

REVIEW ARTICLE

原発性肺癌に対するがんワクチン治療

杉浦末紀^{1,2}・吉田幸弘^{1,2}・中島 淳²・
垣見和宏¹・和田洋巳³

Lung Cancer Vaccine Therapy

Miki Sugiura^{1,2}; Yukihiro Yoshida^{1,2}; Jun Nakajima²;
Kazuhiro Kakimi¹; Hiromi Wada³

¹Department of Immunotherapeutics (Medinet), ²Department of Cardiothoracic Surgery, The University of Tokyo Hospital, Japan; ³Wada Clinic Osaka, Japan.

ABSTRACT — Lung cancer is the leading cause of cancer death in Japan and still requires more effective treatments. The potential of cancer vaccines is promising, although there are no satisfactory protocols available for lung cancer at present. However, encouraging evidence of clinical benefits from cancer vaccines is beginning to accumulate in several lung cancer trials. Here, we review recent advances in lung cancer vaccine trials, especially 5 phase III cancer vaccine trials including MAGE-A3, EGF, MUC-1, Belagenpumatucel-L, and MVA-MUC1-IL-2. In addition, we will focus on several phase I or II studies that take into account new strategies to overcome immune suppressive microenvironment and suggest future directions of lung cancer vaccines.

(JLCC. 2009;49:823-830)

KEY WORDS — Cancer vaccine, Immunotherapy, MAGE-A3, MUC-1

Reprints: Kazuhiro Kakimi, Department of Immunotherapeutics (Medinet), The University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.

Received March 26, 2009; accepted April 27, 2009.

要旨 — 原発性肺癌は現存の治療法だけでは治癒が困難であり、より有効な治療法の開発が必要である。がんワクチンは新たな治療法の一つとして期待されているが、現状では十分な効果を得るには至っていない。しかし、最近いくつかの臨床試験において有望な結果が得られつつある。ここでは、現在第 III 相臨床試験まで進んだ MAGE-A3, EGF, MUC-1, Belagenpumatucel-L, MVA-MUC1-IL-2 の 5 つのがんワクチンを中心に、肺癌に対す

るがんワクチン治療に関する最新の知見について紹介したい。また第 I 相、第 II 相試験からは、免疫応答に対する抑制性の環境に対する取り組みがみられるがんワクチン治療など、今後のがんワクチン開発の方向性を示唆する研究を紹介する。

索引用語 — がんワクチン, 免疫療法, MAGE-A3, MUC-1

はじめに

2007 年度人口動態統計によると日本国内における全死亡例 110 万人中、悪性腫瘍による死亡は 33 万 6 千人を占め日本人の死亡の原因の第 1 位となっている。¹ とり

わけ肺癌による死亡は 65608 人であり、悪性腫瘍による死亡原因の第 1 位である。主な治療法は手術、放射線治療、化学療法であるが病期により限定され、化学療法や分子標的治療の発展により全身療法が進歩してきたとはいえ、進行肺癌の予後は依然として厳しいのが現状であ

東京大学医学部附属病院¹免疫細胞治療学(メディネット)講座,
²呼吸器外科;³おおさか和田クリニック。
別刷請求先: 垣見和宏, 東京大学医学部附属病院免疫細胞治療

学(メディネット)講座, 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1。
受付日: 2009 年 3 月 26 日, 採択日: 2009 年 4 月 27 日。

