

自家がんワクチンについて: 臨床医の先生方へ

セルメディシン株式会社 代表取締役社長 薬学博士 大野 忠夫

(第 5.3 版 2007 年 11 月)

(抗がん剤が効きにくい) スローな癌こそワクチンで

1. はじめに

周知のようにがん治療においては、手術・放射線・化学療法という3大治療法が確立されておりますが、残念ながらまだ効果不十分で、我が国では年間32万人以上もの悪性新生物による死者が出ております。このため第4の治療法として免疫療法が注目されております。

1992年以來、理化学研究所・細胞開発銀行(筆者が運営責任者だった)では、ヒトリンパ球無血清培養培地と自家由来活性化キラーリンパ球(LAK)細胞培養技術の開発(1)、がん細胞特異的細胞傷害性Tリンパ球(CTL)の誘導培養(2, 3)とその臨床応用(4, 5)、世界初の病理切片上のヒトがん細胞に対する自家CTLの誘導培養法の開発(6)、活性化ヒトナチュラルキラー(NK)細胞の培養(7)とその臨床応用(8)を行って参りました。

しかしながら、各種の養子免疫療法は、キラーリンパ球の誘導培養という体外培養操作が必須です。また、現在世界的に注目されている「樹状細胞ワクチン療法」でも、樹状細胞の分化誘導培養が必須となります。両方法とも、体外において生きている細胞を扱う以上、どうしても操作が煩雑で高コストとなります。

そこで筆者らは2001年7月、理研ベンチャー・セルメディシン株式会社を設立、**生きている細胞を含まない「自家がんワクチン(AFTVac)」**の開発を行って参りました。

2. 動物実験

ホルマリン固定したマウス肝がん細胞 Hepa 1-6 から作成したオリジナルワクチンをあらかじめマウスに投与した後、生きている Hepa 1-6 細胞をマウス肝臓内に直接チャレンジした結果、腫瘍の増殖は阻止されることが明らかになりました(表1)。また、同系マウスの皮下移植肝がん実験では、ワクチン接種後にチャレンジした肝がん細胞を拒絶し、1/3のマウスが長く生き残ることが証明され(9) しかも、このときの安全性については、全く問題ありませんでした。

表1 ワクチン投与後、生きている肝がん細胞を肝内チャレンジしたマウスにおける肝がん形成阻害

| | Tumor-free/total | Tumor volume (mm ³) (Mean ± SD) |
|---------|------------------|--|
| Control | 0/15 | 307 ± 206 |
| Vaccine | 13/15 | 2 ± 6 |

3. 臨床研究と安全性の検討

そこで、倫理審査を経た後に、臨床研究 Phase I/IIa を実施いたしました。

術後肝がん患者からインフォームドコンセントを得た上で、ホルマリン固定してある摘出組織(病理検査用標本の残り)から「自家がんワクチン」を作製し、当該患者(自家)上腕皮内5ヶ所に接種したところ、注射部位の紅斑(図1a)と、12例中2例で接種部位の表皮落屑(図1b)が見られましたが、他には何ら有害事象は認められませんでした。



図1 自家がんワクチンの安全性

1. Kawai K, et al, Cancer Immunol Immunother, 35, 225-29, 1992. 2. Liu S Q, et al, Cancer Immunol Immunother, 39, 279-85, 1994. 3. Tsurushima H, et al, J Neurosurgery, 84, 258-63, 1996. 4. Tsurushima H, et al, Jpn J Cancer Res, 9, 536-45, 1999. 5. Tsuboi K, et al, Clin Cancer Res, 9, 3294-302, 2003. 6. Liu SQ, et al, Nature Med, 2, 1283, 1996. 7. Harada H, et al, Jpn J Cancer Res, 93, 313-19, 2002. 8. Ishikawa E, et al, Anticancer Res, 24, 1861-72, 2004. 9. Peng BG, et al, Jpn J Cancer Res, 93, 363-68, 2002.

