

日本発樹状細胞がんワクチン Vaccell[®] の臨床応用

岡本 正人

北里大学薬学部先端免疫治療学 北里大学北里研究所病院腫瘍センター

はじめに

癌免疫療法に何度目かの風が吹いているようだ。果たして今回の「風」は「本物」であるのか？ ホルモン不応性前立腺癌に対する樹状細胞ワクチン sipuleucel-T の FDA 承認に続き、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体等のチェックポイント阻害剤が次々と承認されている。抗 PD-1 抗体 nivolumab は欧米に先駆けて本邦でいち早く悪性黒色腫に対して承認を受けた。さらに T 細胞受容体 (TCR) やキメラ抗原受容体 (CAR) を用いた遺伝子改変 T 細胞療法も優れた治療効果が報告され注目されている。そして、ペプチドやタンパク等の抗原のみ（あるいは抗原+アジュバント）を用いたがんワクチンのネガティブデータが第 III 相試験において続発した後、抗原提示細胞を ex vivo で加工してワクチンとする樹状細胞 (dendritic cell: DC) ワクチンが再び注目されている。細胞加工技術の進歩がこれをサポートしていることはもちろんであるが、再生医療新法や改正薬事法も細胞医薬品の開発を後押しするものであるとポジティブに考えたい。

本稿では、われわれが開発に携わっている DC ワクチン Vaccell[®] の臨床応用について概説する。

Vaccell[®] の優位性

Vaccell[®] は「がんと闘うため最適化されたワクチン」と謳われている。DC は抗原提示のみならずその後発現される免疫反応の方向性を決める「司令塔」である。癌細胞を攻撃する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を適切に誘導するためには Th1 環境下で抗原提示が

行われる必要があるが、癌患者体内の DC がどの方向 (Th1、Th2、Th17、制御性 T 細胞 (Treg) あるいは何も誘導しない) に免疫反応を誘導するのかは予測困難である。これが抗原のみを投与する従来のがんワクチンの問題点である。DC を ex vivo で加工して Th1 誘導タイプに「最適化」する方法は理にかなっている。岡本らは DC の最終刺激に際して免疫アジュバント OK-432 を応用することで、TNF- α や LPS と比較して強力な Th1 誘導型 DC ワクチンを作製できることを示し¹⁾ (図 1 A)、これが Toll 様受容体経路を介した反応であることを証明した²⁾ (図 1 B)。このデータを元に Vaccell[®] を開発した。すなわちアフエーシスにより回収した患者由来単球を GM-CSF および IL-4 存在下で培養し未熟 DC を作製後 OK-432 で最終刺激を行い成熟 DC を誘導した。成熟 DC にパルスする抗原としては WT1 および MUC1 を主として用いている (図 1 C)。

膀胱癌に対する Vaccell[®] の治療効果

同ワクチンは、先進医療、臨床研究、自由診療にて多くの癌患者に提供されデータが蓄積された。今回は、最も解析が進んでいる膀胱癌を中心に報告する。

Gemcitabine (GEM) and/or S-1 併用 DC ワクチンを施行された進行・再発膀胱癌患者 49 例にて、初回ワクチン投与時からの生存期間中央値 (MST) は 360 日で過去のデータと比較して延命効果が期待された。この時 GEM により末梢血中の Treg の割合および数の低下傾向を認め、統計学的有意差は認めなかったものの Treg 低下を認めた患者において良好な臨床反応が認められた³⁾。