Table 1. Ongoing Clinical Trials of Lung Cancer Vaccines

Antigen	Also know as	NCT ID	Phase	Condition			
Protein	MAGE-A3	GSK1572932A	NCT00480025	III	Tumor antigen-positive, completely resected NSCLC IB, II, IIIA (adjuvant therapy)		
			NCT00455572	I	Tumor antigen-positive, resected NSCLC IB, II, IIIA who are due for standard chemotherapy with cisplatin and vinorelbine		
	EGF	rEGF-P64K	NCT00516685	II/III	NSCLC IIIB, IV patients will receive a low dose of cyclophosphamide and the recombinant human rEGF-P64K/montanide ISA 51 vaccine in addition to best supportive care		
	NY-ESO-1	CHP-NY-ESO-1	NCT00291473	I	Tumor antigen-positive NSCLC patients who are refractory to standard therapies for cancer or at high risk to relapse		
Peptide	MUC-1	L-BLP25 (Stimuvax®)	NCT00409188	III	Unresectable NSCLC III. A single infusion (IV) of 300 mg/m ² (to a max. 600 mg) of cyclophosphamide will be given three days before first Stimuvax® vaccination		
	Ras		NCT00019331	II	Histologically confirmed solid tumors potentially expressing mutant Ras		
	CEA, p53, MAGE, HER-2	EP-2101	NCT00104780	II	HLA-A2-positive NSCLC IIIB, IV, or recurrent NSCLC		
	WT-1		NCT00398138	I	Tumor antigen-positive NSCLC III, IV		
	Telomerase	GV 1001 Telomerase peptide	NCT00509457	II	Locally advanced NSCLC IIIA, IIIB patients who has received concurrent chemoradiotherapy (typically docetaxel 20 mg/m ² and 3D radiotherapy, 2 Gy × 30 within the last 4 weeks		
Tumor cell	Autologous	DNP-modified	L-Vax	NCT00298298	I/II	NSCLC I, II, IIIA that is completely resectable and does not require post-operative radiation therapy or peri-operative chemotherapy	
		Heat shock protein	HSPPC-96	NCT00098085	II	Completely resected NSCLC IB, II, IIIA (adjuvant therapy)	
	Allogeneic	Gene-modified	TGF-b2 antisense	Belagenpumatucel-L (Lucanix®)	NCT00676507	III	NSCLC III, IV
			GM-CSF	GVAX	NCT00074295	II	IIIB (due to malignant pleural effusion) and IV bronchioloalveolar carcinoma (BAC)
				NCT00089726	II	With and without low-dose cyclophosphamide in NSCLC IIIB, IV	
		B7.1/HLA-A1		NCT00534209	I/II	NSCLC IIIB, IV who have finished first-line chemotherapy	
		GM-CSF/CD40L	GM.CD40L	NCT00601796	II	Stage IV lung cancer patients who completed first-line chemotherapy, receiving vaccine therapy in combination with ATRA and cyclophosphamide	
		α-1,3-galactosyltransferase	HyperAcute®-Lung Cancer Vaccine	NCT00075790	I/II	Advanced refractory or recurrent NSCLC	
	Dendritic cell	Peptide	p53		NCT00019929	II	Adjuvant treatment of NSCLC III with p53 mutations after standard therapy
					NCT00103116	II	Completely resected stage I-IIIB disease or unresectable stage IIIA, IIIB disease and previously treated with definitive radiotherapy or chemotherapy
Tumor lysate loaded		Allogeneic tumor lysate	MelCancerVac®	NCT00442754	II	Inoperable locoregional or advanced NSCLC, in combination with the Cox2 inhibitor of celecoxib	
Tumor-DC fusion RNA transfected		CEA		NCT00004604	I	Metastatic adenocarcinoma expressing CEA that has failed conventional therapy	
Viral vector		Adenovirus p53		NCT00618891	II	Extensive stage SCLC in combination with chemotherapy and ATRA	
			NCT00049218	I/II	Extensive stage SCLC after standard chemotherapy (carboplatin, etoposide)		
			NCT00617409	II	With or without ATRA, and subsequent chemotherapy (paclitaxel)		

Table 1. (Continued)

Gene transfer					
Plasmid DNA	NY-ESO-1	pPJV7611	NCT00199849	I	Tumor antigen-positive, advanced disease and have declined, delayed, failed or completed standard therapy
Recombinant virus	Vaccinia virus/ MUC-1, IL-2	TG4010	NCT00415818	II/III	Adjunct to standard chemotherapy (cisplatin and gemcitabine)
	Fowlpox virus	CEA-TRICOM	NCT00088933	II	Metastatic lung cancer or metastatic colorectal cancer, with or without docetaxel
	Canary pox virus/ CEA	ALVAC-CEA	NCT00003125	II	CEA expressing tumors, stage IV and/or at high risk of recurrence despite standard treatment
	Alphavirus/CEA	AVX701	NCT00529984	I/II	Advanced or metastatic CEA-expressing malignancies
Recombinant yeast	Ras	GI-4000	NCT00655161	I	Consolidation therapy following curative treatment for NSCLC I, II, III with K-Ras mutation
Recombinant bacteria					

NCT ID: National Clinical Trials Identifier, NSCLC: non small cell lung cancer, SCLC: small cell lung cancer, ATRA: all trans retinoic acid.

る。手術が可能な場合でも半数近くが再発をきたし、² また進行肺癌に対するプラチナ製剤を含む併用化学療法の奏効率は30%程度、生存期間の中央値は約12カ月に留まる。^{3,4} このためより有効な治療法の開発が望まれるが、がんワクチン治療は肺癌に対する新たな治療法の一つとして期待されている。⁵