さらにワクチンの dose を 2 倍 (Dose-2)、4 倍 (Dose-4) と増加した場合にも、これ以外の有害事象は認められませんでした (9)。

4 . 自家がんワクチンの投与プロトコール

現在設定している自家がんワクチンの投与プロトコールは図2のとおりです。このプロトコールは1コース(3回、1回に5ヶ所皮下接種)で終了するのが基本で、体内での細胞性免疫反応の成立確認のため、ワクチン接種前後に遅延型アレルギー(DTH)反応テストを行っております。

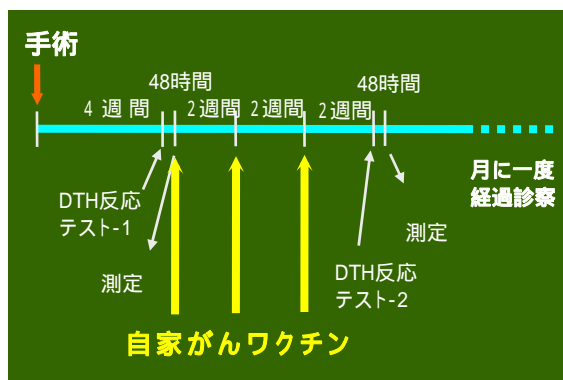


図2 投与プロトコール

(注：脳腫瘍など、増殖の早い場合は1週間間隔で注射)

また、このプロトコールは、肝がんに限らず、他の固形がんにも応用可能です。脳腫瘍のように増殖が早い場合は、自家がんワクチンの接種間隔は1週間毎にしており、自在に調節可能です。

ただし、既に自己免疫疾患があると疑われる場合、投与するのは**禁忌**です。強い免疫刺激作用があるため、症状悪化をまねきかねないためです。

また、最末期症例(推定余命3ヶ月以下)に接種するのもお勧めできません。がん細胞が大量にあり、その増殖スピードが速いステージに入っているため、キラー細胞の増殖がとても追いつかないからです。

しかし、ゆっくり増殖する“スローな癌”は、抗がん剤が効きにくく、これこそ**自家がんワクチンの良いターゲット**になります。

自家がんワクチンの製造法はどのがん種に関しても全く変わりありませんが、1コース(3回)接種してもなおDTH反応テスト-2でみた細胞性免疫が成立しないとすれば、もとのがん組織中に十分な腫瘍抗原がなかったものと考えられ、現時点ではそれ以上の投与はお勧めしていません。

5 . 自家がんワクチンの術後再発予防効果・延命効果

臨床研究Phase I/IIaの結果、極めて安全であったため、肝がん術後症例をランダムに2群にわけ、Phase IIb試験で再発抑制効果を見てみました。図3がその結果です。図中の赤線は、自家がんワクチン投与症例(18例)で、青線は同一外科の対照群(21例)です。いずれもB型肝炎の既往歴が高い症例です。自家がんワクチン投与群では、再発は3例に留まり、**logrank test**で**p=0.003**と、**明らかに再発抑制効果がある**ことが示されています(10)。

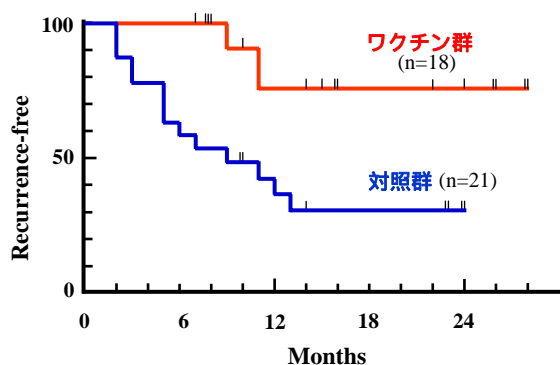


図3 自家肝がんワクチンの肝癌再発抑制効果

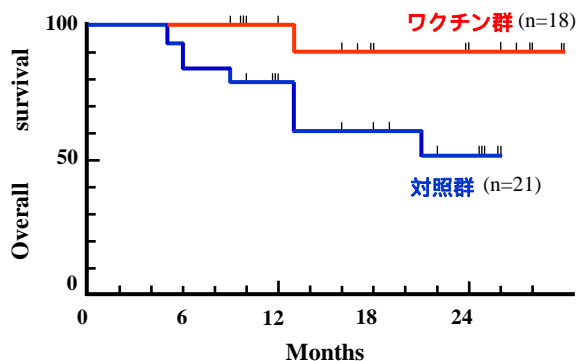


図4 自家肝がんワクチン投与による延命効果

本研究の対照群では、当初12ヶ月の再発率が非常に高いのですが、これは、手術時の腫瘍直径が50mm以上の症例が50%も含まれるという高再発リスク集団であるためです。Laiらの香港における194例の肝がん術後症例の再発カーブとよく一致しております(11)。

