氏　　　名	石川　原（いしかわ　はじめ）
学位の種類	博　　士（医学）
学位記番号	医第１１０７号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第５条第２項該当
学位論文題目	Phase I clinical trial of vaccination with URLC10-derived peptide for patients with advanced esophageal cancer （進行食道癌に対する癌関連抗原遺伝子 URLC10 由来エピトープペプチドを用いたワクチン療法）

論文審査委員	（主　査）	教授	塩﨑　　均
	（副主査）	教授	植村天受
	（副主査）	教授	西尾和人

論文内容の要旨

【背景】

マイクロアレイを用いた食道癌および肺癌組織の遺伝子の発現の解析から、Up-regulated gene in lung cancer 10（URLC10）は、腫瘍関連抗原（ATT）あることが同定されている。また、human leucyte antigen（HLA）-A2402 陽性の樹状細胞を URLC10 由来エピトープペプチド（URLC10-177 ペプチド）で刺激すると、その樹状細胞は HLA-A2402 陽性かつ URLC10 の発現する食道癌細胞株に特異的細胞障害性を持つ $CD8^+$CTL を誘導する。そのことから URLC10-177 ペプチドを用いたワクチン療法が食道癌治療に応用できると考えた。本研究は食道癌に対する URLC10 を用いたワクチン治療の安全性と免疫原性を評価したものである。

【方法】

ワクチン治療として、生理食塩水 1ml に溶いた URLC10-177 ペプチド 1mg とモンタナイド ISA51 1ml をエマルジョン化し、患者の鼠径または腋窩に皮内注射した。投与スケジュールは 4 回投与を 1 コースとし、1, 2 コースは 1 週間毎、3 コース以降は 2 週間毎に投与した。

対象は既存の治療が無効と判断された HLA-A2402 陽性の進行食道癌患者である。

有害事象は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 3 で、臨床効果は RECIST ガイドラインで評価した。免疫学的評価はエリスポットアッセイ、peripheral blood mononuclear cells（PBMCs）中における regulatory T cells の量的解析を行った。

【結果】

７例が登録された。delayed-type hypersensitivity（DTH）である皮膚の発赤・硬結（grade 1）以外に有害事象は認めなかった。エリスポットアッセイにおいて、DTH を認めた４人中３人に、DTH を認めなかった３人中１人に URLC10-177 特異的免疫反応を認めた。DTH を認めた症例は認めなかった症例より、有意に予後が長かった。PBMCs 中 regulatory T cells は健常人より高い傾向であったが、ワクチンによる変化は見られなかった。

【結論】

URLC10-177 ペプチド／モンタナイド ISA51 ワクチンの安全性が確認された。また、同ワクチンは URLC10-177 ペプチド特異的免疫反応を誘導し、進行食道癌患者の予後を延長させる可能性がある。

<table>
<tr><td rowspan="4">博士論文の印刷公表</td><td>公表年月日</td><td>出版物の種類及び名称</td></tr>
<tr><td>2012年　月　日　公表予定</td><td rowspan="3">出版物名
Esophagus

2012年　月　日　発行予定</td></tr>
<tr><td>公表内容</td></tr>
<tr><td>全文</td></tr>
</table>

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

進行食道癌に対し、ペプチドワクチン療法(URLC10 由来ペプチド(RYCNLEGPPI) /Montanide ISA51 VG)を行い、安全性、免疫反応能および臨床効果について評価した。

【方法】HLA-A2402 陽性の進行食道癌患者にペプチドワクチン治療として、URLC10-177 ペプチドとモンタナイド ISA51 をエマルジョン化し、患者の鼠径または腋窩に皮内注射を行った。投与スケジュールは 4 回投与を 1 コースとし、1，2 コースは 1 週間毎、3 コース以降は 2 週間毎に投与した。有害事象は CTCAE、免疫反応はエリスポットアッセイ ・皮膚反応(DTH：delayed-type hypersensitivity)・末梢血中 Regulatory T Cell 、臨床効果は RECIST にて評価した。

【結果】7 例が登録され、4 人に DTH である皮膚の発赤・硬結 (grade 1) を認め、それ以外に有害事象は認めなかった。DTH を認めた 4 人中 3 人に、DTH を認めなかった 3 人中 1 人にエリスポットアッセイにおいて URLC10-177 特異的免疫反応を認めた。DTH を認めた症例は認めなかった症例より、腫瘍縮小効果を示さないものの有意に予後が延長した。また、健常人と比べて登録患者の末梢血 Regulatory T Cell/CD4+は高値であるが、ワクチン療法による影響は受けなかった。

【考察】 重篤な有害事象が無いことは他の報告と同様であり、URLC10-177 ペプチド／モンタナイド ISA51 ワクチンの安全性が確認された。Vries らは、ワクチン療法において、DTH 反応を認めた患者に臨床効果を認め、DTH 組織からはペプチド特異的リンパ球を検出したと報告しており(J ClinOncol. 2005)、本研究はその結果と矛盾しない。末梢血中の Regulatory T Cell はワクチンによる影響は見られなかったことから、Regulatory T Cell を抑制する薬剤との併用が考慮される。

【結論】HLA-A*2402 を有する進行食道癌に対して、URLC10 由来ペプチド(RYCNLEGPPI) /Montanide ISA51 VG によるペプチドワクチン療法 は安全に施行できた。 DTH 反応を認めた患者において、URLC10-177 特異的 CTL 反応を認め、臨床効果を認めた。全生存期間の延長が期待できる治療法であることが示唆された。

本論文では、癌関連抗原遺伝子 URLC10 由来ペプチド(RYCNLEGPPI) /Montanide ISA51 VG によるワクチン療法の安全性、免疫応答能と臨床効果について検討した。このワクチン療法が食道癌の治療法に加わる可能性を示唆した。以上のことより本論文は医学博士の学位に値する論文と判断する。

氏　　名	長谷川　喜　一（はせがわ　よし　かず）
学位の種類	博　士(医学)
学位記番号	医第 1123 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	A phase I study of S-1 with concurrent radiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer (高齢者切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する S-1+ 胸部放射線同時併用化学療法の臨床第 I 相試験)

論文審査委員	(主　査)	教授	中川　和彦
	(副主査)	教授	松村　到
	(副主査)	教授	光冨　徹哉