

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「効果的な複合免疫療法の確立」（個別化ペプチドワクチンにおける血液バイオマーカーの同定と治療戦略の構築）
2. 研究開発代表者：伊東恭悟（学校法人久留米大学がんワクチンセンター）
3. 研究開発の成果
  - ① 去勢抵抗性前立腺がん：シクロホスファミド（CPA）併用ペプチドワクチンではワクチン単独と比べて抑制性T細胞（以下Treg）の有意な減少が認められた（ $P=0.036$ ）が、骨髄由来免疫抑制細胞（以下MDSC）の割合は有意（ $P=0.048$ ）に増加した。
  - ② 非小細胞肺癌：全リンパ球におけるPD1<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の割合はワクチン投与前（ $P=0.0001$ ）および投与後（ $P=0.0014$ ）共に全生存期間（以下OS）の長さに相関した。
  - ③ 小細胞肺癌：後ろ向き試験を行った結果、免疫反応の上昇や生存期間延長と共に、Lck由来ペプチドの免疫反応の上昇がより強く生存期間を延長する可能性が示唆された。
  - ④ 胆道がん：低IL-6（ $P=0.035$ ）、高アルブミン（ $P=0.033$ ）がバイオマーカーに成り得る事が示唆された。MMP-9が高値の場合、予後不良（ $P=0.0003$ ）のバイオマーカーとして示唆された。また、低用量CPA併用がんペプチドワクチン療法第Ⅱ相試験で、CPA併用はTreg、MDSCの調節には関与しなかったが、併用群では有意に細胞性免疫の誘導が高いことが認められた。また、炎症サイトカインが治療前に低い患者ではその傾向が顕著であった（ $P=0.0013$ ）。
  - ⑤ 膵臓がん：進行膵臓がん患者を十全大補湯とがんペプチドワクチン療法のランダム比較試験で、併用により貧血、リンパ球低下、アルブミン値低下、IL-6値上昇などが抑制されたが、ワクチン特異的な免疫機能、OSには影響を認めなかった。
  - ⑥ 大腸がん：進行大腸がんでの臨床試験で、投与前血漿IL-6、IP-10およびBAFFが有意な予後因子と成り得る事が示唆された。
  - ⑦ 乳がん：HER2<sup>+</sup>では特異的IgGの上昇が有意な予後因子となったが、HER2<sup>-</sup>では成り得なかった。
  - ⑧ 子宮がん：プラチナ製剤投与子宮頸がん患者に対する個別化ペプチドワクチンで、全身状態、投与部位の皮膚反応（ $P=0.0082$ ）、および循環PD-1<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T-cells（ $P=0.044$ ）が有意な予後因子であり、前二者は多変量解析でも有意であった。
  - ⑨ 胃がん：進行胃がん化学療法併用ワクチンの第Ⅱ相臨床試験で、IL-6、IL-8、BAFFあるいはハプトグロビンが高値の場合、治療法に関係なく予後不良で予後因子に成り得ることが確認された。
  - ⑩ 肝がん：進行肝臓がん患者で全身治療歴の有無で、ワクチン投与によるCTLあるいはIgGの増加のレベルには差が認められず、予後の違いが免疫応答と関係が無いことが分かった。
  - ⑪ 尿路がん：投与ペプチドに対する抗体価が上昇した群はしなかった群に比べて有意（ $P=0.0028$ ）に生存期間の延長が認められた。抗体以外では、CRP（ $P=0.0188$ ）およびIL-6（ $P=0.0346$ ）が上昇した群で有意に予後因子に成り得る可能性が示唆された。さらに、各種サイトカインの測定を終え、バイオマーカーに成り得る因子を探索する目的で解析を進めた。
  - ⑫ 膀胱がん：IgG（ $P=0.019$ ）およびCTL（ $P=0.012$ ）をバイオマーカーとして同定した。
  - ⑬ 稀少がん（軟部組織肉腫）：リンパ球数（ $P=0.020$ ）、IL-6（ $P=0.014$ ）が有意な予後予測因子であった。
  - ⑭ イミキモド併用：イミキモドクリームをワクチン投与部皮膚領域に塗布した群と非併用群とのOS比較で、MSTの有意差は認めなかった。