

ホームページにも掲載しております。ご覧ください。

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



自家がんワクチン Q&A

よくある質問と回答集

がんの手術を受けた方、
これから手術を受ける方のために

AFTVac(アフトバック、aftvac)は
Autologous Formalin-fixed Tumor Vaccine の略号で、
自家がんワクチンの登録商標です。

v4.0(2013.02)

 がん免疫治療のバイオニア
セルメディシン株式会社

本社／筑波ラボ 〒305-0047 つくば市千現2-1-6-C-B-1 TEL:029-828-5591 FAX:029-828-5592

E-mail tkb-lab@cell-medicine.com Home Page <http://www.cell-medicine.com/>

目次

■ 自家がんワクチンの相談と受診の方法

Q1 詳しく相談したいのですが、どうしたらいいのでしょうか？ 01

Q2 どのようにしたら治療を受けられるのですか？ 01

■ がん免疫療法と自家がんワクチン療法

Q3 「自家がんワクチン」とは、どんなものですか？ 02

Q4 がん免疫療法は、他のがん治療と比べて
どのような特徴があるのですか？ 02

Q5 「自家がんワクチン」療法は、他のがん免疫療法と比べて
どのような特徴があるのですか？ 03

Q6 「自家がんワクチン」は、「丸山ワクチン」や
キノコの「アガリクス」などと違うのですか？ 04

Q7 「自家がんワクチン」療法とナチュラルキラー細胞を使う
療法とはどう違うのですか？ 05

Q8 自家がんワクチン療法と、他のクリニック等で行っている
免疫細胞療法を比較するとどう違いますか？ 05

■ 自家がんワクチンの原理

Q9 「自家がんワクチン」の作用原理を簡単に
教えてください。なぜ効くのですか？ 07

Q10 「自家がんワクチン」を接種するとなぜキラー細胞が活性化
するのですか？もう少し詳しく教えてください。 07

■ 自家がんワクチンの効果・治療成績

Q11 臨床効果についてしっかりした科学的根拠は
ありますか？ 08

Q12 臨床研究で結果が出ている「肝がん」や「脳腫瘍」以外の
がん種にも、自家がんワクチンは有効なのでしょうか？ 11

Q13 どんながんにもでも効くのですか？ 11

Q14 「自家がんワクチン」の効果はどの位続くのですか？ 12

Q15 大学病院などでセルメディシン(株)の
「自家がんワクチン」療法は研究されていますか？ 12

■ 自家がんワクチンの具体的な治療法

Q16 治療方法を簡単に教えてください。 13

Q17 投与スケジュール 15

Q18 この他の投与スケジュールはどうなっていますか？ 16

Q19 もし、1回目の免疫反応テストで陽性となった場合、
がんワクチンを受けても効果はないのでしょうか？ 16

Q20 がんの手術をせずに「自家がんワクチン」療法を
受けることはできないのですか？ 17

Q21 入院が必要ですか？ 18

Q22 現在、受けている他のがん治療と併用して「自家がん
ワクチン」療法を受けられますか？その場合の注意点は？ 18

Q23 現在、他の病院で治療を受けています(受ける予定です)。
「自家がんワクチン」療法を受けるにはどうしたら
いいのでしょうか? 19

Q24 治療費にかかる費用はどれくらいでしょうか? 19

■ 自家がんワクチンの副作用

Q25 副作用はないのでしょうか? 20

Q26 いままで問題となる副作用は出ていないとのことですが、
原理的に副作用が少ない治療法なのですか? 20

■ 専門的な質問

Q27 がんが体内に形成される段階で成立しなかった
免疫反応が、なぜ、そのがん組織をワクチンとして体内に
戻した場合に成立するのですか? 21

Q28 多くの抗原は長期間ホルマリンに保存することによって
変性するといわれています。
がん組織を長期間ホルマリンに保存することによって、
がん抗原が変性することはないのでしょうか? 22

Q29 血漿や血清など、他人の材料を使うのですか? 22

Q30 例えば胃がんで2ヶ所に転移している場合、
それぞれのがん組織を混ぜ合わせたものからワクチンを
作る必要があるかと思えます。
2ヶ所のがん組織がそれぞれ1.5グラム以上
必要になりますか? 22

Q31 組織学的に見れば、各種の臓器は多種多様な細胞から
できています。このような組織においては、
がん抗原も多様と思われ、一つのがん組織1.5グラムから
量的に十分な多種多様ながん抗原を得ることは
不可能ではないのでしょうか? 23

Q32 腫瘍細胞は、全て必ずがん抗原を発現していると
考えてよいのでしょうか?
がん抗原を発現しないタイプのがんが存在するならば、
自家がんワクチン療法は不可能と思われるのですが。..... 23

Q33 多くの抗がん剤は免疫抑制を起こします。抗がん剤療法と
自家がんワクチン療法を併用することは可能でしょうか? 24

Q34 免疫寛容や、逆に自己免疫疾患を起こす心配は
ありませんでしょうか? 25

Q35 現在まで自家がんワクチン療法の試みは1800例以上と
のことですが、再発抑制、病巣縮小、QOL改善などの
状況について教えてください。..... 25

Q36 「がん」はもともと発生した場所により性質が異なると
聞いています。私の場合、もともと副腎に発生した「がん」で、
現在問題となっているのは肺に転移した「がん」です。..... 25
このような場合にも効果はありますか?

Q37 自家がんワクチン療法を大学病院が採用する場合、
「倫理委員会」の承認が必要なのは、
治療に危険があるからですか? 26

Q38 なぜ「自由診療」でしか、「自家がんワクチン」療法を
受けられないのですか? 26

自家がんワクチンの相談と受診の方法

Q1 詳しく相談したいのですが、どうしたらいいのでしょうか？

A1 セルメディシン株式会社の提携病院・クリニックにお問い合わせいただくのが一番です。提携病院・クリニックの最新情報は、ホームページ(<http://www.cell-medicine.com/>)の中の「受診できる病院」ページ)をご覧くださいか、弊社にお問い合わせください。

自家がんワクチンに関する技術的な相談・ご質問であれば、弊社に電話(029-828-5591)か、電子メールでお問い合わせください(メールアドレス: tkb-lab@cell-medicine.com)。業務状況により、回答にお時間を頂く場合がありますので、あらかじめご了承ください。

