

## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2993 号	氏名	内野 馨博
審査担当者	主 査	溝口 充志	(印)
	副主査	中島 収	(印)
	副主査	古賀 浩徳	(印)
主論文題目： Investigation of factors associated with <del>lower</del> <sup>reduced</sup> clinical benefits of personalized peptide vaccination for pancreatic cancer (膵臓癌に対する個別化ペプチドワクチンの臨床的有用性を阻む要因解析)			

### 審査結果の要旨 (意見)

309 人を対象とした膵臓癌に対する個別化ペプチドワクチン接種の第 II 相臨床試験のサブ解析である。個別化ペプチドワクチン接種にも関わらず臨床的利益が認められない原因を探求するため、ガン免疫の主軸を担う細胞性免疫に加えて、液性免疫にも着目した独自性のある研究と考えられる。興味深い事に、個別化ペプチドワクチンに用いられた抗原に対する液性免疫反応が接種以前に既に認められ、ワクチン接種により約 2 倍にブーストされることが解明されている。また、CRP 高値や好中球増加といったワクチン接種前の炎症状態が個別化ペプチドワクチン接種の効果に影響を及ぼす可能性も示唆されている。非常に貴重な検体が用いられた臨床研究であり、学位論文として価値の高いものであると判断される。

### 論文要旨

膵臓癌に対する個別化ペプチドワクチン接種 (PPV) の臨床的利益を阻む要因を解析する。309 人の膵臓癌患者 (8 人の非進行癌および 301 人の進行癌) を登録した PPV の第 II 相臨床試験を実施した。ヒト白血球抗原の種類と既存のペプチド特異的 IgG 値に基づいて、31 種類のペプチド群から 2~4 個のペプチドを選択し皮下注射を行った。309 人の患者のうち 81 人は、癌の急速な進行のため PPV の第 1 サイクルを完遂できなかった。全生存期間の中央値は、第 1 サイクルを完遂した 228 人の患者 (8.4 ヶ月; 95%CI : 8.4-9.9) ( $P < 0.01$ ) と比較し、完遂できなかった患者 (2.1 か月、95%信頼区間 (CI) : 1.8-2.7) が有意に短かった。PPV 投与期間中に化学療法を併用したかどうかに関係なく、PPV 投与患者の大多数で免疫増強が観察され、免疫増強のある患者は、免疫増強のない患者と比較しより長い生存期間を示した。また、PPV 投与を行ったにも関わらず臨床的利益を得られない要因は、より高い C-反応性タンパク質 (CRP) 値、より高い好中球数、より低いリンパ球および赤血球数、進行した病期、および PPV 治療前の多数の化学療法施行歴であった。患者の免疫状態や免疫応答のみでなく、ワクチン接種前の炎症の存在が、膵臓癌に対する個別化ペプチドワクチン接種 (PPV) の臨床的利益の低下と強く関連していた。