

進行再発大腸癌に対する化学療法併用新規ペプチドワクチン療法の臨床効果と免疫応答能の検討

杉浦史哲 奥野清隆 塩崎均

近畿大学医学部外科学教室

抄 録

進行・再発大腸癌に対し、網羅的遺伝子解析により同定した大腸癌特異的ペプチドワクチン (RNF43-721・TOMM34-299) と UFT/LV の併用療法を行い、安全性と、免疫応答能および臨床効果について評価を行った。UFT (300 mg/m²/日)、LV (75 mg/日) を4週投薬1週休薬で投与し、同時に2種類のペプチドを毎週皮下投与し、5週間で1クールとした。これを原則として2クール施行し効果判定を行ったが、患者が当治療の継続を希望する場合は治療を継続した。登録された20例のうち18例が1クールを完遂した。ペプチドワクチンとの関連が明らかな有害事象としては20例中14例にワクチン投与部位における皮膚反応がみられたが、重篤な副作用は認めなかった。2クール終了後の臨床評価は18例中15例が stable disease、3例が progressive disease と判定された。免疫反応評価において RNF43-721・TOMM34-299 に対してペプチド特異的 IFN- γ 産生細胞が誘導された症例では、誘導されなかった症例に比べ生存期間の延長傾向を認めた。RNF43・TOMM34 由来の新規ペプチドワクチン療法に UFT/LV を加えた併用療法は、安全性を損なうことなく施行でき、全生存期間の改善が期待できる有望な治療法であると考えられた。

Key words: 大腸癌, 免疫化学療法, ペプチドワクチン, UFT/LV

緒 言

近年、cDNA マイクロアレイ法の開発により、腫瘍における数多くの遺伝子発現を網羅的に探索することが可能となり¹⁻³、腫瘍の性質、特徴が遺伝子レベルで解析できるようになった⁴。この手法を用いて、共同研究者の中村らにより大腸癌に高発現する新規分子 RNF43, TOMM34 が同定された。RNF43 は783残基のアミノ酸から成る核内・細胞質内タンパク質であるが、正常組織では胎児期腎・胎児期肺以外では発現しておらず、大腸癌組織の約90%に高発現している。機能としては、大腸癌細胞の増殖に関与していることが解明されている⁵。また TOMM34 は、309残基のアミノ酸から成るミトコンドリア内、細胞質内タンパク質で、やはり正常組織では精巣・卵巣、胎児期肺・胎児期腎・胎児期肝以外には発現していないが、大腸癌組織の約80%に高発現している。機能としては、大腸癌細胞の増殖に関与していることが解明されている⁶。さらに、彼らは RNF43,

TOMM34 の2つの分子について、日本人にもっとも発現頻度が高い⁷ HLA-A24 に結合能を持つペプチドを同定し、このペプチドを用いて健康人末梢血 CD8 陽性T細胞を刺激したところ、ペプチドをパルスした標的細胞に強力な細胞傷害活性を有する細胞傷害性T細胞 (CTL) が誘導できることを証明した。さらにこれらより CTL クローンを樹立し、RNF43 あるいは TOMM34 を内因性に発現しかつ HLA-A24 を有する大腸癌細胞株に対して特異的認識活性を有することを示した^{5,6}。したがって、これらの抗原は何れも大腸癌治療ワクチンとして効果を発現することが期待される。

一方、切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法は5-FU/LV に Irinotecan (CPT-11) を併用した FOLFIRI 療法、5-FU/LV に Oxaliplatin (L-OHP) を併用した FOLFOX 療法、またそれらに bevacizumab を併用したレジメン、および UFT/LV 療法が我が国での標準療法とされている⁸。UFT は5-FU のプロドラッグである Tegafur と、5-FU の分

解阻害作用を有する Uracil を配合した経口の抗癌剤である。経口による UFT/LV 療法は、5-FU/LV 静注療法との比較試験において生存期間、病態進行までの期間に差がなく^{9,10}、重篤な骨髄障害も少ない。