第III相臨床試験まで進んだがんワクチン治療

MAGE-A3 ワクチン

MAGE-A3 ワクチンは、現在進行中の第III相臨床試験における肺癌ワクチンの中で最も有望なものである。MAGE-A3 はがん精巣抗原と呼ばれる分子で、様々ながん細胞での発現頻度が高いにもかかわらず、精巣以外の正常組織では発現を認めないことから、がんワクチンの標的分子として選択された。非小細胞肺癌の30~50%に発現がみられ、⁶ 肺癌患者において抗MAGE-A3抗体の産生が確認されており、CD8⁺ Tリンパ球のエピトープも同定されているため、この蛋白は強い免疫原性を持つと考えられる。⁷ また、MAGE-A3組み換え融合蛋白を用いて免疫することで、Bリンパ球の反応のみならずCD4⁺ Tリンパ球、CD8⁺ Tリンパ球の反応も誘導することが判明している。⁸ 最近になって、多施設合同で行われたMAGE-A3ワクチンの第II相二重盲検無作為化プラセボ対照試験の最終結果がまとめられた。^{9,10} MAGE-A3を発現しているIB期、II期の非小細胞肺癌患者122人に対して術後補助療法として3週間ごとに計5回のワクチン投与を行い、無再発生存期間の改善を認めた。観察期間の中央値21カ月の段階で、ワクチン投与群の再発率30.3%に対し、プラセボ群では41.7%であった。病期別にみるとIB期ではワクチン投与群の再発率30.5%に対し、プラセボ群33.3%、またII期ではそれぞれ30.0%

および57.1%であり、ワクチン投与群では特にII期症例において再発率の低下を認めた。I/II期非小細胞肺癌症例を対象に術後補助療法としてMAGE-A3をアジュバント剤AS02Bとともに投与した研究においては、強力な抗体産生を認めた患者ではBリンパ球の強い反応と多クローン性CD4⁺ Tリンパ球の反応に加えて、CD8⁺ Tリンパ球の反応を認めた。しかも投与群の18症例中14症例にて治療後3年間再発を認めなかった。¹¹ MAGE-A3ワクチンに対する第III相臨床試験(Table 1, NCT00480025)も数年のうちに終了する見込みであり、特に肺癌治療における補助療法としてのがんワクチンの有効性を示す根拠となることが期待される。さらに非切除例に対するがんワクチン単独治療や、切除例に対して化学療法との併用または化学療法や放射線治療後のMAGE-A3ワクチン投与の効果を検討する第I相臨床研究も開始された(Table 1, NCT00455572)。

Epidermal growth factor (EGF) ワクチン

EGFもまた、非小細胞肺癌に対するワクチン治療の有望な標的分子である。現在行われている臨床試験で用いられているEGFワクチンの作用機序は抗体反応の誘導であり、cytotoxic T lymphocyte (CTL) 反応の誘導を狙う他のがんワクチンとは異なっている。酵母由来ヒト組み換えEGF蛋白と大腸菌由来P64K 髄膜炎菌蛋白からなるEGFワクチンは、抗EGF中和抗体の産生をきたしepidermal growth factor receptor (EGFR) リン酸化を阻害する。¹² このワクチンの第II相無作為化臨床試験においては、非小細胞肺癌患者IIIB期50症例、IV期30症例を対象として第一次化学療法後にワクチン投与を行う群と無治療群に割り振られた。投与群の半数以上にて抗EGF抗体の産生を認め、血清EGF濃度が低下した。抗EGF抗体産生と血清EGF濃度の低下はともに生存率の

改善と相関していた。生存期間の中央値および1年生存率はワクチン投与群で6.47カ月および67%、無治療群で5.33カ月および33%であり、統計学的な有意差を認めなかったもののワクチン投与群において予後の改善傾向を認めた($p=0.098$)。さらに層別化解析では60歳未満の患者において生存期間の中央値はワクチン投与群で11.57カ月、無治療群で5.33カ月であり統計学的に有意であった($p=0.0124$)。^{12,13} 現在実施されている第II/III相臨床試験では、EGFワクチンとともに少量のシクロホスファミドを併用する戦略が特徴的である(Table 1. NCT00516685)。低用量シクロホスファミドは制御性Tリンパ球活性を抑制するため、腫瘍による免疫抑制性の環境を改善する効果があると考えられている。¹⁴