上述の術後再発予防効果は、自家がんワクチンによって体内で誘導されたCTLが、微小転移した肝がん細胞を殺傷したためと推定されます。

参考として1992-95年の国立がんセンターの

10. Kuang M et al, Clinical Cancer Res., 10, 1574-79, 2004. 11. Lai EC, et al, Ann Surg, 221, 291-98, 1995.

術後症例 74 例について、高山らの活性化リンパ球療法(12)の報告を(12)をご覧ください。主に C 型肝炎を背景にしている点が大きな違いです。高山らの方法では、統計学的に有意差が見いだされていなかった延命効果についても、自家がんワクチンの場合は、**logrank test** で **p=0.01** と**明瞭な延命効果がある**結果となっております(図 4)。

6 . DTH 反応陽転群

自家がんワクチン接種後には、免疫刺激剤を含まない固定自家がん組織断片のみを注射した部位で、DTH 反応-2 が陽転し、免疫反応が惹起されていることが観察されております。どのがんでも同じです(図 5 は乳がん症例)。



図 5 自家がんワクチン接種後の DTH 反応例
パラフィン包埋組織から調製

肝がんの場合、この反応は 18 例中 12 例に認められ、その陽転例のみをプロットしたのが(図 6)です。陽転した 12 例中、再発したのはわずか 1 例にすぎません。92%が無再発です。それに対し、陽転しなかった 6 例中では 2 例が再発しています。

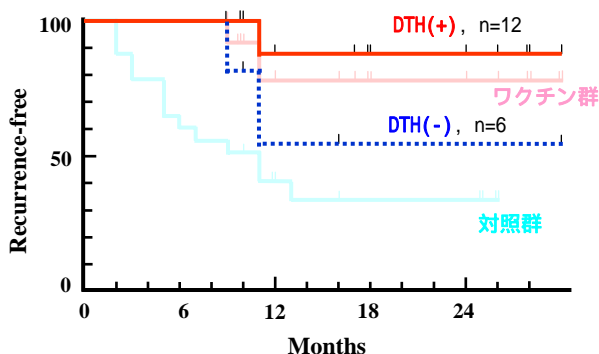


図 6 ワクチン投与群中、DTH 陽転症例の肝がん再発抑制効果
DTH 陽転例では再発は 12 例中 1 例 (8%) のみで、陰性例では 6 例中 2 例 (33%) が再発

7 . 自家がんワクチンの残存がん・転移がん治療効果

前述の段階では、大きな残存がん組織がある末期症例で治療効果があるかどうかは不明です。

しかし、**脳腫瘍**のなかで 3 ヶ月以上経過観察可能な術後放射線化学療法後の残存/再発多形膠芽腫 (最悪の WHO グレード IV) では、12 症例において完全寛解 (CR) 1 例(図 7 参照)、部分寛解 (PR) 1 例、少量寛解 (MR) 2 例、不変 (NC) 1 例、進行 (PD) 7 例となり、奏効率 17%、NC を含めた有効率 (Disease control rate) 42% でした。**全生存期間中央値は初回手術から 24 ヶ月**です(13)。自家がんワクチン接種時からは 10.7 ヶ月ですが、多形膠芽腫では稀な接種後 20 ヶ月以上の長期生存例が 3 例 (25%) もあります。