Q2 どのようにしたら治療を受けられるのですか？

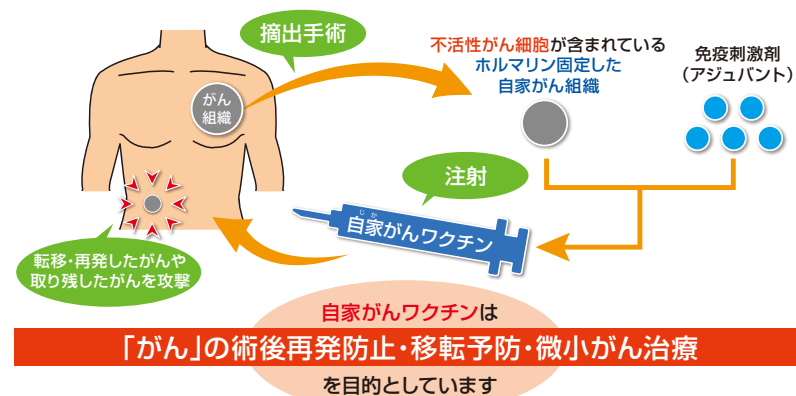
A2 (1)最初に、提携病院・クリニックに電話で診療予約をお願いします。同時に、現在かかっている主治医にお願いして、手術を受けられた時の患者様のがん組織の残り(ホルマリン漬け、または、パラフィン包埋ブロックになっているがん組織)を確保してください。がん組織量1.5g以上できれば2g(目安としては、2cm x 1cm x 1cm角以上、または500円玉の面積と厚さ2mmで2枚分)が必要です。パラフィン包埋ブロックの場合は、なるべく多く(出来れば3~4個)のがん組織を確保してください。このため、主治医の協力が必須必要です。

(2)次に、予約先で初診をお受け下さい。このとき、自家がんワクチン治療の説明を受け、同意書をいただくことになります。また、病院・クリニックの指示に従って、患者様のがん組織を提携病院・クリニックに提出してください。これ以降は投与スケジュール(A17, A18参照)に従って実施します。病院によって自家がんワクチンの品質が変わる事はありませんが、治療に付随した検査や併用できる治療メニューが病院によって異なります。提携医療機関についてのご質問は、それぞれの病院・クリニックに直接お問い合わせ下さい。

がん免疫療法と自家がんワクチン療法

Q3 「自家がんワクチン」とは、どんなものですか？

A3 原料には患者様自身のがん組織をホルマリン処理し化学的に固定したものを使用するので、がん細胞はすべて死滅しています。ホルマリンは洗浄除去します。細かく砕いた固定がん組織断片に免疫刺激剤(アジュバント)を混ぜ、注射用生理食塩水に懸濁したものが「自家がんワクチン」です。アジュバントは、免疫細胞を強く刺激する物質群の総称で、刺激を受けた細胞は他の種類の免疫細胞を刺激する活性成分(サイトカイン)を放出するようになります。その活性成分がさらに別の免疫細胞を刺激し、次々に免疫反応を活性化する作用があります。アジュバントには多数の種類がありますが、自家がんワクチンのアジュバントには、日本人なら誰でも一度は注射されたことがあるツベルクリンなど、広く使われている安全なものを使っております。



Q4 がん免疫療法は、他のがん治療法と比べてどのような特徴があるのですか？

A4 従来からのがん治療法には、手術、放射線療法、抗がん剤療法があります。手術は何はともあれ第1の選択で、がんは

切って取ってしまうというのが原則です。しかし、手術ができない場合や転移・再発してしまった場合は、症状に応じて、放射線療法、抗がん剤療法を行います。

これに対し、がん免疫療法は、生まれたときから備わっている体の中の免疫力を強化して、がんを退治しようというものです。免疫力には、主に、抗体を作ることによって外敵を攻撃する場合と、リンパ球などの体の免疫細胞自体が直接外敵を攻撃する場合があります。

「自家がんワクチン」療法は、がん免疫療法の一種で、問題となるような副作用がほとんどないのが特徴です。

も含まれます。生きている細胞を投与する場合は、患者様自身の細胞ではなく他人の細胞を使うと拒絶反応を起こし、危険な場合があります。

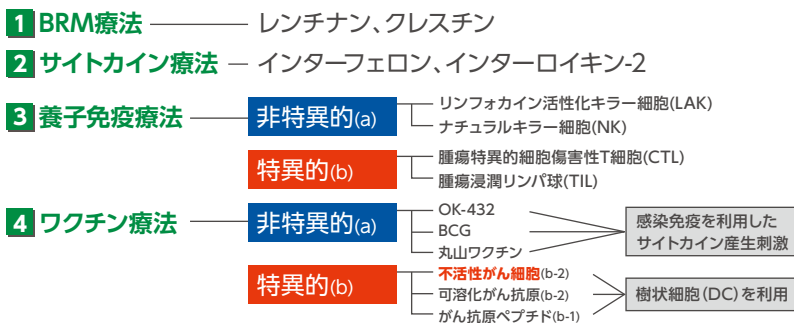
(ii) [特異的]方法では、体外であらかじめ免疫細胞を刺激してから体内に投与する場合と、体外ではなく、体内で免疫細胞を直接刺激するように、がん抗原と免疫刺激剤を混ぜて投与する場合があります。いずれにしても、副作用の強い成分を含めないように(せっかくの免疫細胞を殺してしまわないように)調製します。

(iii) [特異的]方法はさらに、(b-1) はっきりわかっているがん抗原を免疫細胞や免疫刺激剤とともに投与する方法、(b-2) どれががん抗原かはわからないが、確実にがん抗原が含まれているものを免疫細胞や免疫刺激剤とともに投与する方法に分けられます。がん抗原や免疫細胞は、患者様一人一人によって異なるのが普通です。そのため、他人のものを流用することはできません。

「自家がんワクチン」は(b-2)の分類に属します。その特徴は、生きている免疫細胞も生きているがん細胞も含まないため、図中のBRM療法のように取り扱いが簡単です。安全性も備えています。その患者様個人専用の、完全なパーソナルドラッグです。

Q5 「自家がんワクチン」療法は、他のがん免疫療法と比べてどのような特徴があるのですか？

がん免疫療法の分類 (京府医大・山岸久一による分類)



A5 (A8も合わせてご覧下さい)がん免疫療法には、大きく分けると、(a)体の免疫力全体を高めることを期待して、がん抗原を含まない免疫刺激剤か免疫細胞だけを投与する方法(図中の1・2と、3・4の[非特異的]方法にあたります)、(b)がん抗原を免疫細胞や免疫刺激剤とともに投与する方法があります(図中の3・4の[特異的]方法にあたります)。

(i) [非特異的]方法では、生きている細胞以外ならば、普通の薬と同じく安定で取り扱いが簡単で誰にでも投与できます。しかし、副作用が強いもの

Q6 「自家がんワクチン」は、「丸山ワクチン」やキノコの「アガリクス」などと違うのですか？

A6 はい、はっきりと違います。丸山ワクチンや茸類は、A5に述べた(a)の**非特異的**免疫刺激剤です。体の免疫能力全体を高めようとするものですが、がん抗原を含まず(そのためはっきり 異常目印=標的 がわからない)闇夜に鉄砲方式になってしまう免疫刺激法となります。A5における(b)の**特異的**な(がん抗原を含み、狙ったがん細胞を殺せる狙い撃ち方式の)免疫刺激法に比べれば、効率が非常に悪いという欠点があります。運良く効果が出る場合もありますが、その確率は極めて低いと言わざるを得ません。