RNF43・TOMM34 由来の新規ペプチドワクチンと UFT/LV の併用療法を行い、その安全性、免疫反応性、および臨床効果について評価を行った。

方 法

切除不能進行再発大腸癌に対して、ペプチドワクチンと UFT/LV 療法を行い、安全性を主目的、免疫反応および臨床効果を副次目的として評価する第 I 相臨床試験を、近畿大学医学部倫理委員会の承認の下、近畿大学医学部外科学と東京大学医科学研究所ヒトゲノムセンターの共同研究プロジェクトとして実施した。

1. 対象症例

登録基準は①組織学的な大腸癌の診断② HLA-A24 陽性、③切除不能病変を有する、④腫瘍臨床効果の判定が可能である、⑤ PS (Performance Status) が 0 または 1、⑥臨床検査において、白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $\geq 10.0 \text{ g/dL}$ 、血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ 、血清クレアチニン $\leq 1.4 \text{ mg/dL}$ 、総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、トランスアミナーゼ \leq 基準値上限の 2.5 倍を満たす、⑦ 20 歳以上、⑧ 3 ヶ月以上の生存が期待できる、⑨ 本人からの文書による同意が得られている、⑩ 前治療から 4 週間以上経過し、重篤な有害事象 (CTCAE Grade 3 以上) を持ち越していない、⑪ 重篤な合併症、重複癌、活動性感染症、免疫不全症を有していない、⑫ HBV、HCV 抗原陰性および HIV 抗体陰性、⑬ 妊婦、授乳婦および妊娠を希望していない、をすべて満たす患者を対象とした。15 例 (適格 12 例) を予定症例数とした。

2. ペプチドおよびワクチン作製

大腸癌に高頻度に高発現し、成人正常組織には発現していない遺伝子 RNF43、および正常組織では主に精巣と卵巣に発現を認める遺伝子 TOMM34 を、HLA-A * 2402 拘束性に特異的に傷害する CTL を誘導できるエピトープペプチド RNF43-721 (NSQPVWLCL)、TOMM34-299 (KLRQEVK-QNL) を用いた。ペプチドは Multiple Peptide System (San Diego, CA, USA) または BCN Peptide (Barcelona, Spain) にて Good Manufacturing Product (GMP) グレードで合成した。これらのペプチドを個別に dimethyl sulfoxide (DMSO) または生理食塩液で溶解、1 mg/mL のペプチド溶液とした後、同量の不完全フロイントアジュバント

(Montanaide ISA-51VG; Seppic, Paris, France) と混和、エマルジョン化してペプチドワクチンとした。

3. ペプチド特異的 interferon- γ (IFN- γ) 産生細胞数の測定

ペプチド特異的 IFN- γ 産生細胞数の測定のため IFN- γ を用いた enzymed-linked immunospot assay (ELISPOT 法) を行った。各被験者よりワクチン投与前と各クール終了後に末梢血を採取し、Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) を用いて密度勾配遠心法で末梢血単核球 (Peripheral blood mononuclear cells: PBMC) を分離し、分離後速やか凍結した。各患者の PBMC は同時に解凍して 20 IU/mL の interleukine-2 を添加、各ペプチド 10 $\mu\text{g/mL}$ を 0 日目と 7 日目に付加し、37°C、5% CO₂ で 14 日間培養した。培養細胞を回収し、当該ペプチドに対し産生する IFN- γ をスポットとして IFN- γ ELISPOT kit と AEC substrate set (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA) および TrueBlue Peroxidase Substrate (Kirkegaard & Perry Laboratories, Geithersburg, MD) を用い測定した。スポットの読み取りと解析には自動 ELISPOT 解析機 ImmunoSPOT S4 (Cellular Technology Ltd, Cleveland, Ohio) を用いた。HLA-A * 2402 拘束性 HIV-Env 蛋白由来ペプチド (RYLRDQQLL) 刺激でのスポット数をバックグラウンドとして除き、ワクチン投与前に比べワクチン投与後に当該ペプチドに対して IFN- γ 産生がみられたものを特異的 IFN- γ 産生細胞数陽性とした。