Case #6 59/M GBM

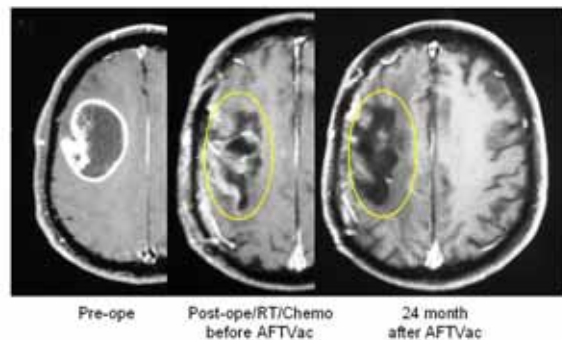


図 7 症例 6 : 多形膠芽腫。術後標準治療として放射線 61 Gy を照射、ACNU 投与 2 回。その後、自家がんワクチン (AFTVac) 接種、24 ヶ月後に完全寛解 (CR)、4 年後も再発なく健在。

現在、脳腫瘍において標準治療として実施されている「手術 + 放射線治療 + テモダール投与」では全生存期間中央値は 14.6 ヶ月にすぎません(14)。自家がんワクチンの場合の 24 ヶ月というのは、単に約 10 ヶ月分の生命予後が良くなるというだけではありません。2 年後の生存率をみると、「手術 + 放射線 + テモダール」では強い副作用ありで 26% (4 人に 1 人) にすぎないのに対して、「手術 + 放射線 + 自家がんワクチン」では、ほとんど副作用なしで**2 年後も 50% (2 人に 1 人) が生存できる**のです。ガンの中でも最悪中の最悪といわれる多形膠芽腫でのこの違いは非常に大きいと考えられ、**確かに治療効果がある**ことを確認しています。

12. Takayama T, et al, Lancet, 356, 802-07, 2000. 13. Ishikawa E, Tsuboi K, et al, Cancer Sci, in press, 2007. (注: Cancer Science は日本癌学会の公式学術誌です。ここに掲載されたことは自家がんワクチンが日本癌学会の専門家に認められたことを意味します。) 14. Stupp R, et al, N Engl J Med, 352, 987-96, 2005.

また、肺癌で、現時点までに効果があったと認められる1例を以下に記載します。

肺癌（73/F、胸水混濁アデノカルチノーマ姑息的手術例）では、CEAとCYFRAがワクチン接種後一時上昇したにもかかわらず、接種3ヶ月後から減少しはじめ7ヶ月間減少し続けました。この間他療法は一切行っていないため、腫瘍マーカーの減少は明らかに自家がんワクチンによるものです。

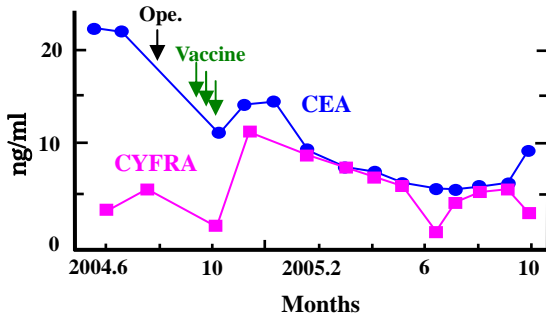


図8 肺癌、腫瘍マーカーが長期減少した自家がんワクチン投与例

8. 集学的治療法でも貢献

その他のがん種では、乳癌で、頸椎転移部位への放射線照射と、肋骨腫瘍部位を材料として調製した自家がんワクチンとの併用により腫瘍マーカーが正常化した例や、低用量タキソテルとの併用で骨転移巣が激減した症例、さらには、緩和ケア病棟から退院した症例も経験しております。

胆管癌では、転移巣摘出術を2度施行、その後、脳転移巣5ヶ所のガンナイフ治療と自家がんワクチンを併用したところ、高かったCA19-9レベルが正常化し4ヶ月以上継続した症例があります。

大腸癌でも、同様な長期生存例が多数あります。放射線と自家がんワクチンの併用は効果的で、進行がんにおいても治癒可能性があります。

9. 自家がんワクチン投与のタイミングと併用可能な治療法

自家がんワクチンは、体内で抗原提示細胞を介するCTL活性化が主たる作用機構と考えられます。そのため、原則としては、がんの化学療法と同時併用することはできません。一般の抗がん剤はほとんどがDNA合成阻害剤が細胞分裂阻害剤であり、がん細胞よりもTリンパ球の分裂をより強力に阻害してしまうからです。