「自家がんワクチン」は(b)の**特異的**な免疫刺激法に属します。

Q7 自家がんワクチン療法とナチュラルキラー細胞を使う治療法とはどう違うのですか？

A7 「自家がんワクチン」療法は、自家のがん細胞だけを殺す細胞傷害性Tリンパ球(CTL)を体内で誘導増殖させるために行います。CTLの特異性は非常に高く、ねらった患者様自身のがん細胞しか殺しません。たとえ同じ種類のがんでも、他人のがん細胞は殺しません。がん抗原(TAA)が少しでも違えば、敵とは認識しないのです。その代わりいったん敵と認識すると殺し方も強烈で、1個のCTLは1個のがん細胞だけではなく、相手をなぎたおすように次々にがん細胞を殺していきます。

それに対して、ナチュラルキラー細胞(NK)は、異常目印がなくてもがん細胞を殺します(がん細胞が阻害分子を発現して抵抗した場合は別です)。CTLとNKでは役割分担が異なるのです。また「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については、**A8**をご覧ください。

Q8 自家がんワクチン療法と、他のクリニック等で行っている免疫細胞療法を比較するとどう違いますか？

A8 次の表をご覧ください。ナチュラルキラー細胞療法との違いについては、**A7**と**A13**をご覧ください。

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1.5グラム以上。ホルマリンは検出限界以下まで洗浄除去。	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10日前後の場合も

	自家がんワクチン療法	一般的な免疫細胞療法
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ても計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
がんを攻撃する免疫細胞は？	体内で活性化されます	体外で培養して活性化させますが、煩雑なため、活性を確認せずに投与している場合が多くみられます
狙ったがんを攻撃するという特異性は？	非常に特異的。狙ったがんだけを攻撃します	【活性化リンパ球の場合】 特異性は低く、がんならどれでも攻撃する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、狙ったがん細胞には非常に強く作用して攻撃し、それ以外の正常細胞には全く作用しません	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
入院が必要？	不要。外来で治療可能	不要。外来で治療可能
QOL(生活の質)は？	高く保てます	高く保てます
費用は？	全部で150万円程度	通常、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くみられます。樹状細胞療法では使用するがん抗原の種類と繰り返し数によりますが通常200~300万円程度になるとされています

自家がんワクチンの原理

Q9 「自家がんワクチン」の作用原理を簡単に教えてください。
なぜ効くのですか？

A9 ヒトの体内には、正常な細胞が何かの原因で異常になった場合、それを殺して排除するキラー細胞（リンパ球の一部）が本来備わっています。キラー細胞には、主に細胞傷害性Tリンパ球（CTL）とナチュラルキラー細胞（NK）があります。しかし、がん細胞は正常細胞と非常に性質が似通っているため、通常、キラー細胞はがん細胞をすばやく殺せるほどには活性化されていません。

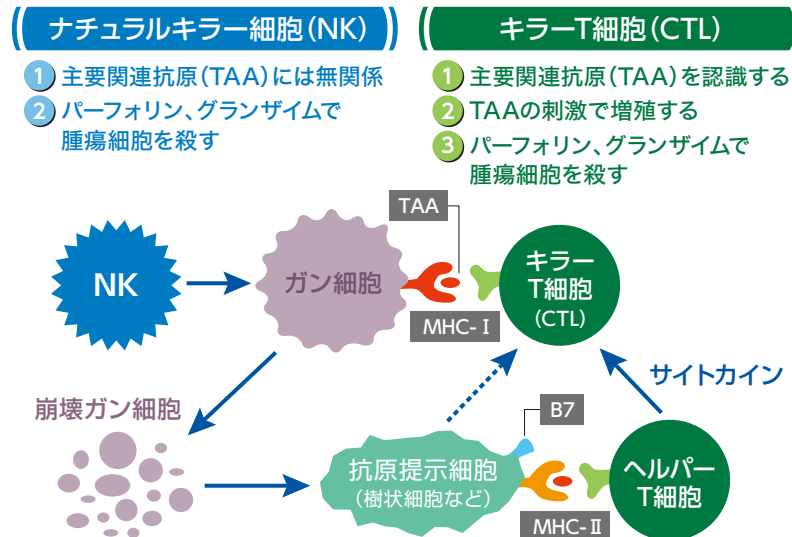
がんワクチン療法は、体内で刺激を与えることによってキラー細胞を活性化し、体内のがん細胞を殺すように誘導する治療法です。「自家がんワクチン」では、この刺激剤として患者様自身のがん組織をホルマリン処理したものの（死んだがん細胞を含む）を使います。これが体内のリンパ球を増加させキラー細胞群を活性化し増殖させる働きをします。キラー細胞は、普段はウイルス感染細胞や傷ついた細胞を殺し、体内からクリーンアップする役割を担っています。その重要な役割の一部が、がん細胞を殺す作用なのです。

Q10 「自家がんワクチン」を接種するとなぜキラー細胞が活性化するのですか？もう少し詳しく教えてください。

A10 ホルマリン処理をして化学固定したがん組織の中に含まれているがん抗原（TAA）が「異常目印」となってキラー細胞刺激作用を担います。

「自家がんワクチン」を接種すると、死滅したがん組織が樹状細胞（DC）などの抗原を提示する細胞に取り込まれ、そのなかで消化されます。消化途上でできたTAAの一部がヘルパーT細胞に提示され、ヘルパーT細胞が活性化し、それがキラーT細胞を刺激します。このキラーT細胞が、生きているがん細胞の表面に出ているTAAを認識してがん細胞を殺すCTLです。CTLのもととなるTリンパ球は誰にでもあり、血中を流れています。しかし、

TAAを認識して、がん細胞を殺せるようにトレーニングし、増殖させる必要があります。そのトレーナー役が樹状細胞です。樹状細胞は死滅したがん細胞を取り込んで消化し、その情報をヘルパーT細胞に伝えます。ヘルパーT細胞が活性化して別の種類のサイトカイン類を放出し、これがCTLのもととなるTリンパ球を活性化して増殖させるのです。このとき、樹状細胞はCTLと直接接触し活性化することも知られています。



