

## “最悪中の最悪”の脳腫瘍に対する 自家がんワクチンの開発

セルメディシン株式会社 代表取締役社長 大野 忠夫



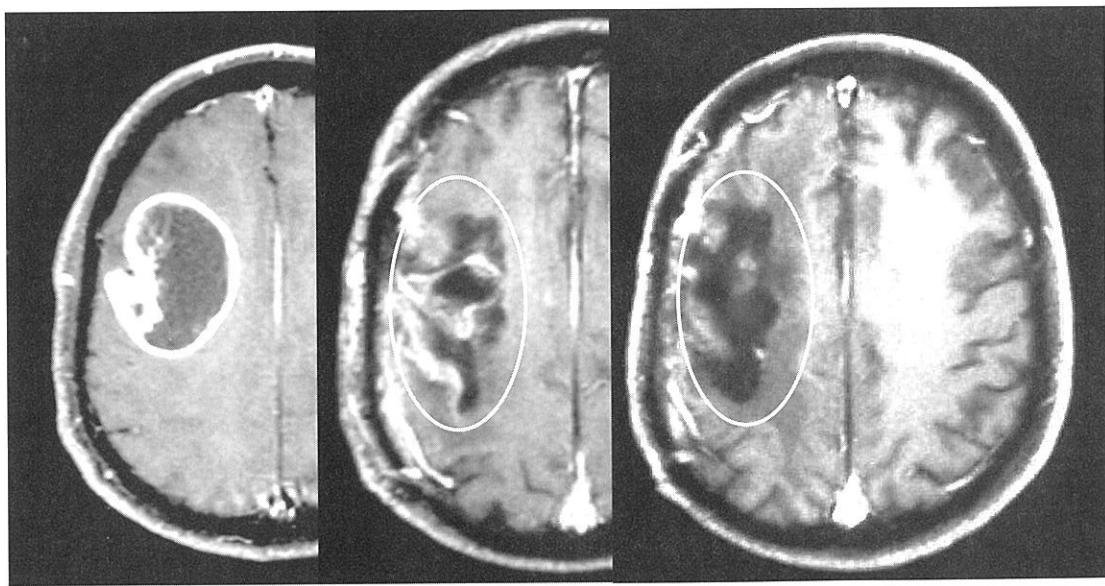
### 1. はじめに

脳腫瘍は、脳にできる“がん”的ことで、わが国では、人口 10 万人に対し 8～10 人発生すると推定されています。脳腫瘍の中でも膠芽腫（略称 GBM）に分類されるタイプが最も多く、これに罹患すると極めて難治性のためほとんど助かりません。現在は手術が第 1 選択です。しかし腫瘍塊の端から 4cm も離れた正常な脳組織中にまで腫瘍細胞が浸潤しているため（脳をすべて取り除くわけにはいきませんから）、いかなる手術も「絶対非治癒摘出」となり、再発必須となります。再発を防ぐべく、術後に「最大の放射線療法+強烈な化学療法」が標準治療法として施行されま

す。残念ながら全ての治療を行ってもほぼ全例が再発・増悪し、2 年生存率は 26%、5 年生存率は 10% 以下とされています。

GBM の標準治療法では、治療を受けた半数の方が再発するのが術後 6.9 ヶ月、亡くなるのが術後 14.6 ヶ月と短期間です。再発すればもはや治癒を望める方法はないため、GBM はがんの中でも“最悪中の最悪”とされています。

ところが、2003 年に我々が筑波大学附属病院で試みた自家がんワクチン療法のパイロットスタディでは、完全寛解した症例が出ています。この方は術後 10 年を超えた現在でも健在で、完治したと言ってよい状態です。先ずはその MRI 画像



手術前  
自家がんワクチン投与前

手術・放射線・抗癌剤治療後  
自家がんワクチン投与前

自家がんワクチン  
投与 24 ヶ月後

図 1 59 歳、男性。2003 年 7 月の手術前にあった膠芽腫（左図：頭蓋内の白く強調されている部分）が、手術時に出血が多く腫瘍全部の摘出をあきらめたため、放射線・抗癌剤治療後でも残っている（中央図：白い楕円で囲んだ部分の真ん中あたり）。この方に自家がんワクチンを投与した結果、24 ヶ月後（右図）には残存膠芽腫が消失、術後 10 年経った現在でも健在。