ただし、末梢血リンパ球数に影響を与えず確実に1000ヶ/μl以上に維持できる低用量の抗がん

剤ならば、時差併用ができないわけではありません。特に末梢Tリンパ球数の維持に十分な注意を払えば、併用可能性が高いと思われます。

また、例えば、骨髄を破壊しない局所放射線照射ならば、照射されたがん組織にたまたま局在するTリンパ球が放射線で殺されたとしても、新手術のTリンパ球が健全な骨髄・リンパ節から次々に供給されますから、同時併用は問題ありません（図9）。

さらに、ナチュラルキラー細胞などの細胞医薬、抗体医薬（アポトーシスを誘導しT細胞を殺すステロイド剤の同時投与を避けること）、骨髄機能阻害の少ない分子標的薬等も併用可能と考えられます。しかし、分子標的薬でも副作用の強い薬との併用は、慎重な検討が必要です（図10）。

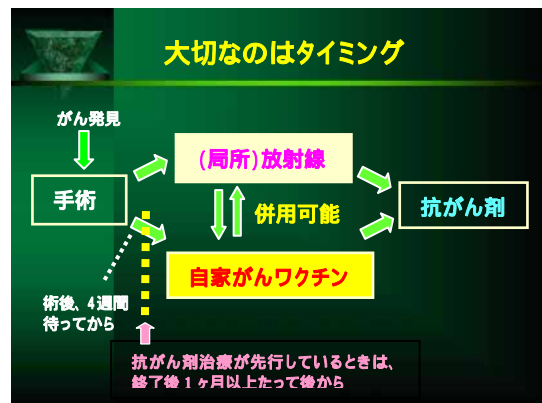


図9 自家肝がんワクチン投与のタイミング

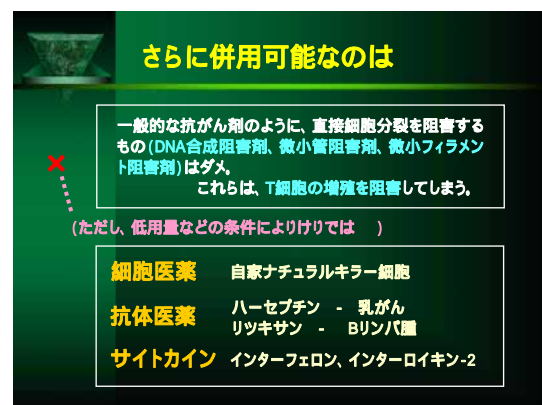


図10 自家肝がんワクチンとの併用

10. 従来型治療法の後にも適用可能

一般の抗がん剤による化学療法を行ってしまったとしても、少なくとも1ヶ月以上休薬できる状態で、かつ、その間に末梢血中のリンパ球数の回復が十分見込める場合ならば、その後、自家がんワクチンを適用することが可能となります。

15. Su YB, et al, J Clin Oncol 22, 610-16, 2004. 16. Meng S, et al, Clin Cancer Res 10, 8152-62, 2004. 17. Demicheli R, et al, Breast Cancer Res Treat 41, 177-85, 1996. 18. Karrison TG, et al, J Natl Cancer Inst 91, 80-85, 1999.

ただし、できるなら、この休薬期間をもっと長くお取りください。例えばテモダールにより一旦リンパ球欠乏症を起こした場合、2ヶ月後でも61%もの症例がリンパ球欠乏症のまま、本格回復には想像以上に長くかかるとされています(15)。できれば3ヶ月は休薬していただければ有難いと思います。

また、術後何年も経てから再発するという“cancer dormancy”現象が知られており、乳がんでは20年以上もの間、確かに血中をがん細胞が流れていることが、厳密なCTC検査で証明されています(16)。術後8-20年たった症例でさえ「再発は年率1%」もあることから(17, 18)、術後補助化学療法を含めた従来型治療法では、“完治”したはずとなっても不完全であることは明瞭です。

