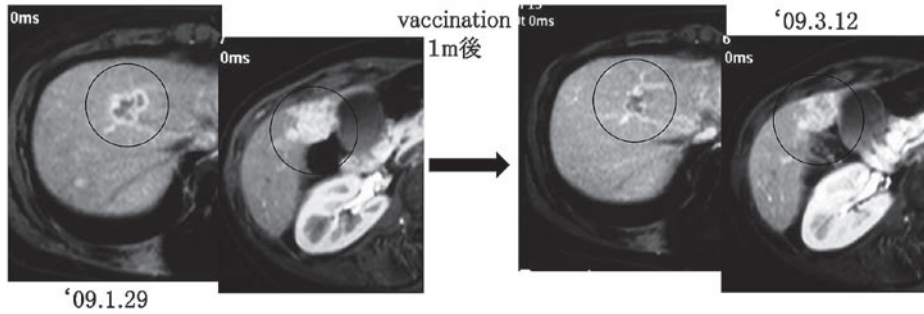


Fig. 2A 50歳女性

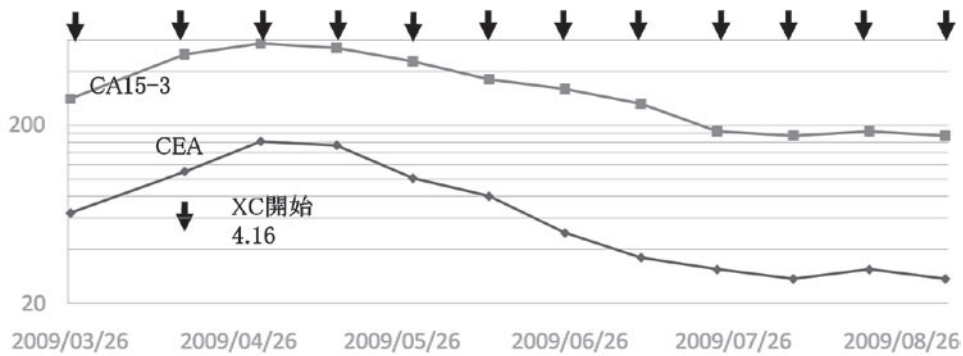
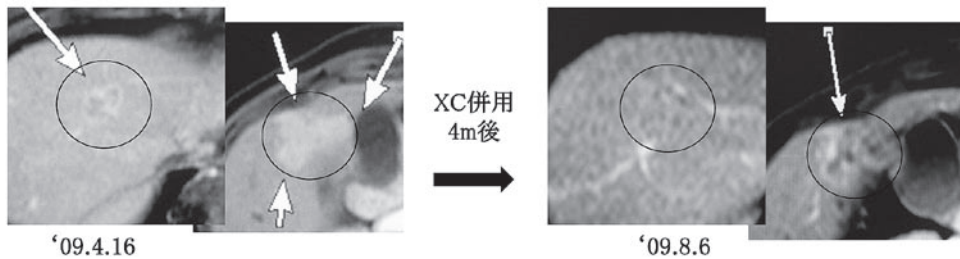


Fig. 2B 50歳女性

リンパ節・多発性肝転移 (原発巣: ER+, PgR+, HER2 3+)
 前治療歴: AC, Arimidex, Herceptin+TXL, Herceptin+TXT

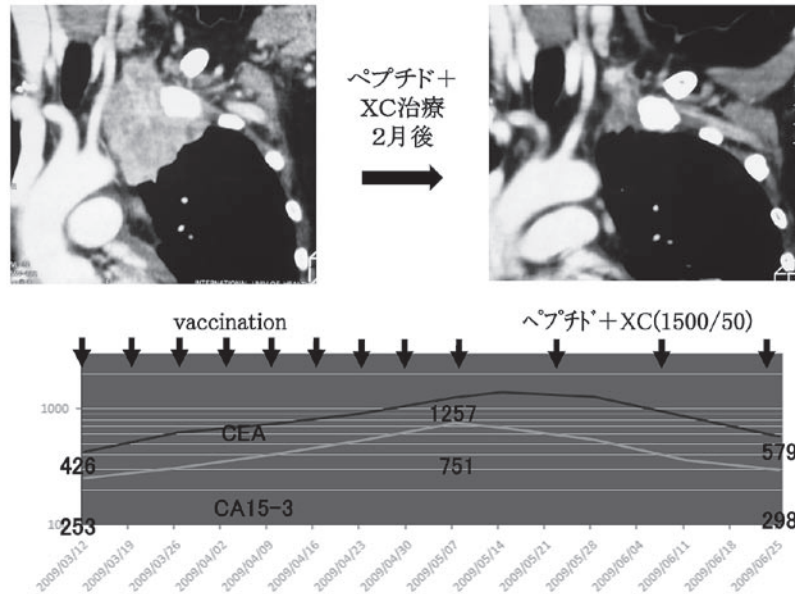


Fig. 3 54歳女性

移性肝腫瘍 (S5+S8) の縮小を認め、評価点 (投与開始後8週間) においてPRと診断しました (Fig. 2A)。

以降、徐々にCA15-3とCEAの上昇と転移性肝腫瘍の増大を認め、PDと診断しております (Fig. 2B)。この時点でメトロノミック治療としてのXC (Capecitabine 1500mg+Cyclophosphamide 50mg) を追加しております。再び、CA15-3とCEAの低下を認め、転移性肝腫瘍の再縮小 (PR) を認めております (Fig. 2B)。

症例 2

54歳女性、リンパ節・多発性肝転移症例です。原発巣の手術施行時のサブタイプは、ER+, PgR+, HER2 3+でした。

前治療歴として、AC, Arimidex, Herceptin+TXL, Herceptin+TXTがあり、いずれもPDと診断されておりました。

ペプチドワクチン投与開始後、CA15-3とCEAの上昇を認めております。RECISTに基づく画像評価でも

リンパ節転移病巣 (SC+IC level-III) の増大を認め、評価点においてPDと診断しました (Fig. 3)。この時点でメトロノミック治療としてのXC (Capecitabine 1500mg+Cyclophosphamide 50mg) を追加しました。CA15-3とCEAの低下を認め、リンパ節転移病巣の縮小 (PR) を認めております (Fig. 3)。

考察

乳癌幹細胞は、昨年述べましたごとく、①どこから発生するのか、②静止幹細胞なのか、③特定なマイクロ環境により強く保護され影響を受けているのか、④薬剤や放射線に耐性を有するのかなど、未解明な状況です。私どもの提唱するリンパ血管擬態が、乳癌幹細胞のいずれかの段階に位置するのか、EMTなのか、は依然として研究段階ですが、③特定なマイクロ環境により強く保護され影響を受けているのは明らかであり、同病態における発現分子に対する加療が開始された意義は非常に大きいと実感いたしております。