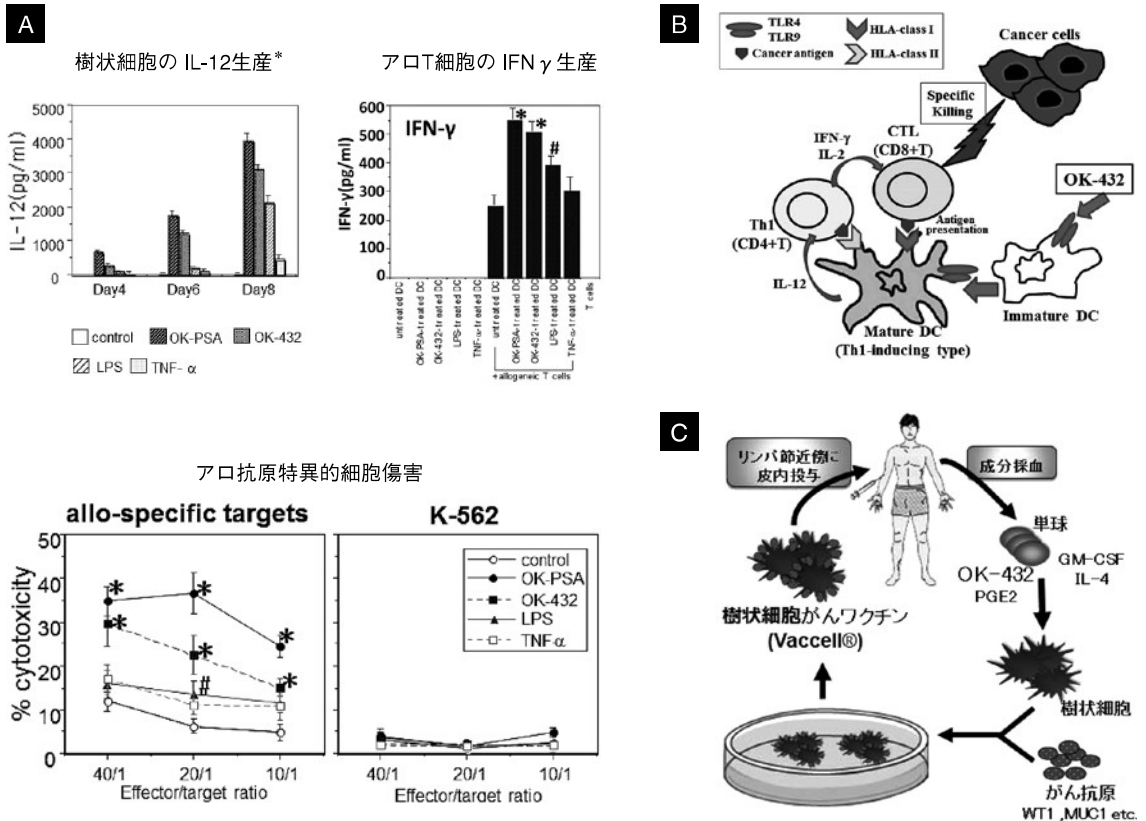


図1 OK-432を用いた樹状細胞ワクチンの作製 (参考文献1より一部改訂引用)
* OK-PSA : OK-432より抽出した活性成分

この結果を元に、多施設で後ろ向き調査を行い小林らにより報告された⁴⁾。標準化学療法併用255例の切除不能肺癌患者（再発癌は除く）において、遅延型過敏反応（DTH）による皮膚反応強陽性患者（発赤>30mm）は弱陽性患者（発赤<30mm）に比較して生存延長を認めた（ $p=0.0217$ in OS from diagnosis, $p=0.0157$ in OS from 1st vaccination）（図2A）。OK-432を併用した患者で有意に皮膚反応強陽性となった（ $p=0.005$ ）。この時のDTH皮膚反応はDCワクチン投与部位（ワクチン1/10量程度（ $DC10^6$ 個）投与した部位）を計測したものであり定量性に欠ける。しかしながら、それでも図2Aに示すごとく免疫療法施行患者群に典型的な delayed separation curve を描き統計学的に有意差が得られたことは極めて重要でありDCワクチンの

responder が存在することを示している。

次に、小井戸らにより、HLA class I 拘束性 WT1 ペプチドのみならず、HLA class II 拘束性 WT1 ヘルパーエピトープを併用したDCワクチンの第I相臨床試験が行われた⁵⁾。ヘルパーペプチド併用群7例は非併用群3例と比較して著名に長期生存し（ $p=0.036$ in OS, $p=0.010$ in PFS）、ここでもDTH皮膚反応は長期生存と極めて強い相関関係を認めた（ $p=0.021$ in OS, $p=0.018$ in PFS）（図2B）。本試験におけるDTH反応は30 μ gのWT1ペプチドを生理食塩水に溶解したものをを用いてより定量性の高い計測法を試みた。発赤<2mmを陰性、2<発赤<5を弱陽性、発赤>5mmを強陽性と判定した。陰性対象として生理食塩水のみ投与した。