4. ペプチドワクチンと UFT/LV の併用療法

ペプチドワクチンを 1 回/週で皮下に投与し、同時に UFT (300 mg/m²/日)、LV (75 mg/日) の内服を 4 週投薬 1 週休薬で行い、5 週で 1 クールとした。これを原則として 2 クール施行したが、患者が当治療の継続を希望する場合は治療を継続した。2 クール後のワクチン投与は隔週または隔月に変更し、UFT/LV の内服は 4 週投薬 1 週休薬で継続した。当療法は外来通院で行い、臨床症状の問診、理学的検査を行い、各週に血液・生化学検査を行った。画像検査、免疫学的検査、血清腫瘍マーカーの測定は 1 クール終了毎に行った。

5. 評価指標 (エンドポイント)

1) 主要評価項目 (プライマリーエンドポイント): 有害事象発生割合 (安全性の評価) ペプチドワクチンと UFT/LV 併用投与による有害事象および有害反応を Common Terminology Criteria for Adverse Event v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG/

JSCO版に基づき評価した。UFT/LVの用量制限毒性(DLT)としてGrade3の白血球減少もしくは好中球減少を、ペプチドワクチンのDLTとしてGrade3のワクチン投与部皮膚反応を設定した。DLTの発現を認めない場合を安全であると判定した。

2) 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント):

①奏効割合

ペプチドワクチンとUFT/LV併用投与による主腫瘍変化を投与前後の画像検査等でRECIST1.0に基づき評価した。partial response (PR): ベースライン長径とと比較して標的病変の最長径の和が30%以上減少。progressive disease (PD): 治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和が20%以上増加。stable disease (SD): PRとするには腫瘍の縮小が不十分で、かつPDとするには治療開始以降の最小の最長径の和に比して腫瘍の増大が不十分。と定義し、治療開始時とワクチン5回投与(6週~20週)毎にCT検査を行い評価した。

②無増悪生存期間・全生存期間

ペプチドワクチンとUFT/LV併用投与症例において、無増悪生存期間 Progression free survival (PFS) および全生存期間 Overall survival (OS) をKaplan-Meier法で評価した。

PFSは治療開始時からPDと判定されるまでの期間、OSは治療開始時から死亡までの期間を評価した。死亡に至っていない症例では最終生存確認日で打ち切りとした。

③ペプチド刺激によるin vitro特異的IFN- γ 産生細胞誘導能

末梢血単核球をワクチンしたペプチドにて刺激し、ELISPOT法でワクチン前後のIFN- γ 産生の変化を測定する。

6. 中止基準

試験の中止基準として①CTCAE grade 3および4の有害事象、または予期しない有害事象が認められた場合、②2週間をこえるプロトコル治療の遅滞(休止を含む)がみられた場合、③被験者が試験の中止を希望された場合、④担当医師が試験継続の困難と判断した場合、⑤試験中の死亡、⑥その他、登録後ワクチン投与開始前の増悪(急速な増悪により試験が開始できなかった)、プロトコル違反が判明、登録後の不適格性が判明した場合と設定した。

結 果

1. 患者背景

2007年1月より2009年6月までに、20例の進行再発大腸癌患者が本臨床試験に登録された(表1)。15例を予定症例としていたが、15例目登録時に多数の希望者があり20例となった。そのうち2例(症例10, 17)は、急激な病状の悪化およびプロトコルからの逸脱により、1クール完遂前に本試験を中止したが、ペプチドワクチンおよびUFT/LVに関連した有害事象により試験を中止した症例はなかった。6回以上のワクチン投与が可能であった18例につき、安全性、免疫反応性、および臨床効果の評価を行った。1クール完遂が可能であった18例の患者年齢は平均60.1歳(42歳~83歳)、PS0が11例、PS1が7例であった。18例中14例で5-FU系薬剤による化学療法の前治療歴を有していた。

2. 有害事象・安全性

ワクチンの投与は平均22.9回(6回~51回)、本療法の施行期間は平均40.7週(6週~135週)であった(表2)。全治療期間中に認められた全有害事象を表3に示す。ワクチン投与部位に一致した硬結を14例に認めた。硬結は11回投与までに起こることが多く、長期間継続した。硬結を生じた14例中7例に硬結と一致する皮膚発赤も生じたが、同部に掻痒や疼痛は伴わなかった。1例で水腎症による急性腎機能障害が発生した。これは治療開始前から認めた骨盤内リンパ節の腫大による尿管狭窄によるものであり、DJカテーテル留置により速やかに腎機能障害は改善し、治療を続行し得た。Grade 4以上の有害事象は認められなかった。Grade 3に至る有害事象は水腎症の1例のみであり、他の有害事象はGrade 1または2の軽微なものであった。水腎症に至った症例は、試験開始前よりCTで骨盤内リンパ節転移を認めており、病勢進行によるものと考えられた。