ここに、従来型治療終了後のいわゆる“完治”例でも、なお、自家がんワクチン療法を追加する意義は十分あると考えられます。

11. 自家がんワクチンの特徴と自由診療

弊社の自家がんワクチンは、ホルマリン固定自家がん組織を利用しているため、そのがん組織で発現していると予想されるがん抗原が、ほとんど

すべて含まれていると想定されます。がん抗原の同定の必要はなく、理論的には、**がんの種類を問わずに適用可能です**。また、がん抗原は、同一種類のがんであっても、患者一人一人が発現パターンが異なりますが、弊社の自家がんワクチンは、一人一人のそれぞれの抽出がん組織を使用するため、当該症例のみに対応する究極のテーラーメイド医薬品＝“**パーソナルドラッグ**”となります。有害事象は許容できる範囲であり、CTC grade 3以上の**問題となる副作用は認められておりません**。投与方法と取り扱い上の簡便性からも、臨床的有用性は高いと考えられます。

そこで、上述のような基礎的、臨床的研究成果を踏まえ、本ワクチン療法を希望される方を対象に自由診療ベース(自費負担)で、弊社提携医療機関において接種しております。現在、続々と受診者数が増えており、すでに多数の有効例が出現しております。

ぜひ患者様へご推薦願います。また、新しいトピックスは弊社ホームページをご覧ください。

「自家がんワクチン」の8大特徴

1. 科学的根拠があります
肝がん再発抑制効果・延命効果、脳腫瘍の治療効果、肺癌の腫瘍マーカー減少効果等々
2. 症例ごとに異なるがん抗原(ホルマリン漬けorパラフィンブロック組織)を利用します
究極のパーソナルドラッグです
3. どの種類のがんにも術後なら適用可能です(例外はあります)
4. 問題となる副作用はありません
5. 外来通院で実施可能です
6. 相対的には低価格です
低価格の小型車1台分程度で済みます
7. 初期投資はわずか、スペースも机一つ分、クリニックでも実施可能です
8. 弊社からの技術サポートが受けられます

自家がんワクチン療法と一般的な免疫細胞療法との違い

| | 自家がんワクチン療法 | 一般的な免疫細胞療法 |
|------------------|---|---|
| 治療用の材料は？ | 手術で取り出しホルマリン漬けにした（またはパラフィンで固めた）患者様自身のがん組織、1g 以上 | 患者様自身の血液、15ml 以上。方法によっては数リットルを循環採血 |
| できるまでの時間は？ | がん組織受領後 5 日間 | 採血後、通常 2 週間以上。（樹状細胞療法では）1 週間の場合も |
| 安定性は？ | 生きている細胞を含まないため、冷蔵庫で数ヶ月以上安定 | 生きている細胞を使うため、培養終了後は不安定につき直ちに使用（凍結保存できる場合は数ヶ月以上安定、ただし再培養が必要） |
| 投与回数は？ | 原則として隔週 1 回、計 3 回（前後の免疫反応テストを含めると計 5 回）で終了 | 通常は隔週 1 回、5-6 回を 1 コースとして、これを数コース以上繰り返すことが多く見受けられます |
| がんを殺せる免疫細胞は？ | 体内で活性化されます | 体外で培養して活性化させます |
| 狙ったがんを殺すという特異性は？ | 非常に特異的。狙ったがんだけを殺します | （活性化リンパ球の場合）特異性は低く、がんならどれでも殺すことを期待して投与します （樹状細胞の場合）特異的。同時に与えるがん抗原の種類に依存します |
| 活性の強さは？ | 体内で免疫細胞が活性化された場合、狙ったがんには非常に強く働き、それ以外には知らぬ顔をしします | 活性は相対的には弱いものです。そのため繰り返し投与が必要といわれています |
| がんの種類は？ | 原理上はどの種類でも可 | 原理上はどの種類でも可 |
| 副作用は？ | 問題となるものはありません | 問題となるものはありません |
| QOL（生活の質）は？ | 高く保てます | 高く保てます |
| 費用は？ | オープン価格（1 コースで終了が基本。全部で 140-150 万円程度） | 1 回 20-25 万円。通常 6 回で 1 コース 120-150 万円。1 コース 240 万円の場合も。何コースも繰り返すことが多い |

連絡先：〒305-0047 つくば市千現 2-1-6 つくば研究支援センター C-B-1

TEL: 029-828-5591, FAX: 029-828-5592, E-mail: tkb-lab@cell-medicine.com

<http://www.aftvac.com/> <http://www.cell-medicine.com/>