

難治がんに対する ペプチドワクチン療法の臨床開発

滋賀医科大学医学部腫瘍内科・腫瘍センター
教授・腫瘍センター長 醍醐 弥太郎



がん医療においては各種治療法の進歩により患者の生存期間の延長が認められる一方で、年間約34.4万人のがん死亡数が示す通り、標準治療不応の難治がんに対して新規の治療法の開発と速やかな実用化が求められています。また、新薬開発研究やその薬事承認に向けた臨床研究の体制を整備して医薬品開発を推進し、その成果を社会に還元することは、がん研究者ならびに臨床腫瘍医に期待される重要な役割のひとつと考えます。

近年、免疫機構をつかさどるT細胞が抗原を認識する機構が明らかになり、腫瘍で特異的に作られる腫瘍抗原の中に細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte: CTL)に認識されるタンパク質が発見され、腫瘍抗原やその遺伝子を利用した治療法が研究されています。例えば、悪性黒色腫においてCTLが腫瘍細胞の目印として認識する腫瘍抗原が同定されて以来、さまざまな種類のがんにおける腫瘍抗原が同定されています。これらのがん細胞の目印となるがんペプチド(ペプチドワクチン)を人工的に作り、薬剤としてがん患者に投与すると、CTLは体内で樹状細胞からがんペプチドの情報をもらい増殖します。その結果、がん細胞への攻撃力が強まり、が

んの排除、または進行を抑える効果が期待されています。これまで各種のがんで、がんペプチドワクチン療法の臨床試験が実施されており、また、その変法としてインターロイキン-2や顆粒球単球コロニー刺激因子などの免疫活性化物質との併用、改変ペプチドの開発、ペプチドパルス樹状細胞療法の臨床試験なども行われています。現在の科学的根拠に基づくがん治療法(外科的切除術、がん薬物療法、放射線療法)の改良・新規開発に加えて、生体への侵襲が少なく患者が本来有するがん特異的な免疫能を最大限に活用するがん治療用ワクチン等が次世代の治療法として実用化されれば、既存の治療法の治療効果を補完し、早期がんの治癒や進行がん・治療抵抗性腫瘍の治療成績の向上につながると期待されます。

しかしながら、近年までがん治療用ワクチンにおける国内外の臨床試験は、期待されたほどの抗腫瘍効果が得られておらず、がんワクチン療法の作用機序を理解した科学的検証が必要となっています。FDAが「がん治療用ワクチンのための臨床医学的考察」と題するガイダンスを公表しましたが、このガイダンスは、がん治療用ワクチンの臨床試験の実

施申請をしたい企業に対して、がん治療用ワクチンの開発試験に際しての臨地的見地から望ましい試験デザインの考え方を提供したものであり、第Ⅰ相および第Ⅱ相試験（早期臨床試験）、第Ⅲ相試験（後期臨床試験）に共通の考察すべき観点や生物製剤の臨床開発段階で特に注意すべき観点を議論しています。現在、製薬企業が進めているがん治療用ワクチン開発に向けた複数の後期臨床試験の結果次第では、今後のがん治療用ワクチン製剤の開発が急展開する可能性もありますが、わが国においても、有望な創薬シーズの探索から薬事申請を見据えた治験まで迅速に進めていく研究開発戦略と基盤整備がこれまで以上に求められています。

今日、ゲノム研究の進展により、がん細胞の中の遺伝子やタンパク質の量や質の変化に基づき、がんが発生するメカニズムの全体像をより網羅的に把握することが可能となっています。われわれは、難治がんのひとつである肺がんの新しい診断法と治療薬の開発に貢献することを目的に、以下に示す探索戦略でゲノム解析技術を用いた1000症例以上の肺がん試料（がん組織・細胞）の網羅的遺伝子・タンパク質の発現解析を行ってきました。す

なわち、(1) レーザーマイクロダイセクション法でがん細胞部分を選択的に採取した肺がん組織と正常30臓器のゲノムワイドのマイクロアレイ解析による遺伝子発現情報、(2) 組織マイクロアレイシステムによる臨床情報と連結したタンパク質の発現情報、(3) 迅速ELISAシステムを用いて得られた肺がん患者血清中のがん関連タンパクの情報をもとに取得し、さらに、これらの分子から腫瘍抗原を同定して、(4) siRNAや抗体によるがん細胞での機能阻害実験や正常細胞への遺伝子導入実験により、がん細胞の増殖・浸潤に関与すると考えられる遺伝子について、創薬スクリーニング系の構築を念頭にその主要分子経路の機能解析を進めています。また、(5) 質量分析計を用いて肺がん患者と健常者の血清タンパク質量やその糖鎖修飾レベルを比較解析して得られたプロテオーム・グライコーム情報をマイクロアレイデータと統合し、糖鎖修飾を標的とした血清バイオマーカーの開発を進めています。これらの諸段階を経て同定された候補標的分子の多くはがん細胞の増殖や悪性化に関わる腫瘍抗原であり、この中から、われわれの設定した治療用ワクチン開発の標的分子選択の3条件（1. 癌遺伝子の

機能を有する。2. 遺伝子産物量を減少させると細胞周期の停止、染色体不安定化、細胞老化、もしくはアポトーシスが誘導される。3. 正常細胞では発現がないか生殖もしくは胎児組織のみで発現するいわゆる癌・精巢（胎児）抗原。）を満たす約40種類のがん特異的タンパク質（腫瘍抗原）を同定しました。さらに、その情報をもとにCTLを誘導する能力の非常に高いがんペプチドワクチンのスクリーニングを行い、複数のペプチド抗原を同定しています。これらの独自開発したペプチドワクチンを利用し、肺がんに対する抗腫瘍効果の統計学的・免疫学的に詳細な評価を行うために、滋賀医科大学附属病院において、標準的な抗がん剤治療が無効になった肺がん患者を対象とした臨床試験を実施して、臨床的有効性を科学的に検証しています。また、これまでの試験での知見を踏まえて、薬

事承認（医薬品としての国の認可）に向けた検討を開始しており、標準療法不応の非小細胞肺癌を対象にICH-GCP（医薬品の臨床試験の実施に関する基準の国際ガイドライン）に準拠した試験体制で医師主導型多施設共同臨床試験を実施しています。

今日、海外におけるさまざまながん治療薬の開発や新たな臨床試験のエビデンスの集積は急速に進んでおり、新薬開発の内外格差がさらに拡大することが懸念されています。がん患者の延命とQOL改善効果のある日本発の各種のがん治療薬の開発研究や臨床試験を推進して新薬を創出することは、がん医療水準の地域格差の是正や現在30兆円に上る国民医療費の抑制と適正化、がんにかかっても生きる希望を持って安心して暮らせる健康寿命の延長によるわが国の社会活力の向上に貢献すると期待されます。