3. 臨床効果

2クール終了後のRECISTに基づいた治療効果判定では18例中15例がSD、3例がPDと判定された(表2)。SD症例(15例)の平均持続期間は230日(7.6ヶ月)、全18例のPFSは219日(7.2ヶ月)であった。腫瘍縮小に至る症例はなかったものの、2009年9月現在、症例9, 19, 20, はSD継続中である。18例のPFSを図1に、OSを図2に示す。特異的IFN- γ 産生細胞の有無でOSを検討したところ、RNF43-721に対する特異的IFN- γ 産生細胞が誘導されたのは10例で、その中央値は28.3ヶ月であるのに対し、誘導されなかった8例の中央値は15.5ヶ月であった。Log-rank検定は $P=0.288$ で有意差はなかった(図3)。TOMM34-299に対する特異的IFN- γ 産生細胞が誘導されたのは12例で、その中央値は29.1ヶ月であるのに対し、誘導されなかった6

表1 患者背景

症例 No.	性別	年齢	組織型	病変	PS	前治療
1	男	56	tub2	骨盤内局所	0	UFT, CPT-11
2	女	64	tub2	肺	0	5-FU, UFT/LV
3	女	57	—	リンパ節	1	5-FU/LV, CPT-11, S-1
4	男	42	tub2	骨盤内局所	0	none
5	女	53	tub1	肺	0	UFT/LV, Vaccine
6	男	54	tub2	肺	0	none
7	女	74	tub2	リンパ節	0	5-FU, UFT/LV
8	男	78	tub2	肺・リンパ節	1	5-FU, UFT/LV, CPT-11
9	男	58	tub2	肺	1	none
10	男	46	—	肝・リンパ節	1	FOLFOX, FOLFIRI, Vaccine
11	男	59	—	結腸・肝・リンパ節	1	FOLFIRI, FOLFOX
12	男	66	tub2	肺・肝・リンパ節	0	S-1
13	女	66	tub1	肺	0	UFT/LV
14	男	49	tub2	肺・肝	0	none
15	女	51	tub2	肝・リンパ節	1	UFT/LV, CPT-11
16	男	66	—	肺・肝・リンパ節	1	UFT/LV
17	女	61	—	肝・リンパ節	1	FOLFOX+Be, FOLFIRI+Be
18	男	54	—	結腸・肝・リンパ節	0	FOLFOX+Be, UFT/LV
19	男	83	—	肺	0	UFT
20	男	66	tub2	肺・骨盤内・骨	1	FOLFOX, FOLFIRI+Be

tub1: Tubular adenocarcinoma well differentiated type, tub2: Tubular adenocarcinoma moderately differentiated type, UFT: Tegafur/uracil, 5-FU: 5-fluorouracil, LV: Leucovorin, CPT-11: Irinotecan, Be: Bevacizumab, S-1: oral fluoropyrimidine formulation that combines tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyridine, and potassium oxonate, FOLFOX: infusional 5-FU/LV+Oxaliplatin, FOLFIRI: infusional 5-FU/LV+Irinotecan.

表2 免疫反応性・臨床効果

症例 No.	投与回数	投与部反応	特異的 IFN- γ 産生細胞	2 コース後 臨床効果	SD 期間 (日)	全生存期間 (日)	転帰
1	47回	硬結・発赤	R・T	SD	149	946+	生
2	6回	なし	R・T	—	38	529+	生
3	17回	硬結・発赤	T	SD	169	448	死
4	16回	なし	R・T	SD	78	591+	生
5	41回	硬結・発赤	R・T	SD	295	806+	生
6	31回	硬結	R・T	SD	351	781+	生
7	20回	硬結・発赤	R・T	PD	49	746+	生
8	8回	なし	R	—	36	80	死
9	51回	硬結・発赤	T	SD	624	624+	生
11	11回	なし	—	PD	36	183	死
12	25回	硬結	—	SD	149	274+	生
13	25回	硬結	T	SD	149	274+	生
14	33回	硬結	R	SD	209	235+	生
15	22回	硬結	R	SD	65	169+	生
16	16回	硬結・発赤	T	SD	73	120+	生
18	11回	硬結	T	PD	36	134+	生
19	19回	硬結・発赤	R・T	SD	104	134+	生
20	14回	硬結	—	SD	70	92+	生