をご覧ください（図1）。

このパイロットスタディは、わずか12症例が治療対象でしたが、これ以外にも腫瘍サイズが半分以下になった部分完解1例、半分以下にはならなかった部分縮小2例、不变1例となり、全体の疾患制御率が42%という好成績を収めました。そこで我々はより大型の臨床研究を計画し実施してきたのですが、幸運にもこのたび、つくば国際戦略総合特区の開発課題の一つに採択されましたので、新薬承認に向けた本格的な臨床開発に乗り出そうとしています。

## 2. 自家がんワクチン療法の原理

自家がんワクチン療法は、がん免疫療法の一種です。この治療法の成否は、免疫細胞による正常細胞とがん細胞の識別を体内で可能にできるかにあります。正常細胞と比べ、極々微細な分子的な差しかないがん細胞は、体内的免疫監視機構を逃れてがんの塊を形成します。しかし、この極々微細な差を免疫細胞が認識するように人為的に刺激できれば、がん免疫反応が成立し、がん細胞を駆逐できます。体内的免疫反応を担うのは液性免疫系（抗体など）と細胞性免疫系（キラーリンパ球など）が知られていますが、後者の系で活性が強く、1個で多数のがん細胞殺せるのは細胞傷害性Tリンパ球（略称CTL）であることが知られています。

もし、CTLが識別できるがん細胞由来の抗原（がん抗原）を純粋に取りだし、それを大量に患者さんに投与して体内的免疫系を刺激できれば、がん免疫反応が成立する可能性は高まります。そのため、従来からがん抗原を同定する努力が重ねられ、がん抗原の実態はがん抗原タンパク由来のアミノ酸残基が8-10個の抗原ペプチドであることが明らかにされました。

しかし、同一の種類に分類されるがん（例えば脳腫瘍）であっても、患者が異なればがん組織・がん細胞の形態・性質とも微妙に異なり、さらにがん細胞には遺伝子変異が多数発生しているため、一つとして同一の“がん”はないと言われるほどです。

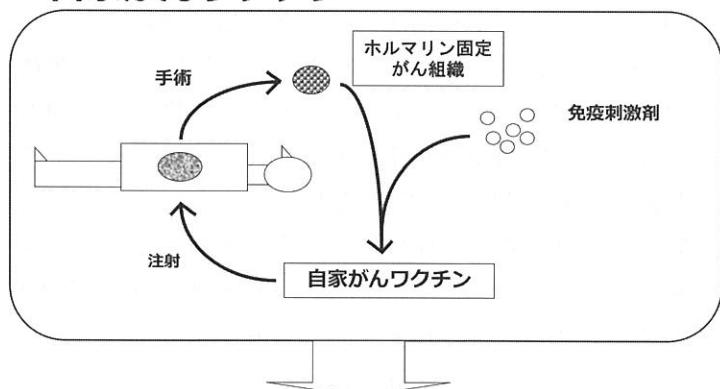
しかも、ヒトでは個体が異なれば、抗原を載せて免疫細胞に示す役割の分子（主要組織適合性抗原）の種類が異なり（それにより自分と他人の識別をする）、その種類は一卵性双生児を除き地球上の個人の数だけあって、膨大です。

従って、ヒトでは個体が異なれば、分類上は同じ脳腫瘍であっても、脳腫瘍抗原タンパク・遺伝子変異に由来する抗原タンパク変異体・脳腫瘍抗原ペプチド・主要組織適合性抗原の種類がそれぞれ異なり、これらの組み合わせの種類は天文的な数に達することは容易に想像できます。そのため、脳腫瘍抗原を他者の脳腫瘍組織から調達した場合、あるいは合成した既知の脳腫瘍抗原ペプチドを複数組み合わせたとしても、その患者さんの脳腫瘍抗原とは抗原パターンが一致せず、体内での免疫系刺激の試みは効率の低いものとなります。

そこで、我々は、患者自身のがん組織（自家がん）をそのままがん抗原として患者本人に戻して体内的免疫系を刺激する（ここで人為的に免疫刺激剤を加えるとワクチンになります）という手法を取ることにしました。これが「自家がんワクチン」です（図2）。

同一患者体内であれば、主要組織適合性抗原の種類が異なることはありません。脳の正常細胞と腫瘍細胞の極々微細な差が実態不明でも、必然的に脳腫瘍細胞の中に含まれる脳腫瘍抗原が全て（抗原タンパク変異体も含めて）、体内免疫系の識別対象となります。脳腫瘍抗原がどういう分子かわからなくても、患者自身の体内で効率的に免疫