MUC-1 ワクチン

MUC-1は粘液性の糖蛋白であり、肺癌を含む多くの悪性腫瘍で過剰発現し、正常細胞とは異なるグリコシル化が認められる。¹⁵ MUC-1陽性腫瘍細胞溶解物やMUC-1ペプチドをパルスしたDC、¹⁶ MUC-1発現ワクシニアウイルスによる免疫(TG4010; MVA-MUC1-IL-2)、¹⁷ リポソーム運搬システムによるMUC-1投与(L-BLP25)¹⁸ など、様々な方法を用いてワクチン治療が試みられている。このうち最も研究が進んでいるL-BLP25は、モノホスホリルリピッドAを結合させたシアル化ペプチド(STAPPAHGVT SAPDTRPAPGSTAPP-lus (PAL)G)をリポソームで包埋したものである。MAGE-A3ワクチンが術後補助療法であったのに対し、L-BLP25ワクチンの臨床試験はIIIB期とIV期非小細胞肺癌を対象に行われた。¹⁹ この第II相非盲検無作為化臨床試験によって認容性は確認されたが、生存率に関しては改善傾向を認めるものの有意差は示せなかった(中間生存期間:投与群17.4カ月、対照群13.0カ月; $p=0.065$)。しかし事後サブグループ解析においてIIIB期に限れば生存率の改善が有意であることが判明した(2年生存率:投与群60%、対照群36.7%)。最新の解析では、追跡期間中間値が53カ月の時点での中間生存期間が投与群で30.6カ月、対照群で13.3カ月($p=0.16$)であり、長期間経過後も生存期間に差が認められることが期待された。²⁰ これらの結果をふまえて現在L-BLP25の第III相無作為化臨床試験がIII期非小細胞肺癌患者に対して進行中である(Table 1. NCT00409188)。EGFワクチンと同様に、初回のワクチン投与3日前に、制御性Tリンパ球活性を抑制するシクロホスファミド(300 mg/m^2)の投与が行われている。また、病期が進行していない患者において治療効果が高かったのは、腫瘍による免疫機能の低下が軽度であったためと考えられる。ワクチンの免疫原性を高めるとともにこのような免疫機能の低下した状態を克服していくことが次世代ワクチン開発における今後の課題であろう。

MUC-1を標的としたワクチンは、ワクシニアウイルス弱毒株であるアンカラ株をベースにしたMVA-MUC1-IL-2ワクチンも期待されている。MUC-1とともにT細胞の活性化を担うIL-2を発現する。IIIB期とIV期非小細胞肺癌を対象に行われた第II相臨床試験では、65症例をワクチン単独群とワクチン化学療法(シスプラチン、ビンレルビン)併用群の2群に無作為に分け、ワクチン化学療法併用群で35例中13例(37%)に部分寛解(PR)を認めたのに対し、ワクチン単独群では2例に病状の安定を認めたのみであった。²¹ 現在化学療法との併用で、進行非小細胞肺癌に対して第II/III相試験が実施されている(Table 1. NCT00415818)。

Belagenpumatucel-L

Belagenpumatucel-L (Lucanix[®]; NovaRx Corporation, San Diego, CA)は非小細胞肺癌に対する同種腫瘍細胞ワクチンであり、現在第III相臨床試験が進行中である(Table 1. NCT00676507)。Transforming growth factor beta (TGF- β) アンチセンス鎖を遺伝子導入した4種類の非小細胞肺癌細胞株の混合物からなるが、²² 腫瘍細胞から産生されて免疫抑制作用を持つサイトカインの発現を阻害することで腫瘍細胞の免疫原性を高めることができると推測される。75症例(II期2症例、IIIA期12症例、IIIB期15症例、IV期46症例)がこのワクチンの第II相無作為化臨床試験に登録されたが、十分な認容性が確認された。また 2.5×10^7 細胞以上投与された症例は 1.25×10^7 細胞しか投与されなかった症例と比較しKaplan-Meier生存曲線において有意に予後良好であった。IIIB期とIV期症例における予測2年生存率は47%であり、これまで報告されてきた2年生存率20%以下という値を上回っていた。重要なのは、ワクチンによる抗HLA抗体の産生のみならずワクチン特異的なサイトカイン産生反応と生存率の改善が相関しており、抗原特異的Tリンパ球が関与していると考えられることである。免疫応答を高めることで臨床的な効果が得られたことは免疫抑制性サイトカインの産生を阻害することが腫瘍抗原への感作を強めるという仮説を裏付けるものであり、肺癌ワクチンのさらなる発展につながるであろう。

第I相・第II相試験から—今後の方向性—

ペプチドによるワクチン療法

ペプチドは合成や修飾が容易であることもあり多くの腫瘍抗原がペプチドワクチンとして用いられてきた。上記の第III相試験まで進んだMUC-1以外にも、Ras, HER-2/neu, WT-1, テロメラゼが肺癌に対するペプチドワクチンに使用されている。²³⁻²⁶ さらなる改良が必要ではあるが、がんワクチンの有効性を示す数々の報告がなされている。