R: RNF43 特異的 IFN- γ 産生細胞あり

T: TOMM34 特異的 IFN- γ 産生細胞あり

SD: stable disease

PD: progressive disease (RECIST)

表3 全有害事象

	Grade1 症例数	Grade2 症例数	Grade3 症例数	Grade4 症例数
貧血	4	—	—	—
高ビリルビン血症	2	—	—	—
低アルブミン血症	1	—	—	—
γ-GTP 上昇	2	—	—	—
AST 上昇	3	—	—	—
ALT 上昇	3	—	—	—
血尿	1	—	—	—
水腎症	—	—	1	—
悪心	2	—	—	—
食欲不振	5	—	—	—
腹痛	—	1	—	—
疲労	3	—	—	—
皮膚反応	14	—	—	—

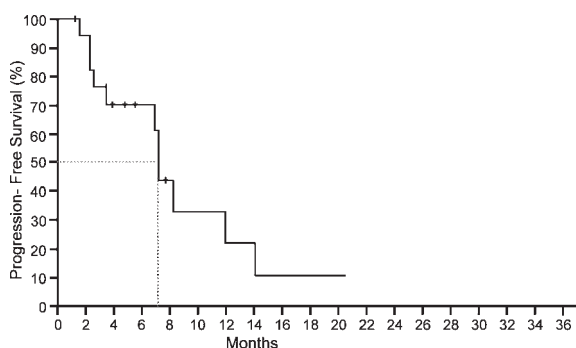


図1 1クール完遂が可能であった18例の無増悪生存期間

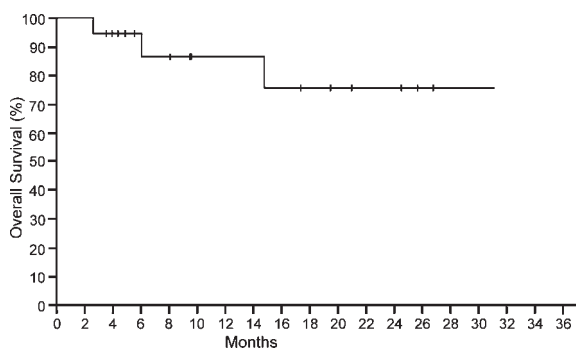


図2 1クール完遂が可能であった18例の全生存期間

例の中央値は7.37ヶ月であった。Log-rank 検定で $P=0.039$ であり、TOMM34-299 に対する特異的 IFN- γ 産生細胞陽性群で有意に OS の延長を認められた(図4)。RNF43-721, TOMM34-299 両方に特異的 IFN- γ 産生細胞数陽性であった6例の OS 中央値は31.1ヶ月, どちらか一方のみ特異的 IFN- γ 産生細胞陽性であった9例の OS 中央値は16.0ヶ月, 特異的 IFN- γ 産生細胞陰性であった3例の OS 中