上述した小林らの報告と比較することにより、大

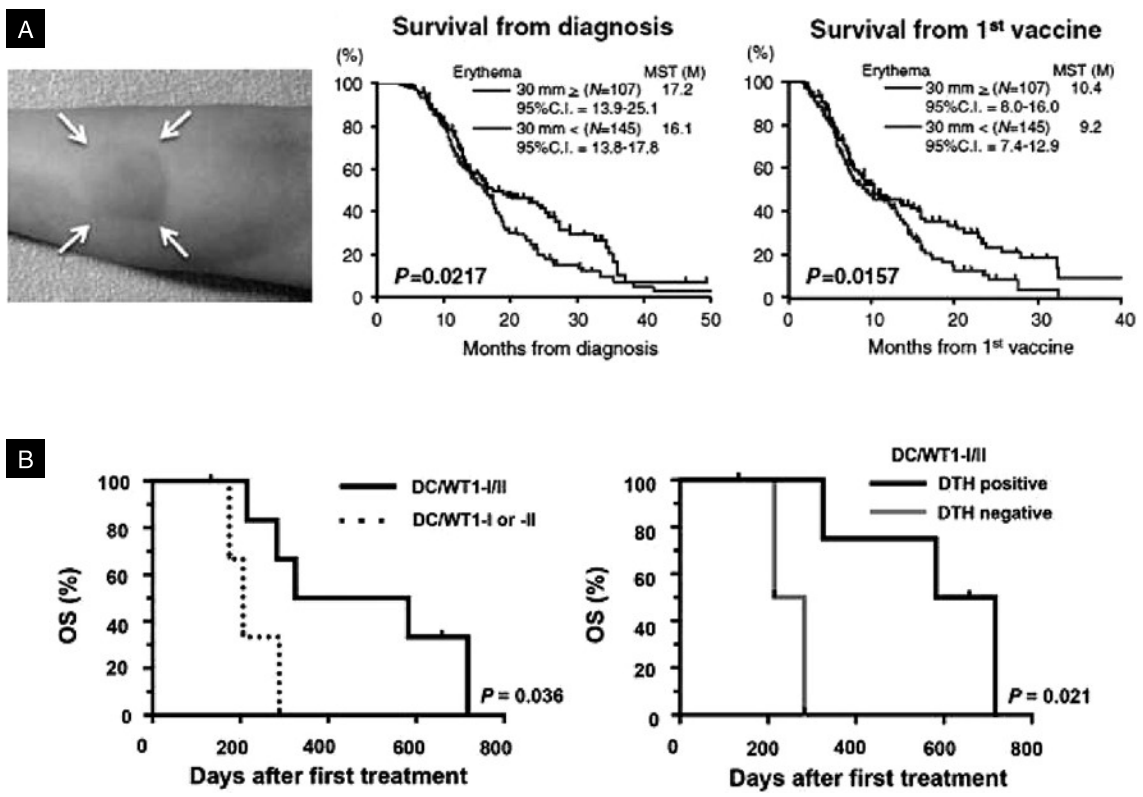


図2 切除不能膵癌に対する樹状細胞ワクチン（参考文献4および5より引用）

規模だが定量性の低いDTH測定が行われた後ろ向き調査と、小規模で定量性の高いDTHを行った前向き試験結果において、ほぼ同様の結果が得られたことは非常に興味深い。

同試験において、ワクチン前の好中球／リンパ球比（NLR）およびWT1テトラマー陽性CTLのPD-1発現は予後と逆相関（それぞれ $p=0.025$ 、 $p=0.018$ ）、CTL中のメモリー分画細胞数は予後と正相関した（ $p=0.046$ ）^{5,6}。