自家がんワクチンの効果・治療成績

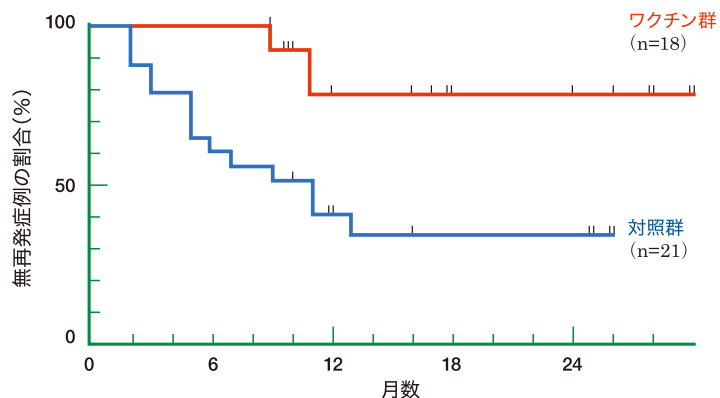
Q11 臨床効果についてしっかりした科学的根拠はありますか？

A11 はい、あります。専門家の方は、米国癌学会の公式学術誌に発表された論文をご覧ください (Clinical cancer Research, 10:1574-1579, 2004)。

手術で根治したはずの肝がんでは、術後再発率が非常に高いため、予後が悪いのが問題となっております。効果的な再発予防法がなかったためですが、このような患者群をランダムに2群にわけ、一方の群にだけ自家がん

ワクチンを投与した場合の再発予防効果を示したのが、次の「自家がんワクチンによる肝癌再発抑制効果-1」の図です。

自家肝癌ワクチンによる肝癌再発抑制-1



この中で、赤線は自家がんワクチン投与群(18例)のその後の経過を示しています。これを、同じ外科で同時期に肝がんの手術を受けた対照群(青線、自家がんワクチン投与を受けていない群)21症例の経過と比べると、統計学的にも明瞭な差が出ています(log-rank test, P=0.003)。

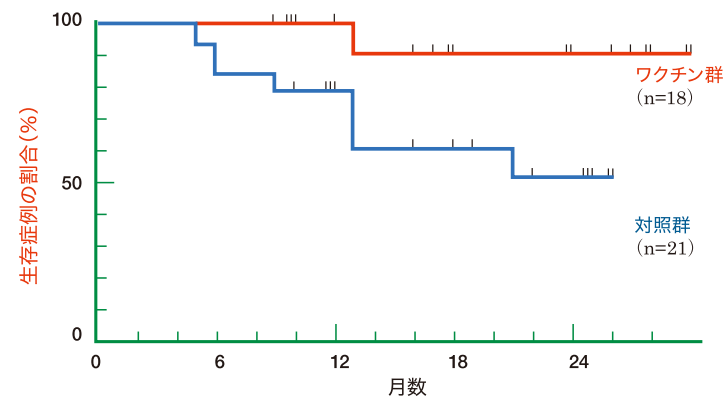
手術して根治したはずでも、自家がんワクチン治療を受けていない対照群では、どんどん再発してしまい、病気がない無再発症例数が急速に減っていくことがわかります。手術の技術上の問題ではなく、肝硬変のベースの上に発生する肝がんの恐ろしさを示すものです。

また、「自家がんワクチンによる肝癌再発抑制効果-2」の図は、ワクチン投与群と対照群の生命予後を示しております。

自家がんワクチン療法により、術後肝がんでは、明瞭な延命効果も観察されております(log-rank test, P=0.01)。すなわち、肝がんの手術後に自家がんワクチン療法を受ければ、**肝がん再発を抑制し、生き延びられる率が明らかに高くなること**を示しております。肝がん以外の例について記したA34の部分も合わせてご覧ください。

さらに、脳腫瘍(特にがんの中でも最悪中の最悪といわれるグレードIVの

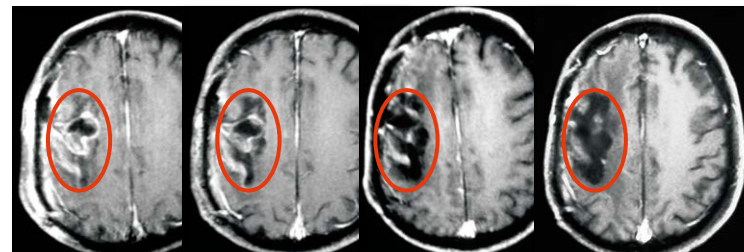
自家肝癌ワクチンによる肝癌再発抑制-2



膠芽腫)では、自家がんワクチン投与後、明瞭な残存腫瘍の減少と消失が観察されている症例(図中の黄線で囲まれた部分をご覧ください)や、部分縮小した例、増大せず不変となった症例が観察されており、**奏効率17%、疾患制御率45%**となっています。専門家の方は、**日本癌学会の公式学術誌に発表された論文をご覧ください(Cancer Sci., 98(8):1226-1233, 2007)**。

また、この場合、初回術後からの全生存期間中央値は24ヶ月となっており、脳腫瘍治療用として承認されている抗がん剤・テモダールを使用した場合の発表データ(全生存率中央値14.6ヶ月、N Engl J Med 352: 987-996, 2005)よりも長い生存期間を示しています。

Case #6 (59M GBM)



他にも、肺がんで「自家がんワクチン」療法だけしか実施しなかった期間に限り血中腫瘍マーカーが1年近くも減少しつづけた症例や、弱い抗がん剤と併用したとき従来の常識では考えられないほど骨転移巣が激減した乳がん症例もあります。放射線治療との併用では、緩和ケア病棟から生還し自力歩行で退院してきた乳がん症例、抗がん剤無効の巨大化リンパ節転移巣が消失した症例も出ています。

これらの症例報告は、自家がんワクチンのホームページ (<http://www.cell-medicine.com/>) に掲載されています。

Q12 臨床研究で結果が出ている「肝がん」や「脳腫瘍」以外のがん種にも、自家がんワクチンは有効なのでしょうか？

A12 はい、そう考えられます。自家がんワクチンは、第I相/第II相早期臨床試験で、肝がんに対する再発抑制効果・全生存期間の延長が実証されています (Clinical Cancer Research, 10: 1574-1579, 2004)。肝がん以外の「がん」でも、ワクチンの作り方は全く同じですし、そのがん組織自体を原料に使用しますので、その中に潜んでいる異常目印 (TAA、がん抗原) を認識できるようにワクチンが体内でキラーリンパ球の活性化に成功すれば、同じように効果があると考えられます。

Q13 どんながんにも効くのですか？

A13 「自家がんワクチン」が患者様の体内で、狙ったがん細胞を殺せるキラー細胞をうまく活性化できれば、狙ったがんがどんな種類であれ、効果が期待できます。

しかし、CTLの増殖スピードよりもがん細胞の増殖スピードが早い場合は、CTL増殖が追いつかないため、がん細胞を殺しきれなくなってしまう。そのため、あまりにも進行し最末期になってしまった患者様では、「自家がんワクチン」療法では対抗しきれないという事態が起こります。

また、がん細胞のなかにはその異常目印 (TAA) を示さないように変異し

たやっかいものが出来てくることがあります。その場合、CTLは、敵と認識できず、見逃してしまいます。この結果、がんの末期でなくても再発や転移が発生します。がん末期になってしまうと、なおさらこの確率が高くなってきます。

