

博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

平成 26 年 3 月

近畿大学大学院

医学研究科

大学院医学研究科博士課程修了者

博士学位論文審査結果の報告書

氏名（生年月日）	いのうえ けいすけ（昭54. 5. 6生）
本籍	東京都
博士の専攻分野の名称	医学
学位記番号	医第1154号
学位授与の日付	平成26年3月20日
学位授与の要件	学位規程第5条第1項該当
学位論文題目	進行・再発大腸癌に対する新規腫瘍抗原遺伝子と腫瘍新生血管抗原遺伝子由来 HLA-A24 拘束性エピトープペプチドワクチンカクテルと UFT/LV 併用療法の臨床効果と免疫応答の検討
論文審査委員	主査=奥野清隆 教授 副主査=植村天受 教授 副主査=宮澤正顯 教授

【目的】

標準化学療法不応となった進行再発大腸癌患者に 7 種ペプチドワクチン +UFT/LV 併用療法の臨床試験を行い、安全性、臨床効果、免疫応答を評価し、また免疫応答と臨床効果との相関関係について検討した。

【対象】

標準化学療法不応の進行大腸癌患者、HLA-A24 陽性、PS 0～2、20～80 歳、3 カ月以上の生存が期待できると判断できる患者など

【方法】

ペプチドワクチンを毎週皮下投与し、同時に UFT (300 mg / m² /day) +LV (75 mg /day) を 4 週投薬 1 週休薬で行った。有害事象は CTCAEv3.0 に基づいて、臨床効果は RECIST に基づいて評価した。免疫反応は ELISPOT 法でペプチド特異的 IFN- γ 産生反応を測定し評価した。

【結果】

2011 年 10 月～2012 年 5 月にかけて 30 例が登録された。平均年齢 61.8 歳 (46～78 歳)、性別は男女比 2:3。重篤な有害事象を認めず安全に施行可能であった。臨床評価としては PR3 例、SD15 例が認められ、奏効率 (CR+PR) は 10%、病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は 60%、生存期間中央値 (MST) は 10.8 ヶ月、無増悪生存期間中央値は 3.1 ヶ月であった。

【考察】

当教室で以前施行した 2 種ペプチドワクチン + UFT / LV 併用療法と比較すると、本臨床試験では 3 例に腫瘍縮小が認められ、良好な結果が得られた。また各ペプチドに対する特異的 T 細胞反応を抗原特異的 IFN- γ 産生反応で測定したところ、反応するペプチドが多種であるほど良い結果が得られた。7 種全てに反応が得られた 9 名の患者では長期生存を得ることができ、 $p=0.0001$ と有意差が示された。今回の臨床試験参加症例は、標準療法全てを尽くした不応症例と有害事象のため二次治療、三次治療で本臨床試験に参加した化学療法不耐症例が混在していたが、両群間に生存期間の有意差は認められなかった。しかし、症例数が十分でなく、化学療法不耐症例が、全症例における生存期間に影響を与える可能性は低いと考えられるものの、引き続き症例集積が必要と考えられた。






【結語】

進行・再発大腸癌に対する新規腫瘍抗原遺伝子と腫瘍新生血管抗原遺伝子由来 HLA-A24 (タンパク質) 拘束性エピトープペプチドワクチンカクテルと UFT / LV 併用療法は安全に施行可能と考えられた。今回の臨床試験は、標準化学療法不応患者という患者背景があるため、当院で過去施行した 2 種ペプチドワクチン + UFT / LV 併用療法と単純な比較はできないが、過去認められなかった腫瘍縮小症例が認められており腫瘍縮小効果において前回は上回る成績を残せたと考えられ、また全生存期間についても改善を期待できる治療であると考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	26年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大医学雑誌 第39巻 第1号 26年 月 日 発行予定
	公 表 内 容	
	全 文	

博士学位論文審査結果の要旨

論文審査委員

主査	教授	奥野清隆	
副主査	教授	植村天受	
副主査	教授	宮澤正顕	
副査	教授		
副査	教授		

学位申請者

氏名 井上 啓介
 (医学系 臓器病態制御外科学 I)

博士の専攻分野
 の名称 医学

学位授与の要件 学位規程第5条 第1項該当

学位論文題目

進行再発大腸癌に対する新規腫瘍抗原遺伝子と腫瘍新生血管抗原遺伝子由来
HLA-A24 拘束性エピトープペプチドワクチンカクテルと UFT/LV 併用療法
の臨床効果と免疫応答能の検討

審査結果の要旨

1991年Boonにより初めてヒトがん拒絶抗原が同定されて以来、がんペプチドワクチンによる免疫療法が脚光を浴び、世界各国で薬剤承認を目指した臨床試験が進められている。本論文では、標準化学療法に抵抗性となった進行・再発大腸癌に対して、がんペプチドワクチン療法+UFT/LV併用による臨床試験を行い、安全性、臨床評価などを評価し、新規治療薬としての可能性を考察している。

方法：標準化学療法に抵抗性となった進行・再発大腸癌患者30名に対して網羅的遺伝子解析から選択された大腸癌高発現遺伝子由来ペプチド5種と腫瘍新生血管レセプター（VEGFR）由来ペプチド2種による7種ペプチドカクテルとUFT/LV併用療法を実施し、安全性、臨床効果を検討している。

結果：本療法は重篤な有害事象がなく安全に施行可能であり、奏効率（CR+PR）は10%、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は60%、生存期間中央値（MST）が10.8ヶ月という成績が得られた。また各ペプチドに対する特異的T細胞反応をELISPOT assayによるペプチド特異的IFN- γ 産生能で測定した。ペプチドに対する反応が多種であるほど奏効が得られ、かつ生存期間が延長していた。

7種全てに反応の得られたグループではその他のグループと比較して長期生存が得られ（ $p=0.0001$ ）、いまだにMSTには未到達という優れた成績が得られた。

考察：標準化学療法に抵抗性となった進行・再発大腸癌には現在、マルチキナーゼ阻害薬であるRegorafenibが承認されている。そのMSTは6.4ヶ月（対照

群5.0ヶ月)であることを考えれば、本療法は症例数が少なく、単アーム試験であるため単純な比較はできないものの、進行・再発大腸癌に対する新規治療法となる可能性が高く、今後臨床開発を進める上で本研究はその基礎知見を与えるものと考えられた。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。