近年ゲノムレベルの遺伝子発現の解析によって腫瘍抗原の系統的な同定が急速に進むようになった。正常組織と腫瘍組織の遺伝子発現を比較して腫瘍組織で特異的に発現している遺伝子が見つければがん免疫療法の新しい標的分子となりうる。候補遺伝子産物（蛋白）のアミノ酸配列から T リンパ球が認識する抗原エピートープペプチド（8~10 アミノ酸）を検索し、同定したペプチドをがんワクチンに用いる。蛋白質のアミノ酸配列がわかると、その中のどの領域がある特定の HLA 分子に提示されるペプチドとなりうるかを検索してくれるアルゴリズムソフト（BioInformatics and Molecular Analysis Section (BIMAS))を用いることができる。世界的には HLA-A2, 日本では HLA-A24 について調べることが多い。最後に予測したペプチドを合成し、CD8⁺ T リンパ球に実際に認識されるかどうかスクリーニングを行う。この方法を用いて TTK プロテインキナーゼ、lymphocyte antigen 6 complex locus K、insulin-like growth factor-II mRNA binding protein 3 から HLA-A24 拘束性のエピートープが同定された。これらは肺癌や食道癌の 40% 以上で過剰発現を認めたことから、²⁷ これらのペプチドワクチンを用いた非小細胞肺癌に対する第 I および第 I/II 相臨床試験 (NCT00633724, NCT00673777, NCT00674258) が現在行われている。ゲノムレベルの遺伝子発現解析の重要な成果ががんワクチンの開発に結び付いた点は注目に値する。

腫瘍細胞によるワクチン療法

自己腫瘍細胞は個々の腫瘍抗原を同定する必要がないことから免疫原として頻りに利用されてきた。また同種腫瘍細胞のワクチンとしての利用は、患者が異なっても肺癌組織が同一の腫瘍抗原を共有し個々の患者の抗原提示細胞がそれを交差提示するという仮定に基づいている。肺癌はもともと免疫原性が低いといわれているが、サイトカイン（インターフェロン (IFN) など）や化学的修飾（ハプテン化）、遺伝的修飾 (B7.1/HLA-A1, granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), CD40L などの遺伝子導入) によって免疫原性を高めることができると考えられる。これらの手法を取り入れた腫瘍細胞ワクチンの第 II 相臨床試験が現在進行中であり、例として GM-CSF 遺伝子を導入した自己または同種腫瘍細胞からなる GVAX (Cell Genesys, South San Francisco, CA),²⁸ L-VAX (ジニトロフェニル (DNP) 化自己腫瘍細胞),²⁹ IFN 処理自己腫瘍細胞ワクチン、 α -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ発現同種腫瘍細胞 (HyperAcute[®]),³⁰ B7.1/HLA-A1 遺伝子導入同種腫瘍細胞,^{31,32} GM CD40L 細胞ワクチン³³ などがある。

現在登録されている GVAX の臨床試験では、対象を非小細胞肺癌から細気管支肺胞上皮癌症例に絞っていると

ころが特徴である (Table 1, NCT00074295)。がんワクチンの開発研究は、ワクチンの安全性、認容性、proof of concept の確認の段階から、実際に臨床効果の有無を問われる段階に進んできたため、臨床効果を得ることが期待される対象を慎重に選択して臨床試験を実施することが要求されている。バイスタンダー GVAX の臨床試験では、従来の GVAX と比べ GM-CSF 産生は 25 倍になったのにもかかわらず、腫瘍反応、無増悪期間、生存率はすべてが劣る結果となった。この理由としては、ワクチンによる過度の GM-CSF 産生が骨髄系細胞から抑制性細胞を誘導し、抗原特異的 T リンパ球の誘導を阻害して抗腫瘍反応を抑制したと考えられた。^{34,35} GM CD40L 細胞ワクチンでは、シクロホスファミド静脈内投与と経口トレチノインを併用しているが、これは免疫抑制状態を克服するために行われるようになった新たな取り組みである。³³ これまでがんワクチンの開発は、免疫応答を如何に活性化するかに主眼が置かれていたが、今後は免疫制御技術を取り入れたワクチンが必要であると考えられている。従来では免疫治療とは相反すると考えられていた化学療法や放射線治療といった治療法は、免疫制御に優れた治療法であり、そのメカニズムを正しく理解することで、ワクチン治療を妨げる腫瘍による免疫抑制性の環境の克服に利用できると期待されている。³⁶

Dendritic cell (DC) によるワクチン療法

腫瘍細胞をそのまま免疫原として用いるかわりに、自己または同種腫瘍細胞由来の抗原を DC に提示させてワクチンとして用いる方法も行われている。この方法に関して小規模な第 I 相、第 I/II 相臨床試験が多数施行されてきたが、現在進行中なのは 2 つの第 II 相臨床試験のみであり (Table 1, NCT00103116, NCT00442754)、臨床的効果をさらに検討するためにはより大規模な臨床試験が必要である。肺癌に対する DC を用いたワクチンでは p53 や CEA が標的分子として研究されてきた。p53 を標的分子としたワクチンでは遺伝子全長を DC に導入するのにアデノウイルスが用いられたが、このウイルスは遺伝子を導入するだけでなく DC を活性化するという利点がある。³⁷ プラチナ製剤を含む併用化学療法による前治療歴のある進展期小細胞癌 29 症例に対して検討を行い、ワクチン投与後 57.1% の症例にて p53 に対する T リンパ球の反応がみられたが、臨床的効果 (PR) は 1 症例でしか確認できず他の症例では病状の進行を認めた。しかしこの研究でワクチン投与後に行われた第二次化学療法において、意外なことに 61.9% の症例において臨床効果を認めることができた (CR 14.3%, PR 47.6%)。さらに第一次化学療法においてプラチナ製剤に抵抗を示した 13 症例において CR 1 例、PR 7 例を認めた。近年がんワクチンの持つ重要な作用の一つとして、