がんワクチンとしてヘルパーエピートプを用いることはTh1以外に、Th2、Th17、Treg等の抗腫瘍免疫反応においては抑制性に働く可能性のある免疫反応を誘導するリスクも高まる。われわれはこのリスクを回避するためにも、ex vivoで適切なタイプに調整されたDCを用いてワクチンを作製すること

が重要であると考えている。

その他の癌種

高橋らはDCワクチンを投与された進行非小細胞肺癌患者62例について報告した⁷。MSTは診断時から27カ月、初回ワクチン投与時から12カ月であった。抗原としてWT1、MUC1、Her2、CEA、腫瘍溶解液のうち数種類がカクテルで使われているがWT1を使用した患者は使用していない患者と比較して長期生存であり（ $p=0.0358$ ）、WT1ペプチドの有用性が示唆された。

齊藤、下平らは造血幹細胞移植後再発した小児白血病患者に対してdonor由来のallogeneic DCワクチンを投与した症例を報告した⁸。DCワクチンは

14回投与され患者および家族の希望でその後継続はされなかった。ワクチン関連 GVHD、その他重篤な有害事象はなく、ワクチンにより WT1 特異的 CTL の誘導も認められた。前回の造血幹細胞移植時より44カ月、DC 終了時より14カ月間の CR が維持された。本症例は移植後の小児悪性腫瘍に対する新規治療法の開発に重要な示唆を与えるものである。

その他、胆管癌、脳腫瘍、卵巣癌、胃癌あるいは DC ワクチンと放射線治療の併用等、多くの良好な治療効果が示唆される後ろ向き調査結果が報告されている。

おわりに

効果的ながん免疫療法を患者に提供するためには、強力ながんワクチンの開発に加えて、癌患者における免疫抑制解除技術の開発（チェックポイント阻害剤など）、ならびに responder/non-responder

判別のためのバイオマーカーの探索が必要である。バイオマーカー探索は治療効果予測のみならず新規免疫抑制解除技術の開発にも直結する重要な課題である。また、本稿で紹介したように適切な前向き試験や治験プロトコール作成のために、過去の症例の後ろ向き調査結果は極めて有用である。後ろ向き調査結果を踏まえた上で、DC ワクチンの臨床効果を明確にするために適切に計画された試験を計画している。

参考文献

- 1) Okamoto M, et al. Cancer Res, 64: 5461-70, 2004.
- 2) Okamoto M, et al. J Natl Cancer Inst, 95: 316-26, 2003.
- 3) Kimura Y, et al. Pancreas, 41: 195-205, 2012.
- 4) Kobayashi M, et al. Cancer Immunol Immunother, 63: 797-806, 2014.
- 5) Koido S, et al. Clin Cancer Res, 20: 4228-39, 2014.
- 6) Takakura K, et al. Anticancer Res, 35:555-62, 2014.
- 7) Takahashi H, et al. Eur J Cancer, 49: 852-9, 2013.
- 8) Saito S, et al. Cytotherapy, 17: 330-5, 2015.

近況報告



北里柴三郎先生が北里研究所を設立されてちょうど 100 年目の 2014 年 4 月に、この白金キャンパスに赴任して 1 年が過ぎました。何も進んでないような、でも最初の 1 年の割にはまあ頑張ったような、自分で自分を評価するのは難しいですが、そんなことよりも、患者さまのために私ができることを精いっぱいやるしかない……これが 2 年目を迎えた私の誓いです。昨年度、いろいろ出来事がありましたが、つい最近の 3 月 7 日に鳥取大学医学部附属がんセンターの辻谷教授に呼んでいただいた「がん免疫セミナー」は本当に素晴らしい経験になりました。錚々たる先生方の御講演を拝聴できたことはもちろんですが、懇親会の「カニ料理」がもう最高!! 私の生涯で最高のカニ料理と言っても過言ではありません。その証拠に皆さん幸せな顔をなさっています(写真)。辻谷先生、先生方、有り難うございました。そして次の日からはまた気合を入れて頑張らねば、患者さまのために……。