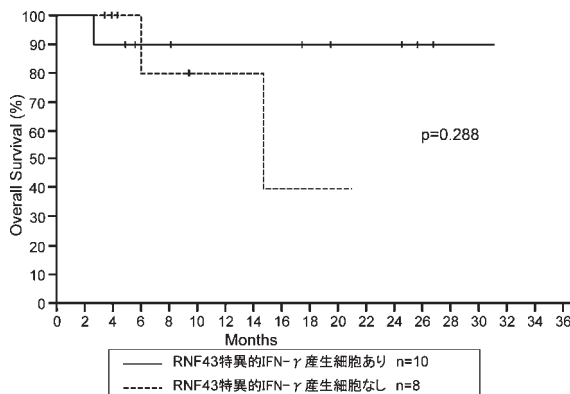


図3 RNF43-721 に対する特異的 IFN- γ 産生細胞数と全生存期間

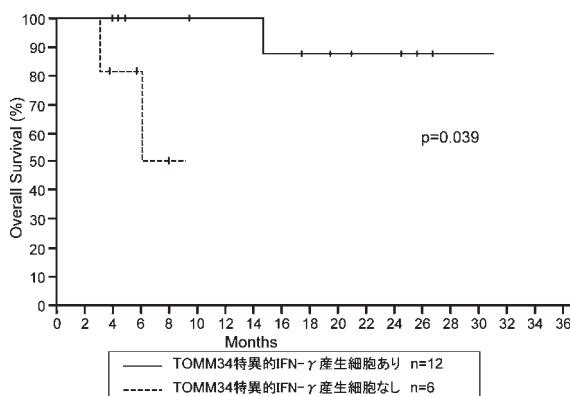


図4 TOMM34-299 に対する特異的 IFN- γ 産生細胞数と全生存期間

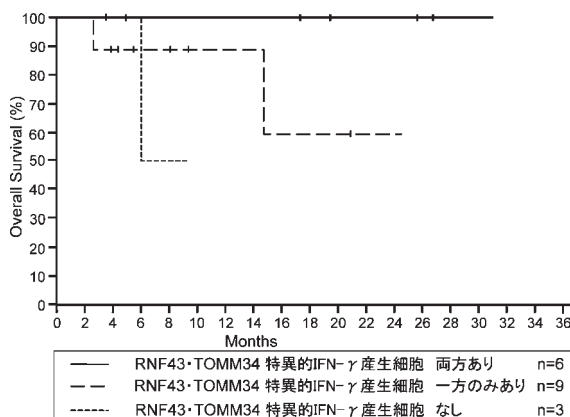


図5 RNF43-721・TOMM34-299 に対する特異的 IFN- γ 産生細胞数と全生存期間

中央値は7.7ヶ月であった(図5)。

4. 投与ペプチド特異的免疫反応

ERISPOT 法にて特異的 IFN- γ 産生細胞数を測定した(表2)。RNF43-721 に対して特異的 IFN- γ 産生細胞が誘導されたのは18例中10例, TOMM34-299 に対する特異的 IFN- γ 産生細胞が誘導されたのは18例中12例であった。RNF43-721・TOMM34-

299 両方の特異的 IFN- γ 産生細胞が誘導されたのは 6 例, RNF43-721 または TOMM34-299 何れか 1 種のみの特異的 IFN- γ 産生細胞が誘導されたのは 9 例, どちらの特異的 IFN- γ 産生細胞も誘導されなかったのは 3 例であった。

考 察

今回の試験の主目的は, 新規ペプチドワクチンと進行再発大腸癌への標準的抗癌剤治療である UFT/LV との併用療法における安全性の検討である。UFT/LV による国内臨床試験では貧血 (47.7%), トランスアミナーゼの上昇 (38.6%), 血清ビリルビン値の上昇 (59.1%), 食欲不振 (31.8%), 悪心 (29.5%), 倦怠感 (29.5%) などが有害事象として報告されているが⁹, 今回の試験においてペプチドワクチンを加えることにより, UFT/LV の有害事象が増加もしくは増強する傾向は認められなかったと判断される。ただし, ペプチドワクチンによる直接的な影響として, ワクチン投与部の皮膚局所反応が起こった。これまで行われてきたペプチドワクチン療法においても, 投与部皮膚反応は報告されており¹⁰, 不完全フロイントアジュバントによる直接の薬物有害反応と考えられる。皮内テストに対する遅延型免疫反応も細胞性免疫反応増強の目安として考えられており, これまでに行われてきた試験の解析において, 臨床効果と関連する可能性を指摘する報告もある¹¹。今回の試験で投与部に皮膚反応を認めた 14 例のうち 12 例で特異的 IFN- γ 産生細胞が誘導されたものの, 2 例では特異的 IFN- γ 産生細胞が誘導されなかった。また, 投与部に皮膚反応を認めなかった 4 例のうち 3 例では特異的 IFN- γ 産生細胞数が誘導されている。皮膚反応を認めなかった 4 例は投与回数が平均 10.3 回 (6 回-16 回) と少なく, 投与回数を重ねることで皮膚反応を生じる可能性もあり, 皮膚反応が免疫増強の目安とできるかは検討を要する。これらの有害事象の発生を考慮しても, RNF43・TOMM34 由来の新規ペプチドワクチンと UFT/LV の併用療法は安全に施行可能であると判定した。

