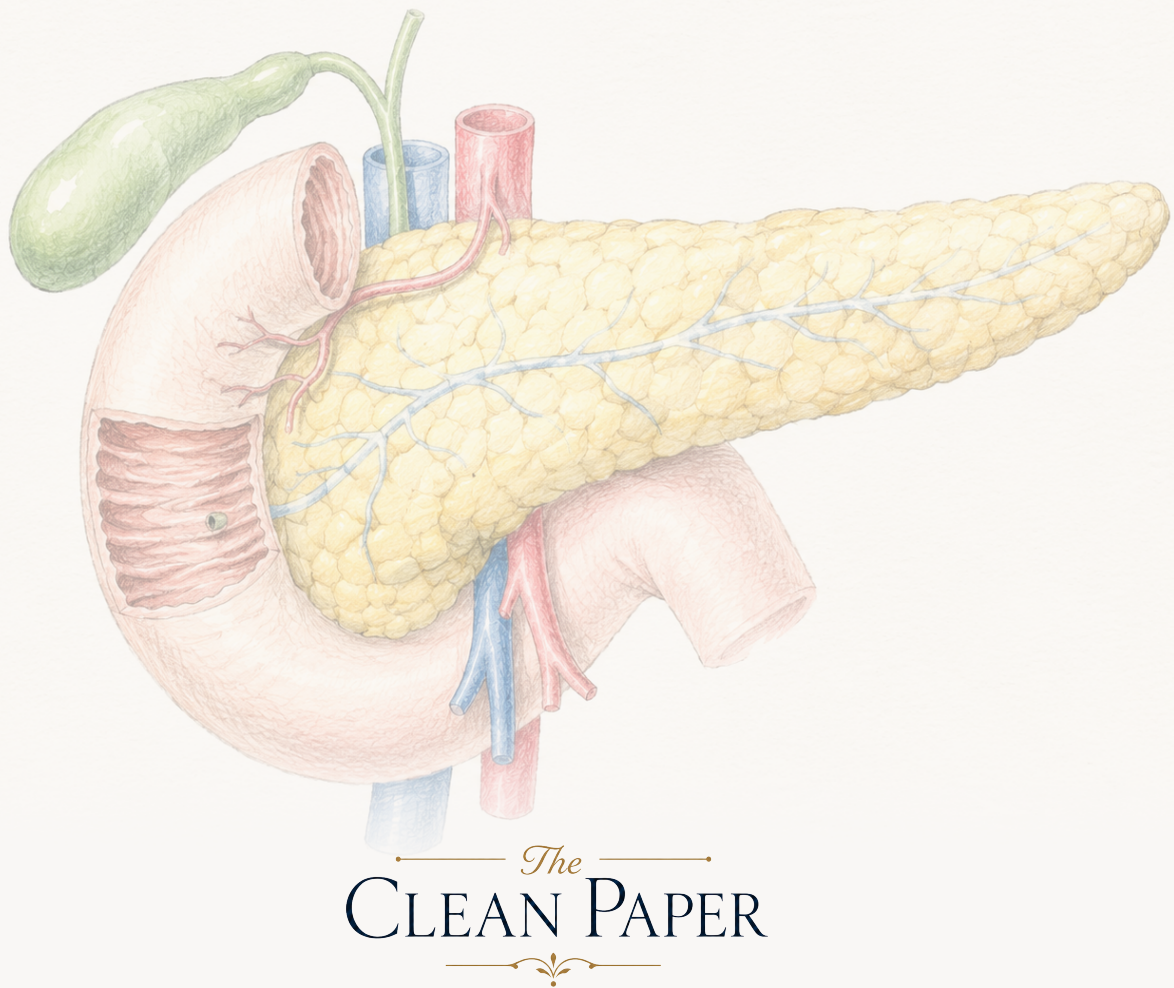




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

KRAS ワクチンで高リスク参加者 20 人中 18 人に T 細胞応答 — 膵がん予防の証明ではない

単施設第 I 相試験で、遺伝性または家族性の膵がんリスクがあり、膵嚢胞性異常をもつ 20 人に、6 種類の KRAS 変異を標的とするペプチドワクチンを試した。ワクチン関連有害事象は *grade 1* または 2 で、18 人が事前規定の血中 T 細胞応答基準を満たし、小規模サブセット解析では一部の免疫応答が最長 2 年持続した。中央値 16.5 か月の追跡中に膵がんを発症した参加者はいなかったが、試験は非盲検・非無作為化・単群で、予防効果を検証する設計ではない。ワクチンは実験段階であり、この結果が正当化するのとは大規模有効性試験であって、「がんを予防した」という主張ではない。