がんワクチン自体が直接的な臨床効果をもたらさなくてもその影響で次に行われる治療の臨床効果が高まることが認識されつつあるが、この結果もその概念を支持するものである。³⁸ CEA を標的分子としたワクチンの研究も行われている。DC への抗原導入に CEA 遺伝子組み換え鶏痘ウイルスワクチン (rF-CEA (6D)-TRICOM) が用いられており、³⁹ 最近行われた第 I 相臨床試験においては、CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺制御性 T 細胞を減少させるために Denileukin diftitox[®] (IL-2 とジフテリア毒素の融合蛋白製剤) を投与し、その後 rF-CEA (6D)-TRICOM により遺伝子導入した DC による免疫を行っている。⁴⁰ この方法で CEA 特異的な免疫応答を高めることが知られており、制御性 T 細胞の減少によると考えられる。いままでのところ臨床的効果に関する報告はなされておらず、臨床試験の結果が待たれるところである。

ウイルスベクターによるワクチン療法

ウイルスベクターを用いたがんワクチンは、標的抗原とともに免疫応答を刺激する分子を発現するようにデザインされたものが試されている。複製可能組み換えワクシニアウイルス、複製不能鶏痘ウイルスやカナリア痘ウイルス (ALVAC)、他にはアルファウイルス (AVX701) などが CEA を発現する腫瘍に対する免疫療法に用いられており、現在第 II 相臨床試験の段階である。組み換えワクシニアウイルス (rV-) または鶏痘ウイルス (rF-) を用いた CEA-TRICOM は T 細胞補助刺激分子や接着分子 (B7.1, ICAM-1, LFA-3 の 3 種類で TRICOM と示される) の遺伝子が組み込まれており、このことでワクチン投与後の抗原特異的 T 細胞反応や抗腫瘍反応が大幅に改善された。⁴¹ ALVAC-CEA/B7.1 ワクチンでは T 細胞を最大限に活性化させるために B7.1 (CD80) を発現している。⁴² 2 種類のウイルスベクターを用いて効果を高める方法も試されている。rF-CEA (6D)-TRICOM の後に rV-CEA (6D)-TRICOM を行う第 I 相臨床試験においては CEA を発現する進行癌 58 症例が対象となり、4 週ごとに計 6 回投与したのち 3 カ月ごとに 1 回の投与を継続した。⁴¹ 臨床的効果がみられた症例の大多数において CEA 特異的な T 細胞反応が誘導されていることが確認され、11 症例で血清 CEA 値の低下または安定化、1 症例で完全奏効、23 症例 (40%) で 4 カ月以上の病状の安定を認めた。この結果を受けて現在第 II 相臨床試験を計画中である。がんワクチン研究の近年の流れから行くと、CEA ウイルスワクチンをカルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセルなどの化学療法と組み合わせる研究が今後行われるであろう。転移性結腸直腸癌においては化学療法を行っても CEA 特異的 T 細胞反応に影響しないという報告があるため、肺癌にも応用することは可能であると思われる。

まとめ

がんワクチン治療は、肺癌に対する単独療法としては不十分ではあるが、手術治療、化学療法、放射線治療、分子標的療法などと組み合わせることで次世代の肺癌治療の発展につながると期待される。⁴³ 免疫系が十分に保たれている早期の症例に対しての、または術後補助療法としてのワクチン療法はより有効であるだろう。³⁸ 肺癌のゲノム解析、プロテオーム解析によって腫瘍特異的な抗原をより厳密に同定、選択することが可能になった。HLA タイプや病期、病歴、生物学的および遺伝的背景を選んで研究計画を立てることがますます重要になるだろう。CD8⁺ T リンパ球や CD4⁺ T リンパ球の反応や、制御性 T リンパ球、骨髄系細胞由来の抑制性細胞との相互作用、腫瘍の微小環境などをさらに解明していくことも必要である。⁴⁴⁻⁴⁶ がんワクチンの進歩は他の治療法の進歩とともにさらに発展するものだと考えられる。腫瘍免疫学、腫瘍生物学の最新の知見を理解することが他の治療法との相乗的な効果を生み出し、患者の利益へとつながるだろう。