特異的 IFN- γ 産生細胞の有無と OS の検討より, ペプチドワクチンが OS の延長に関与していると考えられた。しかしながら, 3 例では特異的 IFN- γ 産生細胞を誘導し得ず, 十分な臨床効果を得られていない。今後, 効果的に免疫応答を誘導するために, 投与スケジュールや適切なアジュバントなどの検討が必要であろう。

今回の試験は探索的臨床試験であり前治療の有無を規定しておらず, 4 例は全治療歴の無い症例であ

った。1 次治療として行う場合は, 2 次治療以降に行う場合に比べ良好な成績となるのが容易に予測できる。そこで, 1 次治療として登録された 4 例をのぞいた 14 例で検討を行った。PFS の中央値は 7.2 ヶ月であった。2 次療法で行われた FOLFOX4 と FOLFOX4+Bevacizumab との大規模比較試験である E3200 試験¹² では FOLFOX4 群の PFS 中央値 4.5 ヶ月, FOLFOX4+Bevacizumab 群の PFS 中央値 7.5 ヶ月と報告されている。今回の試験と単純に比較は出来ないが, 3 次療法以降の症例を多く含む本試験群は E3200 試験の両群に劣らないものと思われた (図 6)。同様に OS では, E3200 試験の FOLFOX4 群は OS 中央値 10.8 ヶ月, FOLFOX4+Bevacizumab 群は OS 中央値 13.0 ヶ月と報告されている。本試験と E3200 試験での OS を図 7 に示す。UFT/LV にペプチドワクチンを加えた本療法は, 標準的 chemotherapy レジメンである FOLFOX4+Bevacizumab や FOLFOX4 に比べ PFS で劣らず, OS を改善する可能性が示唆された。

がんワクチン療法では投与後に免疫を誘導するた

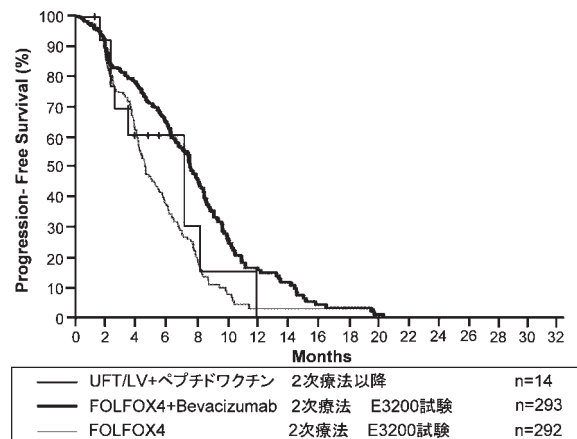


図 6 無増悪生存期間 E3200 試験との比較

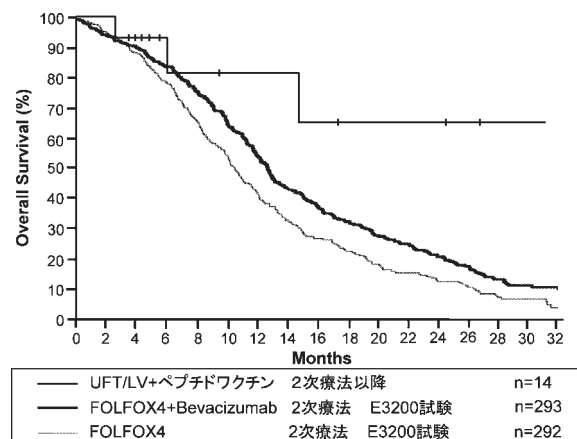


図 7 全生存期間 E3200 試験との比較

めの期間が必要であり、遅発性に抗腫瘍効果を発現すると考えられる。そのため従来抗癌剤の評価に用いられてきた RECIST 評価では、免疫療法を適切に評価し得ない可能性がある。今回の試験では腫瘍縮小に至る症例はなかったものの、OS では良好な成績が得られている。このがんワクチン療法の遅発性抗腫瘍効果と、臨床評価の問題については、米国食品医薬品局 (FDA) の企業向けがん治療用ワクチンガイドランス¹³でも述べられており、がんワクチン療法における今後の課題である。