しかし、キラー細胞のうちNKは、相手にこの目印がない、本来体内にない異常細胞であれば、どれでも殺してしまいます。ただし、相手側の細胞にNKに殺されないようにする阻害分子 (CTLに対して目印を示す分子の1種でもあります) が備わっていると殺すことができません。正常細胞はこの阻害分子を持っていて、示す目印も正常のものなのです。がん細胞はこの阻害分子を持っていないことが多いのですが、まれに持っている場合もあります。

したがって、がん細胞が異常目印を示す分子を持っている場合はCTLが殺し、異常目印を示す分子を持っていない場合 (阻害分子もない場合) はNKが殺すことができます。がん細胞が異常目印を示す分子を持たず、しかも、NKにも殺されないようにする阻害分子を持っているという、全く運の悪い場合は少ないと考えられていますが、万一あれば、がん免疫療法はうまくいきません。

Q14 「自家がんワクチン」の効果はどのくらい続くのですか？

A14 分子として全く同じであるA10に述べた異常目印 (TAA、がん抗原) を細胞表面に発現しているがん細胞に対しては、それを殺せるキラーT細胞が大量増殖したあとにメモリーT細胞ができ、そのメモリーT細胞が活着している限り、何回でもキラーT細胞を刺激して活性化し増殖させるため、効果は長く延々と続くと考えられております。

Q15 大学病院などでセルメディシン(株)の「自家がんワクチン」療法は研究されていますか？

A15 はい。2002年7月から、筑波大学・脳神経外科でパイロットスタディが始まったのを皮切りに、「自家がんワクチン」療法の臨床研究について、金沢大学・消化器内科、東京女子医科大学・脳神経外科、

大分大学・脳神経外科でも倫理委員会承認を得て、セルメディシン(株)との間で共同研究が行われております。

自家がんワクチンの具体的な治療法

Q16 治療方法を簡単に教えてください。

A16

次のような順序で治療を行います。

弊社の提携病院・クリニックに、電話で初診の予約をし、指示に従って、初診時に**患者様自身のがん組織**を持参してください。がん組織は、ホルマリン処理した状態か、パラフィンに埋め込まれたブロック(出来れば3-4個以上)で、その中の**がん組織の部分を全部集めて1.5グラム以上、できれば2グラム以上**(1.5cmx1cmx1cm以上の塊か、500円玉の面積と厚さ2mmで2枚分以上か、大人の小指の1/3以上の大きさ)**が必要**です。

患者様のがん組織がお手元でない場合は、あらかじめ手術を受けた病院に問い合わせ、病理診断に使った残りのがん組織を返却してもらってください。

病院によっては、がん組織は外部に出せないと主張するところもありますが、その場合は院長先生あてに、自分自身の治療のために使いたいと記載した文書を提出してください。このための文書のひな型がありますので、弊社にお問い合わせ下さい。

返却を受けるとき、主治医に**固定組織のどの部分が真の「がん」で正常組織との境界線はどこか、簡単な線画を描いて頂く事が出来れば、ワクチンを投与するまでの日程を短縮**できます。

この図は線画の例です



1 手術した病院でがん組織を受け取る

2 提携医療機関で受診

3 ワクチンの投与

自家がんワクチンが出来上がりますと医療機関から連絡があります(あるいは、予約日までに作製されます)。これ以降はスケジュールに従って治療を行います。予約日に、最初の免疫反応テスト(DTH-1)を受けてください。DTH反応テストというのは、結核菌に感染したことがあるかどうかを調べるツベルクリン反応テストと同じようなもので、免疫刺激剤を含まない患者様の固定がん組織だけを使います。がんの場合、ほとんどの方はこのテストでは陰性ですが(がんを攻撃する細胞性免疫反応がない状態です)、予想外の異変が起こらないという安全確認の意味で行います。

必要に応じて他の検査のため採血したり、画像診断を行ったりすることがあります(前の病院・クリニックでの診療データがよくわからなかったり、以前に比べてすでにかなり変化していると推定される場合などです)。検査の内容は患者様の状態により異なりますので、直接、初診を受ける提携病院・クリニックにお問い合わせください。

(1)DTH-1注射の48時間後に再来院し、免疫反応テストの結果を確認して、すぐ第1回目のワクチン投与を行います。1回に5ヶ所、上腕の皮内に注射します。上腕が不都合の場合は、大腿部内側皮内に投与します。

(2)約2週間後に第2回目のワクチン投与を行います。

(3)さらに約2週間後に第3回目のワクチン投与を行います。(1)と(2)と(3)の間隔は患者様の状態により異なることがあります。短い場合は1週間間隔ということもあります。

自家がんワクチン (大腸癌 副腎移転 症例)



投与前 ▶ 免疫反応は「陰性」

投与後 ▶ 免疫反応は「陽転」

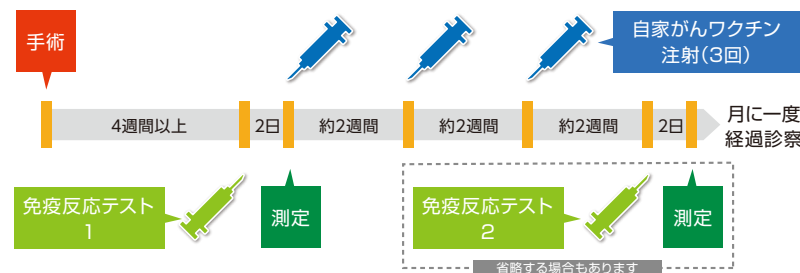
(4) 最後のワクチン投与の2週間後に、2回目の免疫反応テスト (DTH-2) を受けていただくことがあります。その48時間後に免疫反応テストの結果を確認します。ただし、病院・クリニックによって方針が異なり、省略されることもあります。また、がん組織量が少なかった場合は、このDTH-2テストは省略されます。

○これで一旦終了です。あとは、以前に治療を受けた主治医のところか、ワクチン投与を受けた病院・クリニックで定期的に検査をします。どのくらいの間隔でどのような検査をするかは、症状によりますので、そのときどきの主治医にご相談願います。

Q17 投与スケジュールはどうなっていますか？

A17 自家がんワクチン療法は、外来通院での注射で治療が進行します。投与スケジュールは図の様に進み、ワクチン3回と免疫反応テストの注射をします。免疫反応テストは、安全性試験・体内における免疫反応の有無を調べるために行いますが、治療としての効果は有りませんので省略する場合があります。また、基本的に自家がんワクチンは2週間隔で3回投与を行いますが、がん種や患者様のご都合により投与間隔を変更する事もあります。

投与スケジュール



Q18 この他の投与スケジュールはどうなっていますか？

A18 A16に記載されているように、自家がんワクチンの投与は、基本的には1コース (3回のワクチン投与と2回の免疫反応テスト) 分だけです。特別の場合、2コース、3コースと続けることがありますが、2グラムを大幅に越えるがん組織が残っている患者様に限られます。

強烈な抗がん剤を継続して使用している患者様は、十分な休業期間が取れる余裕がある場合に実施してください。その場合、もし可能ならば抗がん剤投与終了後1ヶ月は待って残存抗がん剤の影響がなくなってから、自家がんワクチン療法を開始して下さい。

弱い抗がん剤を使用していて、血中リンパ球数が低下しない方や、一度低下したとしてもリンパ球数が回復傾向にある方なら、同時併用が可能な場合があります。主治医にご相談下さい。

自家がんワクチン療法は、他のがん免疫療法と異なり延々と続けることはなく、原則として1コースで終了します。

Q19 もし、1回目の免疫反応テストで陽性となった場合、がんワクチンを受けても効果はないのでしょうか？

A19 1回目のDTH-1反応テストで陽性になることはめったにありません (陽性となることは体内にがん細胞を見つけて殺せるキラーT細胞がすでに出来ていることを示唆します)。しかし、それでも

テストするのは、予想外の過敏反応がないことを確認しておきたいからです。

ただし、まれに1回目のDTH-1反応テストで陽性になる方がおられます。例えば、口腔がんの患者様の場合は、がん組織の中にまで口内細菌が入り込んでいるため、1回目の免疫反応テストから陽性でした。しかし、これは口内細菌に対する免疫反応で、口腔がんに対する免疫反応ではありません。

また、1回目のDTH-1反応テストでは陰性だったにもかかわらず、ワクチン接種後、DTH-1反応テスト注射部位に紅斑が現れ、2回目のDTH-2反応テストを待たずに陽転してしまうことがあります。これは1回目のDTH-1反応テスト注射部位にまだ残っている固定がん組織に対して、早くも体内で強い細胞性免疫が誘導されたことを示唆しております。決して異常な現象ではありませんので、ご心配は無用です。

Q20 がんの手術をせずに「自家がんワクチン」療法を受けることはできないのですか？

A20 新たにごがんの手術を受けなくても、以前に受けたがんの手術で摘出した患者様自身のがん組織が残っていればできます(ホルマリン処理した組織でもパラフィン包埋ブロックでも可)。次図の患者様は乳がんでしたが、自家がんワクチンを投与できたのは、1年以上前に手術した乳がん組織のパラフィン包埋ブロックが病院に残っていたからです。

しかし、**一度も手術を受けていない場合は**、原料となるがん組織がないわけですから、**残念ながら自家がんワクチンを投与することができません。**

大きな手術でなくても、内視鏡や、胸腔鏡、腹腔鏡などで、1.5グラム以上のがん組織が簡単に取れる場合は、そのがん組織から「自家がんワクチン」は作れます。主治医に相談してみてください。

自家がんワクチンによるDTH反応



乳がん:1年以上前の摘出組織パラフィン包埋ブロックより製造

Q21 入院が必要ですか？

A21

いいえ、「自家がんワクチン療法」は、外来通院で済みます。

Q22 現在、受けている他のがん治療と併用して「自家がんワクチン」療法を受けられますか？その場合の注意点は？

A22

他のがん治療法が、ステロイド剤を使うとか、骨髄抑制を起こすほどの**強烈な抗がん剤**を使うような体の免疫反応を阻害するものでなければ、「自家がんワクチン」療法を受けられます(手術後や手術できない場合の標準的な治療法となっている強烈な抗がん剤には、強い免疫抑制作用、特にリンパ球増殖抑制作用がありますのでご注意ください)。放射線療法の場合、放射線をごがん組織の局所だけに照射し、免疫細胞の製造元となっている骨髄・リンパ節にダメージを与えないことが事前にわかっている場合は、同時に「自家がんワクチン」療法を併用できることがあります。

抗がん剤も、免疫抑制作用が弱いものであれば、併用可能です。海外でも併用研究が行われており、リンパ球数の維持に十分な注意を払えば、併用した方がむしろ良いとされています。しかし、どのがんでどの抗がん剤をどの程度ならば併用しても大丈夫かという点は、いわゆる**「休眠療法」**に使う低用量や、(同時併用ではなく)**時差併用**がある程度が目安となります。詳しくは弊社と提携している病院・クリニックの担当医におたずね下さい。

Q23 現在、他の病院で治療を受けています(受ける予定です)。

「自家がんワクチン」療法を受けるにはどうしたらいいでしょうか？

A23 どうか治療を受けている主治医に率直にご相談願います。がん免疫療法についてご理解の深い医師であれば、最新のがん免疫療法には十分理解を示していただけるはずです。その際は「医師向けの説明書」を患者様に送付しますので、弊社までご連絡ください(連絡先は裏表紙をご覧ください)。もし、がん免疫療法に対してあまり理解が無い医師であれば、弊社と提携している医療機関でセカンドオピニオンをお求めください。弊社ホームページ(<http://www.cell-medicine.com/>)に、自家がんワクチン療法を実施している**提携病院・クリニックのリスト**があります。お近くの提携病院・クリニックに電話で初診の予約をして下さい。

Q24 治療にかかる費用はどのくらいでしょうか？

A24 患者様一人あたり、初診・1コース分(3回)のワクチン投与・2回の免疫反応テストをすべて含めて**150万円前後**となります。自家がんワクチン本体はこの提携病院・クリニックでも同じものとなりますが、付随する検査などに違いがあります。詳しくは提携病院・クリニックに直接おたずねください。

抗がん剤治療は安価に見えますが、2年間も連続投与するとなると、抗がん剤の種類によっては数百万円となり、保険が使ってもかえって高くつく場合があります。強い副作用がある場合も多いことを考えれば、問題となる副作用のない自家がんワクチン療法は、相対的には安価となります。

自家がんワクチンは、一人一人の患者様のために一つ一つ手作りにするため、しかも「自家」というように、その患者様のためだけの専用ワクチンとなるため、(歯科治療で金菌を入れる場合のように) **自由診療**となり保険が使えませんので、この程度の価格になってしまうことをご理解願います。

なお、手術を受けた元々の病院・クリニックで定期的に検査する費用は通常の**保険診療**となりますので健康保険が使えますが、この費用は別となります。また、弊社提携病院・クリニックで、必要に応じて行う血液検査や画像診断の費用も別となります。この場合、自由診療の一部となり保険が使えない

場合もありますので、それぞれの病院・クリニックでご確認願います。

自家がんワクチンの副作用

Q25 副作用はないのでしょうか？

A25 これまでに「自家がんワクチン」はすでに1800例を超える患者様に投与しておりますが、問題になる重篤な副作用は見つかっておりません。ただし、自己免疫疾患を持っている疑いが濃厚な患者様への自家がんワクチン投与は、強い免疫刺激作用による増悪の可能性がありするため、禁忌としております。