現在非小細胞肺癌に対するがんワクチンは第 I/II 相臨床試験の成果をもとに第 III 相臨床試験が行われるところまで進歩してきた。⁴⁷ 数年のうちに第 III 相臨床試験は完了する予定だが、その時に肺癌治療最前線における免疫療法の役割を証明する結果が得られることを願ってやまない。

REFERENCES

1. 図説 国民衛生の動向 2008. 東京: 厚生統計協会; 2008.
2. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008;3:46-52.
3. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-323.
4. Bunn PA Jr, Thatcher N. Systemic treatment for advanced (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. Conclusion. *Oncologist*. 2008;13(Suppl 1):37-46.
5. Rüttinger D, Hatz RA, Jauch KW, Fox BA. Current immunotherapeutic strategies in lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16:901-918, x.
6. Gure AO, Chua R, Williamson B, Gonen M, Ferrera CA, Gnjatic S, et al. Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:8055-8062.
7. Van den Eynde BJ, van der Bruggen P. T cell defined tumor antigens. *Curr Opin Immunol*. 1997;9:684-693.

8. Atanackovic D, Altorki NK, Stockert E, Williamson B, Jungbluth AA, Ritter E, et al. Vaccine-induced CD4+ T cell responses to MAGE-3 protein in lung cancer patients. *J Immunol.* 2004;172:3289-3296.
9. Vansteenkiste J, Zielinski M, Dahabre J, Linder A, Malinowski W, Jassem J, et al. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of recombinant MAGE-A3 vaccine as adjuvant therapy in stage IB/II MAGE-A3-positive, completely resected, non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2006;24(Suppl):7019.
10. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, Dahabre J, Esteban E, Malinowski W, et al. Adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled Phase II study evaluating the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic. *EJC Supplements.* 2007;5:361.
11. Atanackovic D, Altorki NK, Cao Y, Ritter E, Ferrara CA, Ritter G, et al. Booster vaccination of cancer patients with MAGE-A3 protein reveals long-term immunological memory or tolerance depending on priming. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:1650-1655.
12. García B, Neninger E, de la Torre A, Leonard I, Martínez R, Viada C, et al. Effective inhibition of the epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor binding by anti-epidermal growth factor antibodies is related to better survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with the epidermal growth factor cancer vaccine. *Clin Cancer Res.* 2008;14:840-846.
13. Neninger Vinageras E, de la Torre A, Osorio Rodríguez M, Catalá Ferrer M, Bravo I, Mendoza del Pino M, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1452-1458.
14. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SV, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood.* 2005;105:2862-2868.
15. Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Cherwitz DL, Gum ET, et al. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1993;53:641-651.
16. Kontani K, Taguchi O, Ozaki Y, Hanaoka J, Sawai S, Inoue S, et al. Dendritic cell vaccine immunotherapy of cancer targeting MUC1 mucin. *Int J Mol Med.* 2003;12:493-502.
17. Rochlitz C, Figlin R, Squiban P, Salzberg M, Pless M, Herrmann R, et al. Phase I immunotherapy with a modified vaccinia virus (MVA) expressing human MUC1 as antigen-specific immunotherapy in patients with MUC1-positive advanced cancer. *J Gene Med.* 2003;5:690-699.
18. Palmer M, Parker J, Modi S, Butts C, Smylie M, Meikle A, et al. Phase I study of the BLP25 (MUC1 peptide) liposomal vaccine for active specific immunotherapy in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2001;3:49-58.
19. Butts C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulières D, et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6674-6681.
20. Sangha R, Butts C. L-BLP25: a peptide vaccine strategy in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:s4652-s4654.
21. Menecier B, Ramlau R, Rolski J, Lena H, Pless M, Levy E, et al. A phase II study evaluating the clinical efficacy of TG4010 (MVA-MUC1-IL2) in association with cisplatin and vinorelbine in patients with non small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;49(Suppl 2):S373.
22. Nemunaitis J, Dillman RO, Schwarzenberger PO, Senzer N, Cunningham C, Cutler J, et al. Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4721-4730.
23. Meyer RG, Korn S, Micke P, Becker K, Huber C, Wölfel T, et al. An open-label, prospective phase I/II study evaluating the immunogenicity and safety of a ras peptide vaccine plus GM-CSF in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;58:88-94.
24. Barve M, Bender J, Pappen B, Ishioka G, Morse MA, Greco FA, et al. Induction of immune responses and clinical activity in a phase II trial of IDM-2101, a 10-epitope CTL vaccine, in metastatic NSCLC patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(Suppl):8057.
25. Tsuboi A, Oka Y, Osaki T, Kumagai T, Tachibana I, Hayashi S, et al. WT1 peptide-based immunotherapy for patients with lung cancer: report of two cases. *Microbiol Immunol.* 2004;48:175-184.
26. Brunsvig PF, Aamdal S, Gjertsen MK, Kvalheim G, Markowski-Grimsrud CJ, Sve I, et al. Telomerase peptide vaccination: a phase I/II study in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55:1553-1564.
27. Suda T, Tsunoda T, Daigo Y, Nakamura Y, Tahara H. Identification of human leukocyte antigen-A24-restricted epitope peptides derived from gene products upregulated in lung and esophageal cancers as novel targets for immunotherapy. *Cancer Sci.* 2007;Epub ahead of print.
28. Salgia R, Lynch T, Skarin A, Lucca J, Lynch C, Jung K, et al. Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:624-630.
29. Berd D, Sato T, Maguire HC Jr, Kairys J, Mastrangelo MJ. Immunopharmacologic analysis of an autologous, hapten-modified human melanoma vaccine. *J Clin Oncol.* 2004;22:403-415.
30. Morris JC, Vahanian N, Janik JE, Moses L, Tennant L, Pittaluga S, et al. Phase I study of an antitumor vaccination using $\alpha(1,3)$ galactosyltransferase expressing allogeneic tumor cells in patients (Pts) with refractory or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2005;23(Suppl):2586.
31. Raez LE, Cassileth PA, Schlesselman JJ, Padmanabhan S, Fisher EZ, Baldie PA, et al. Induction of CD8 T-cell-Ifn-gamma response and positive clinical outcome after im-