また今回、標的病変は徐々に増大するものの、新規病変発現で PD となる症例は認めなかった。このことより、ワクチン療法は粗大な標的病変には十分な効果を与えなかったものの、微小転移の増大を抑制したと考えられるが、推測の域を出ない。微小転移の増大を抑制するとすれば、標的病変の小さい1次療法での使用や、術後補助療法での使用に期待される。

今回の臨床試験により、ペプチドワクチンが UFT/LV 療法の有害事象を増強せず、また UFT/LV がペプチド特異的免疫能の誘導・増強を阻害しないことを示した。RNF43・TOMM34 由来の新規ペプチドワクチン療法に UFT/LV を加えた併用療法は、安全性を損なうことなく施行でき、全生存期間の改善が期待できる有望な治療法であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり本研究の進行にご協力いただきました東京大学医科学研究所ヒトゲノムセンター 中村祐輔教授、角田卓也准教授、吉田浩二先生に深甚なる謝意を捧げます。

なお本論文の一部は第22回日本バイオセラピー学会学術集会総会、第29回癌免疫外科研究会、第30回癌免疫外科研究会、第17回日本がん転移学会学術集会総会、第109回日本外科学会定期学術集会、第64回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- Okabe H, Satoh S, Kato T, Kitahara O, Yanagawa R, Yamaoka Y, Tsunoda T, Furukawa Y, Nakamura Y (2001) Genome-wide analysis of gene expression in human hepatocellular carcinomas using cDNA microarray: identification of genes involved in viral carcinogenesis and tumor progression. *Cancer Res* 61: 2129-2137
- Lin YM, Furukawa Y, Tsunoda T, Yue CT, Yang KC, Nakamura Y (2002) Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. *Oncogene* 34: 4120-4128
- Hasegawa S, Furukawa Y, Li M, Satoh S, Kato T, Watanabe T, Katagiri T, Tsunoda T, Yamaoka Y, Nakamura Y (2002) Genome-wide analysis of gene expression in intestinal-type gastric cancer using cDNA microarray representing 20340 genes. *Cancer Res* 62: 7012-7017
- Bienz M, Clevers H (2000) Linking colorectal cancer to Wnt signaling. *Cell* 103: 311-320
- Uchida N, Tsunoda T, Wada S, Furukawa Y, Nakamura Y, Tahara H (2004) Ring finger protein (RNF) 43 as a New Target for Cancer Immunotherapy. *Clinical Cancer Res* 10: 8577-8586
- Shimokawa T, Matsushima S, Tsunoda T, Tahara H, Nakamura Y, Furukawa Y (2006) Identification of TOMM34, which shows elevated expression in the majority of human colon cancers, as a novel drug target. *Int J Oncol* 29: 381-386
- Date Y, Kimura A, Kato H, Sasazuki T (1996) DNA typing of the HLA-A gene: population study and identification of four new alleles in Japanese. *Tissue Antigen* 47: 93-101
- 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版. 東京: 金原出版, 2009
- Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, Loehrer PJ, Hyodo I, Wadler S, Wadleigh RG, O'Dwyer PJ, Muro K, Yamada Y, Boku N, Nagashima F, Abbruzzese JL (2004) Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 22: 3466-3474
- Hattori T, Mine T, Komatsu N, Yamada A, Itoh K, Shiozaki H, Okuno K (2009) Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with UFT and UZEL for metastatic colorectal carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 58: 1843-1852
- Sato Y, Shomura H, Maeda Y, Mine T, Une Y, Akasaka Y, Kondo M, Takahashi S, Shinohara T, Katagiri K, Sato M, Okada S, Matsui K, Yamada A, Yamana H, Itoh K, Todo S (2003) Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide. *Cancer Sci* 94: 802-808
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 20: 1539-1544
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (2009) Draft Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines.