年　　月　　日

＿＿＿＿＿＿＿＿＿病院　病理部

＿＿＿＿＿＿＿＿＿先生　御侍史

依頼　元：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

担当医師：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

「自家がんワクチン」製造の原料となる摘出がん組織の提供のお願い

拝啓　貴院におかれましては、本邦のがん治療の重要拠点の一つとして益々ご活躍中でありますことをお慶び申し上げます。

さて、この度は、貴院にて保管中の下記の患者様の摘出がん組織を、患者様ご自身にご提供の程、当院からも重ねてお願いいたしたく、一筆啓上申し上げます。

ご存知のように、ヘルシンキ宣言による医の倫理規定を基本にした上で、

・これまでに、残存検体を用いた研究から多くの知見が得られ、被検者（患者等）の病態のより詳細な解明のみならず臨床医学の発展に大きく寄与してきたこと、

・患者中心のより良い医療の促進が叫ばれていること

との状況を踏まえ、いずれの学会等でも「被検者が不利益を被らないようにしなければならない」とされております。

また、日本病理学会でも「**患者に由来する病理検体の保管・管理・利用に関する日本病理学会倫理委員会の見解」**において、

・**２．医療機関あるいは病理医としての業務遂行、すなわち病因と病態の解明に資するため、検体由来者である患者やその家族から病理検体の全部あるいはその一部の返還要請があったとしても、正当な利用や適切な管理が担保されない限り、返却・譲与すべきではない。**

としながらも、

・**３．ただし、正当な理由の記載された文書による求めがあれば、返却することとする。**と明記しております。

そこで当院では、日本病理学会による「病理検体の返却・提供を求めるための申請書（書式は問わない）」に従い、下記の欄に必要事項を記載し、患者様ご自身に患者様ご自身の摘出がん組織の返却をお願いするものであります。また、この手続きにより、国立がん研究センター中央病院でも自家がんワクチン製造のために病理部門よりパラフィン包埋ブロックの提供を受けた実績があります。

このお願いの背景となる科学的根拠は、以下のようなものであります。

既に広く知られておりますように、体内の抗がん免疫反応系において主役をはたすのは、獲得免疫のうち、細胞性免疫反応です。特に細胞傷害性T細胞（CTL）が誘導されますと、CTLが認識するがん抗原ペプチドを細胞表面のMHC class I分子上に提示しているがん細胞は、次々に殺され排除されていきます。この時、CTLが認識するがん抗原ペプチドはわずか8～10アミノ酸残基数よりなる短いペプチドにすぎません。長大なアミノ酸鎖長からできている大部分のタンパクから見れば、そのごくごく一部が細胞内で切り出され、MHC class I分子上に提示されているに過ぎないのです。

このことは、逆に考えれば、がん抗原タンパクの大部分が何等かの原因で破壊されていても、がん抗原ペプチドとなる短鎖部分が健全でありさえすれば、それは十分にがん抗原性を示しCTL誘導を行い得ると考えられます。その具体的成功例として、CEAタンパク搭載ビーズ貪食細胞をホルマリン固定処理した例が報告されています（[Kim, C., et al. Cancer Immunol. Immunother., 47: 90-96, 1998.](http://cell-medicine.com/company/publications/kim-c-matsumura-m-saijo-k-ohno-t-in-vitro-induction-of-hla-a2402-restricted-and-carcinoembryonic-antigen-specific-cytotoxic-t-lymphocytes-on-fixed-autologous-peripheral-blood-cells-cance/)）。

この論文で示されておりますように、CEAタンパクのがん抗原ペプチド部位で、がん細胞表面のHLA-A2402分子に搭載されるペプチドのうち、本来のがん抗原と目されていたのはCEA652ですが、CEA652に対してのみならず、他にも9個のペプチドに対するCTL誘導に成功しております（言い換えれば、もともとのCEAタンパク由来の多数のがん抗原ペプチドはホルマリン固定処理されても壊れないで抗原として機能したため、多種類の CTLクローンが誘導されたことがわかります。これが病理診断後に残ったがん組織を原料としても「自家がんワクチン」が製造可能であるという根拠です）。しかもこれら10個のがん抗原ペプチドのCEAタンパク中の配置は、ほとんどバラバラに分散しています。

このことは、仮にどれかのがん抗原ペプチドが、ホルマリン固定処理、パラフィン包埋処理、さらには骨組織の場合のように脱灰のための強酸処理で破壊されたとしても、破壊されずに残った他のがん抗原ペプチドに対するCTLは誘導可能であることを示唆しています。しかもがん抗原タンパクはCEAに限らず非常に多数あります。まして、変異が激しいがん細胞中のネオアンチゲンを含む未同定タンパク・未同定がん抗原ペプチドとなれば、合成していてはとても追いつかない膨大な種類に達すると推定されます。

実際にこのような方式でin vitroで培養されたヒトCTLを含むautologous tumor-specific T lymphocytes (ATTLs)が、再発脳腫瘍で有効性を示したという臨床研究も実施されています（Tsuboi, K., et al. Clin Cancer Res 15:3294-3302, 2003）。また、当初から臨床で自家がんワクチンを投与し、肝細胞がんではランダム化試験を実施して無作為対照群に比し有意な全生存期間延長を認めており（[Kuang M, et al., Clin Cancer Res. 2004 Mar 1;10(5):1574-1579](http://cell-medicine.com/company/publications/phase-ii-randomized-trial-of-autologous-formalin-fixed-tumor-vaccine-for-postsurgical-recurrence-of-hepatocellular-carcinoma/)）、最悪性の膠芽腫でも有望な結果を得ております（Ishikawa, E., et al., J Neurosurg 121:543-553, 2014）。

「自家がんワクチン」は文字通り自家がん組織を丸ごと原料としがん抗原のソースとして作製するものです。1グラムのがん組織中には、109個オーダーのがん細胞が詰まっているため、膨大な数のがん抗原ペプチドが含まれていることは容易に想像できます。

これが、がん組織をホルマリン固定し、かつ、パラフィン包埋しても、さらには強酸で脱灰処理してあっても（アミノ酸鎖がかなり破壊されているとしても）、がん組織の形態さえ残っていれば（その形態を保てる程度にはタンパクの長いアミノ酸鎖は残っているため）、十分、短鎖のがん抗原ペプチドは含まれていると推定され、自家がんワクチン製造の原料となり得る理由です。

このような残がん組織が約2グラムあれば、１コース（3回ワクチン接種）分の自家がんワクチンが作製可能です。ただし、組織量が1グラム以下ですと、自家がんワクチン製造におけるハンドリングが困難となります（組織断片量が少なすぎて、遠心工程やフィルトレーション工程で十分回収できず行方不明となることが多いのです）。そのため、病理部門にて必要なプレパラート作成後に残った、元のパラフィン包埋ブロックを少なくとも2個以上、患者様ご自身にご提供くださいますよう、がん治療のために切にお願い申し上げます。

ちなみに、セルメディシン（株）では、提携医療機関や個人医師を通じて得られた脱灰がん組織を原料にして自家がんワクチンを製造した経験もあります。脱灰がん組織に限らず、ホルマリン固定がん組織／パラフィン包埋がん組織を原料にした場合、2017年7月末時点において2800例を越える治療実績がある自家がんワクチン療法に立脚し、学術論文として発行済みの現時点のエビデンスレベルは、

→　<http://cell-medicine.com/cases/report/aftv_evidence_level/>

に公表されております。

貴院病理部門にて保存しているがん組織は、どれをとっても非常に貴重な試料とは思いますが、今後も、病理診断後の残組織ブロックの有効利用によるがん患者様ご本人のがん治療のために、ご高配賜れればたいへん有難く存じます。

どうかよろしくお願い申し上げます。

敬具

記

１） 申請する施設・機関の名称、施設・機関の長（病院長等）の氏名

２） 患者氏名、受診科、病理臓器が摘出あるいは切除された年月日

３） 返却あるいは提供を求める試料の種類　（病理臓器、病理標本の別を記載する）

４） 返却あるいは提供を求める理由

５） 自家がんワクチン製造後の残試料返却の有無

６） 申請者の氏名、住所、患者との続柄等

以上