- munization with gene-modified allogeneic tumor cells in advanced non-small-cell lung carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 2003;10:850-858.
32. Raez LE, Cassileth PA, Schlesselman JJ, Sridhar K, Padmanabhan S, Fisher EZ, et al. Allogeneic vaccination with a B7.1 HLA-A gene-modified adenocarcinoma cell line in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2800-2807.
 33. Dessureault S, Noyes D, Lee D, Dunn M, Janssen W, Cantor A, et al. A phase-I trial using a universal GM-CSF-producing and CD40L-expressing bystander cell line (GM.CD40L) in the formulation of autologous tumor cell-based vaccines for cancer patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:869-884.
 34. Nemunaitis J, Jahan T, Ross H, Sterman D, Richards D, Fox B, et al. Phase 1/2 trial of autologous tumor mixed with an allogeneic GVAX vaccine in advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Cancer Gene Ther.* 2006;13:555-562.
 35. Serafini P, Carbley R, Noonan KA, Tan G, Bronte V, Borrello I. High-dose granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells. *Cancer Res.* 2004;64:6337-6343.
 36. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest.* 2008;118:1991-2001.
 37. Antonia SJ, Mirza N, Fricke I, Chiappori A, Thompson P, Williams N, et al. Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:878-887.
 38. Schlom J, Arlen PM, Gulley JL. Cancer vaccines: moving beyond current paradigms. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3776-3782.
 39. Morse MA, Clay TM, Hobeika AC, Osada T, Khan S, Chui S, et al. Phase I study of immunization with dendritic cells modified with fowlpox encoding carcinoembryonic antigen and costimulatory molecules. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3017-3024.
 40. Morse MA, Hobeika AC, Osada T, Serra D, Niedzwiecki D, Lyerly HK, et al. Depletion of human regulatory T cells specifically enhances antigen-specific immune responses to cancer vaccines. *Blood.* 2008;112:610-618.
 41. Marshall JL, Gulley JL, Arlen PM, Beetham PK, Tsang KY, Slack R, et al. Phase I study of sequential vaccinations with fowlpox-CEA(6D)-TRICOM alone and sequentially with vaccinia-CEA(6D)-TRICOM, with and without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in patients with carcinoembryonic antigen-expressing carcinomas. *J Clin Oncol.* 2005;23:720-731.
 42. Kaufman HL, Lenz HJ, Marshall J, Singh D, Garrett C, Cripps C, et al. Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4843-4849.
 43. Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy--a practical partnership. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:397-405.
 44. Appay V, Douek DC, Price DA. CD8+ T cell efficacy in vaccination and disease. *Nat Med.* 2008;14:623-628.
 45. Côté AL, Usherwood EJ, Turk MJ. Tumor-specific T-cell memory: clearing the regulatory T-cell hurdle. *Cancer Res.* 2008;68:1614-1617.
 46. Lizée G, Cantu MA, Hwu P. Less yin, more yang: confronting the barriers to cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5250-5255.
 47. Choudhury A, Palma M, Mellstedt H. The future of cancer vaccines for non-small-cell lung cancer: ongoing trials. *Clin Lung Cancer.* 2008;9(Suppl 1):S37-S44.