## 自家がんワクチン



「がん」の術後再発防止・転移予防・微小がん治療  
を目的としている。

図2 自家がんワクチンの概念図

系を刺激できれば脳腫瘍を排除できる免疫反応が成立すると期待できます。

### 3. 自家がんワクチンの特徴

自家がんワクチンの第一の特徴は、手術による摘出後、どのがん種であれ同じように病理検査のため必ず作成されるホルマリン固定がん組織を、そのままがん抗原として当該患者自身のためだけに用いるパーソナルドラッグである点です。これにより、患者個人ごとに異なる遺伝子変異に由来するタンパク変異体もそのままがん抗原として使用できます。

ホルマリンは、主にタンパク架橋反応により細胞を殺し組織を化学固定しますが、タンパク中の全てのアミノ酸残基がホルマリンと反応するわけではありません。8-10 個のアミノ酸残基の抗原ペプチドはホルマリンでは破壊されず、固定がん組織内に残っています。

この固定がん組織は、生きている細胞を含まず、そのため極めて安定で長期保存が可能です。ワクチン化した製剤は扱いやすく、注射のために入院は不要で、外来で接種可能となっています。

### 4. これまでの脳腫瘍に対する臨床研究成績

種々のがんに対して、自家がんワクチンは 2009 年 11 月末時点までに累積 1000 例を越える投与がなされました。問題となる重篤な副作用はありませんでした。また、東京女子医科大学脳神経外科を中心にした臨床研究「自家腫瘍ワクチン」(C0002 試験) でも、その後の筑波大学脳神経外科を中心にした臨床研究「自家腫瘍ワクチン」(テモゾロマイド併用版) (UMIN1426 試験) でも、安全性に関する問題はありませんでした。

C0002 試験では、(1) 治療を受けた半数の方が再発した期間が術後 7.6 ヶ月でした（標準治療法の 6.9 ヶ月に比べてあまり延びてはいません）が、(2) 半数の方が亡くなるまでが術後 19.8 ヶ月と延び（標準治療法では 14.6 ヶ月）、2 年生存率は 40% に上昇しました。（学術論文が J. NeuroSurgery, 2011;115:248-55 に、その修正版が同誌 2013;118:709 に出ています）

UMIN1426 試験の結果もまもなく出版される

予定です。そこではさらに好成績になっていて、(1) の期間は 8.2 ヶ月、(2) の期間は 22.2 ヶ月、2 年生存率は 47%、しかも生存率がどんどん低下していくため従来は数値で発表されることがなかった 3 年生存率が 38% になったことが判明しています。

### 5. おわりに

上述のいずれの臨床試験も「臨床研究」という位置付けのため、この試験成績でも新薬として厚労省の承認を得られるわけではありません。国の認可のもとで実施される正規の「治験」を経なければ、保険診療が適用される承認薬にはなりません。治験には通常なら数十億円という莫大な費用と何年もの時間を要しますから、小さなベンチャー企業では、はたして治験という巨大な障壁を乗り越えられるか否かは大問題です。

それでも、命がかかっている患者さんのために、我々は前後を顧みず開発に突き進んでいるのが現状です。例えば、どんな治療をしても決して治らないというのが常識となっている乳がんの骨転移症例でさえ自家がんワクチンを併用したら治ったとか、癌性腹膜炎を起こしている胃がんで主治医（患者さんの息子）があきらめた方が自家がんワクチンで回復し、山歩きもできる状態となったという事例等があげられます。これら常識を超える驚愕症例が続々と出ている (<http://www.cell-medicine.com/cases/report/>) ことが我々の頼りとする光明で、つくば国際総合戦略特区における大幅な規制緩和を期待しています。

#### [大野 忠夫 (おおの・ただお)]

1971 年 東京大学大学院薬学系研究科卒 薬学博士。米国ペンシルバニア大学、北里研究所、放射線医学総合研究所、理化学研究所を経て、2001 年 7 月セルメディシン株式会社を創業、代表取締役社長。日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座・客員教授。専門は腫瘍免疫学・組織培養学・細胞生理化学・生体組織工学だが、細胞培養を必要としない「自家がんワクチン」(<http://www.cell-medicine.com/>) の臨床開発を行っている