副作用はほとんどありません

あっても赤い腫れと表皮の落屑、一過性発熱程度です



ワクチン注射から2週間後



ワクチン注射から4週間後

Q26 いままで問題となる副作用は出ていないとのことですが、原理的に副作用が少ない治療法なのですか？

A26 はい、そうです。従来からヒトに投与しても安心と言われてきた材料を主に使っております。そのため、これまでに問題となる重い副作用はでておりません。

専門的な質問

Q27 がんが体内に形成される段階で成立しなかった免疫反応が、なぜ、そのがん組織をワクチンとして体内に戻した場合に成立するのですか？

A27 (1) 自家がん組織の断片を体内の樹状細胞に直接取り込ませるよう、アジュバントとともに注射するのがキーポイントです。体内の未成熟型樹状細胞がこの取り込み能力が高い点を利用します。取り込むと直ぐに所属リンパ節に移行し、そこで成熟しつつ、ヘルパー型Tリンパ球を刺激し、さらにそれを介してキラー型Tリンパ球(特にCTL)を活性化します。これが血流に乗って体内を移動、がん細胞に接触したとき、さらに活性化を受け増殖しつつがん細胞を殺します。がん細胞を殺すようになれば、細胞性免疫が成立したと解釈できます。自然の状態ではがん細胞が元気なためがん組織から断片は発生せず、体内の樹状細胞に直接取り込まれることは滅多にありません。

(2) なお、細胞性免疫が成立するためには、がん細胞側にある程度以上のがん抗原が含まれていないといけません。この量は超微量で良いのですが、実際上どのくらい必要なかは全く不明です。術後肝がんの場合、ホルマリン固定がん組織1グラム以上からならば、作製した自家肝がんワクチンは明瞭に肝がん再発抑制効果があることがわかっており(Peng BG, et al., Jpn J Cancer Res 93:363-8, 2002)、この我々の経験から、他の種類のがん患者様では若干の余裕をみて1.5グラム以上は必要と申し上げております。しかし、がんの種類、個体差によっておおいに違う可能性があります。

(3) もう一つ重要なのは、体内に残っているがん細胞表面にMHC-class I分子が発現していて、その上にごがん抗原ペプチドが提示されていなければCTLが異常細胞だと認識できないという点です。通常、MHC-class Iの発現は頻度が低いと言われており、これを刺激する方法の1つがIFN- γ 投与です。IFN- γ 投与の代わりにBCG-CWSなどの菌体成分を使って体内でIFN- γ を産生させている研究者もおります。IFN- γ 投与によりがん細胞によってはMHC-class I発現が上昇するものがあり(全部の場合とは限りませ

ん)、CTLにより殺されやすくなるというわけです。

Q28 多くの抗原は長期間ホルマリンに保存することによって変性するといわれています。がん組織を長期間ホルマリンに保存することによって、がん抗原が変性することはないのでしょうか？

A28 ご心配には及びません。細胞性免疫反応におけるがん抗原の本体は、がん抗原タンパクの中のペプチドで、アミノ酸残基数で9-15個です。そのアミノ酸残基のなかでホルマリンと反応する官能基がないペプチドの場合は、長期間ホルマリン漬けにしても安定です。大部分は壊れずに残ります。このようなペプチドが抗原提示細胞の中でうまく処理され細胞表面に「異常目印」(TAA)として提示されれば、十分がん抗原として働きます。実際、私共の研究で、がん抗原タンパク(CEAを使いました)を取り込ませた抗原提示細胞をホルマリンで化学固定した場合でも、CEA産生がん細胞だけを特異的に殺す細胞傷害性キラーリンパ球(CTL)を誘導できるという実験結果が得られています。

ホルマリン漬けの組織の保存は冷蔵庫でかまいません。

ただし、がん抗原タンパクを抗体で染色する場合は、がん抗原タンパクがホルマリン固定されるときに立体構造が変化し、抗体が結合しなくなることがあります。抗原抗体反応とCTL誘導反応とは、同じ免疫反応の中でも全く異なるメカニズムによるものであることにご注意ください。

Q29 血漿や血清など、他人の材料を使うのですか？

A29 血漿や血清などをそのままの形で使うことはありません。ただ、「自家がんワクチン」には安定化剤の一種としてヒト血清アルブミンが微量入っております。このヒト血清アルブミンは熱処理をほどこしてある医療用医薬品で、潜在しているかもしれないウイルスなどは完全に殺されているものです。危険性は全くありません。

Q30 例えば胃がんで2ヶ所に転移している場合、それぞれのがん組織を混

ぜ合わせたものからワクチンを作る必要があるかと思います。2ヶ所のがん組織がそれぞれ1.5グラム以上必要になりますか？

A30 いいえ、もともと同じがんならば、両方あわせてがん本体が1.5グラム以上あればワクチンは作製できます。

Q31 組織学的に見れば、各種の臓器は多種多様な細胞からできています。このような組織においては、がん抗原も多様と思われ、一つのがん組織1.5グラムから量的に十分な多種多様ながん抗原を得ることは不可能ではないのでしょうか？

A31 はい、その可能性は否定できません。しかし、がん細胞中のがん抗原タンパクの量は超微量です。微々すぎて測れない程度の量です。悪性のがん細胞といえども、ほとんど全部が正常細胞と同じ正常タンパクで構成されていますから、その細胞表面に提示されるがん抗原ペプチドたるや、超微量にすぎません。それでも適切に活性化された免疫機構ならば、がん細胞表面に提示されている超微量のがん抗原ペプチドを識別できます。ですから、正常組織が混じっていても大きな問題になりません。免疫機構を刺激できる最低量のがん抗原量さえあれば良いのです。ただしこの最低量は個人によってばらつきが激しいと想定されるため、結局は「自家がんワクチン」投与後の臨床的結果でしか有効性は判断できないのが現状です。

Q32 腫瘍細胞は、全て必ずがん抗原を発現していると考えてよいのでしょうか？がん抗原を発現しないタイプのがんが存在するならば、自家がんワクチン療法は不可能と思われるますが？

A32 がん抗原を発現しないタイプのがんは存在します。患者様の体内のがん細胞ががん抗原を発現しているか否かを検査する方法は（同定済みのがん抗原があれば可能な場合もありますが）、未同定の不特定多数のがん抗原を相手にする場合には、開発されておりません。

それでも弊社の「自家がんワクチン」は（ホルマリン固定がん組織中にある）未同定の不特定多数のがん抗原を手がかりに免疫細胞を活性化できる点に特徴があります。どのがん抗原を使うかという選択は、体内の免疫機構に任せてしまいます。同一個人の体内だからこそ、正常細胞とがん細胞のごくわずかな差でも峻別が可能です。合成ワクチンのように、体外から人工的に抗原を添加する方法（この場合は当たれば良いがはずれることもある）ではないのです。

そのため、患者様個人々人専用の、他人には使えないパーソナルドラッグとなります。

Q33 多くの抗がん剤は免疫抑制を起こします。抗がん剤療法と自家がんワクチン療法を併用することは可能でしょうか？

A33 原則としてはリンパ球の増殖を強烈に抑制しない抗がん剤であれば併用が可能です。また、抗がん剤投与の休業期間中に自家がんワクチン療法を施行してしまうか、抗がん剤の投与量を低用量にしてしまうという方法が考えられます。

可能ならば、休業期間に入ってから抗がん剤の影響がなくなるまで4週間待ち、**血中リンパ球数が回復途上にあること**を確認した上で、なお自家がんワクチン投与に6週間以上の期間が取れることが望ましいです。もし一度でもリンパ球欠乏症を起こしたことがある患者様の場合、しっかり回復しつつあることを確認しなければなりません。回復が長くかかる場合の例はこちらの論文にてご覧ください（→ Su YB, et al., J Clin Oncol 22:610-6,2004）。

しかし、比較的骨髓抑制作用の弱い抗がん剤を通常よりも少量投与している場合や、FOLFOXやFOLFIRIを投与中であっても**常時、血中リンパ球数が一定数以上に維持できている場合は、同時併用が可能**です。

また、最近登場してきた、**分子標的薬**や**抗体医薬**といわれるものは、T細胞増殖を抑制しない種類ならば、併用可能とされています。この分野はどんどん進歩していますので、併用については従来の考え方が大きく変化しつつあります。

Q34 免疫寛容や、逆に自己免疫疾患を起こす心配はありませんでしょうか？

A34 これまでに1800例を超える症例に投与しましたが、1人もありません。ただし、がん抗原が未同定のため、厳密に調査できているわけではなく、免疫寛容によると思われる臨床上の問題は発生していない、というレベルです。また逆に、自己免疫疾患らしき症状も起こしておりません。体内の免疫機構は非常に厳重に識別力を働かせていると考えられます。

Q35 現在まで自家がんワクチン療法の試みは1800例以上とのことですが、再発抑制、病巣縮小、QOL改善などの状況について教えてください。

A35 術後肝がんの再発抑制効果については、**A11**をご覧ください。がんの中でも最悪性といわれ、最も治療困難とされる術後再発脳腫瘍(グレードIVの多型膠芽腫)12例中、CR(完全寛解)が1例(この方は6年以上生存中)、PR(部分寛解)が1例、MR(一部縮小)2例、NC(不変)1例という効果が出ております。

QOL改善例は各種のがんで非常に多数あります。ちなみに、2002年4月から2004年4月までの間で、経過報告があった予後不良(死亡)11例の中でさえも、胸水消失、腫瘍マーカー減少、可視範囲のがん組織縮小等、何らかのポジティブな反応があった症例が55%もあります。

この他に、情報開示承諾が得られた症例の経過については弊社のホームページに「症例報告」として掲載しておりますのでご覧ください。

また、**がん種ごとの治療実績と症例**について、**ソフトクライテリア**で見た場合の改善率をホームページに掲示しております。

<http://www.cell-medicine.com/cases/index.html> をご覧ください。

これまでに自家がんワクチン療法を受診した各種のがん症例のうち、経過報告があった症例についてソフトクライテリアの観点から評価した治療成績では、全体で4割以上の症例でなんらかの改善効果が認められております。

Q36 「がん」はもともと発生した場所により性質が異なると聞いています。私の場合、もともと副腎に発生した「がん」で、現在問題となっている

のは肺に転移した「がん」です。

このような場合にも効果はありますか？

A36 自家がんワクチンは、第I相/第II相早期臨床試験で、肝がんに対する再発抑制効果・全生存期間の延長が実証されています(Clinical Cancer Research, 10: 1574-1579, 2004)。肝がん以外の「がん」でも、ワクチンの作り方は同じですし、そのがん組織自体を原料に使用しますので、その中に潜んでいる異常目印(TAA、がん抗原)を認識できるようにワクチンが体内でキラーリンパ球の活性化に成功すれば、その「がん」がどこに転移したとしても、同じように効果があると考えられます。

Q37 自家がんワクチン療法を大学病院が採用する場合、「倫理委員会」の承認が必要なのは、治療に危険があるからですか？

A37 従来は行われていなかった新しい治療法を試みる場合、治療に危険性がないとしても、倫理性に問題がないかどうか、「倫理委員会」で審議することになっております。そのために大学病院では必ず倫理委員会審査を受けることになります。セルメディシン(株)でも、会社独自に倫理委員会を設置し審査を行っており、倫理的問題はないことを確認しております。

Q38 なぜ「自由診療」でしか、「自家がんワクチン」療法を受けられないのですか？

A38 自家がんワクチン療法は、厚生労働省の認可をまだ得ていない全く新しいがん治療法です。科学的に有効性が示されても、それだけで「保険診療」が適用されるものではありません。まず安全性に関する必要かつ十分なデータを整え、厚生労働省に申請、国が認めた正規の臨床試験となる「治験」実施許可をもらいます。それから、「治験」第I/IIa相、「治験」第IIb相を経て、製造承認を得た後、大規模な「治験」第III相を行い、その後、厚労省の承認審査を経て保険診療対象としてもらえるかが決まります。このため、抗がん剤を一つ開発するには10年以上の歳月

と1000億円以上の開発費がかかります。

一方、日本では、医師の全責任において、患者同意のもと、全く新しい治療法を試みることが許されております(一般的には「治験」と区別して、「**臨床研究**」とっております)。同様に、「保険診療」とは別に、院内調剤品については、患者様の全額自費負担による「自由診療」も認められております。

日本では、こうした「**自由診療**」制度によって、「自家がんワクチン」を院内調剤し、直ちに患者様に提供できるようになっております。今後「保険診療」と「自由診療」を一人の患者様に同時に同一院内で実施できる「混合診療」解禁が進めば、より一層、提供しやすくなると考えられます。

この他にご質問のある方は、どうぞ遠慮なく、弊社(TEL:029-828-5591)までご連絡下さい。

セルメディシン株式会社は

新たな腫瘍免疫療法を開発し、世界に普及することによって、がんの恐怖から人々を解放し、もって人間の健康と日常生活に大いなる改善をもたらすことを目的としています。



「つくば研究支援センター」の中に入居しています

セルメディシン株式会社は

「がん免疫療法」を開発しているベンチャー企業です。
独立行政法人・理化学研究所発のベンチャー企業の一つで、同時に筑波大学発の筑波大ベンチャーにも認定されています。

セルメディシン株式会社

代表取締役社長 大野 忠夫

Profile

東京大学薬学部卒 薬学博士
元理化学研究所ジーンバンク室(細胞開発銀行)室長
日本歯科大学 生命歯学部口腔外科学講座 客員教授