Written by Laura Nesso and Vera Rubin · Cross-checked by Matteo · Edited by Michele Renda · Figures by Matteo and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts*, S. Daniel Haldar, Amanda L. Huff, Hejia Henry Wang, Zirui Zhu, Maureen Berg, Jiayun Lu, Nancy Sun, Elizabeth Abou Diwan, Hassan Sinan, Christopher J. Thoburn, Matthew Z. Guo, Takeichi Yoshida, Linda C. Chu, Anna K. Ferguson, Dimitrios N. Sidiropoulos, Luciane T. Kagohara, Won Jin Ho, Katherine M. Bever, Marina Baretti, Mark Yarchoan, Daniel A. Laheru, Julie M. Nauroth, Amy M. Thomas, Hao Wang, Nilofer S. Azad, Michael G. Goggins, Elizabeth M. Jaffee, Neeha Zaidi, *Cancer Discovery* (2026), online ahead of print · DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-2245

ワクチンは免疫応答を起こした。予防できるかはまだ未解決

膵がんの大半で変化している遺伝子 **KRAS** の、よく見られる 6 種類の変異型を狙った実験的ワクチンが、遺伝性または家族性の膵がんリスクをもつ 20 人中 18 人で測定可能な T 細胞応答を引き起こした。この第 I 相研究で報告されたワクチン関連有害事象は、National Cancer Institute の CTCAE 尺度でグレード 1 または 2 だった。グレード 1 は一般に軽度、グレード 2 は中等度を意味し、尺度はグレード 3 の重度、グレード 4 の生命を脅かす状態、グレード 5 の有害事象関連死まで続く。ワクチンによって誘導された一部の T 細胞クロノタイプは、1 年または 2 年後にも検出できた。クロノタイプとは共通の T 細胞受容体配列で識別される T 細胞系統で、追跡すれば同じワクチン反応性系統が時間を経ても残るかを調べられる。

これは意味のある初期結果だ。しかし「ワクチンが膵がんを予防した」という主張より、はるかに狭い。試験は小規模、単群、非盲検で、**安全性と免疫原性**を中心に設計され、がん発生率を検証するものではなかった。中央値 16.5 か月の追跡で膵管腺がん（PDAC）を発症した参加者はいなかったが、選択された 20 人だけ、無作為化対照群なし、追跡期間も限定的という条件では、この観察から予防効果を確立できない。

したがって正しい読み方は二段階だ。ワクチンは、より大きな試験へ進むに足る実施可能性と免疫原性を示したように見える。一方、臨床的利益はまだ分からない。

誰が試験に参加したのか

Johns Hopkins の第 I 相試験は **NCT05013216 Cohort A** として登録され、2022 年 4 月から 2026 年 2 月の間に 20 人を登録した。参加者は一般的なスクリーニング集団ではない。家族歴または**生殖細胞系列**のがん素因バリエーション——腫瘍だけで後天的に生じた変異ではなく、身体全体に存在する遺伝性 DNA 変化——に基づく事前規定の高リスク基準を少なくとも 1 つ満たし、全員に画像上、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）と分類される膵異常があった。

コホートの年齢中央値は 66.5 歳。20 人中 17 人に PDAC の一親等血縁者があり、12 人が生殖細胞系列バリエーションをもち、最大膵嚢胞の直径中央値は 0.7 cm だった。9 人では膵臓の複数部位に嚢胞があった。

この選択は重要だ。研究が問うのは、厳密に監視された、通常よりかなり高リスクな群でワクチン接種が耐容可能で、T 細胞を訓練できるかどうかである。平均リスクの人、すでに膵がんをもつ患者、より広く多様な集団でどう働くかは分からない。20 人中 19 人は White だった。

mKRAS-VAX とは何か

KRAS はシグナル伝達タンパク質だ。常にオンの状態にする変異は PDAC の 90% 以上で早期ドライバー事象となり、膵前駆病変にも多い。**mKRAS-VAX** は、G12V、G12A、G12R、G12C、G12D、G13D

という6つの反復変異をカバーする、混合型の合成長鎖ペプチドワクチンである。ペプチドはタンパク質を作るアミノ酸の鎖で、ここで各「長鎖」ペプチドは変異部位を1つ含む21アミノ酸のKRAS断片だった。**混合 (pooled)** とは、参加者ごとに配列を個別設計するのではなく、あらかじめ作った6断片を混ぜ、一つの既製ワクチン戦略として使うことを意味する。

参加者は1、3、5、13週に計4回接種した。各回はペプチド混合物と免疫刺激アジュバント poly-ICLC を組み合わせ、複数の皮下注射部位から投与した。**アジュバント**は標的への免疫応答を強めたり方向付けたりする補助成分で、poly-ICLC 自体はKRAS 標的ではない。免疫系へ教えようとしたのは「一人ひとり固有の腫瘍を認識せよ」ではなく、「臍前がんで繰り返し現れる共有の変異KRAS 配列群を認識せよ」だった。

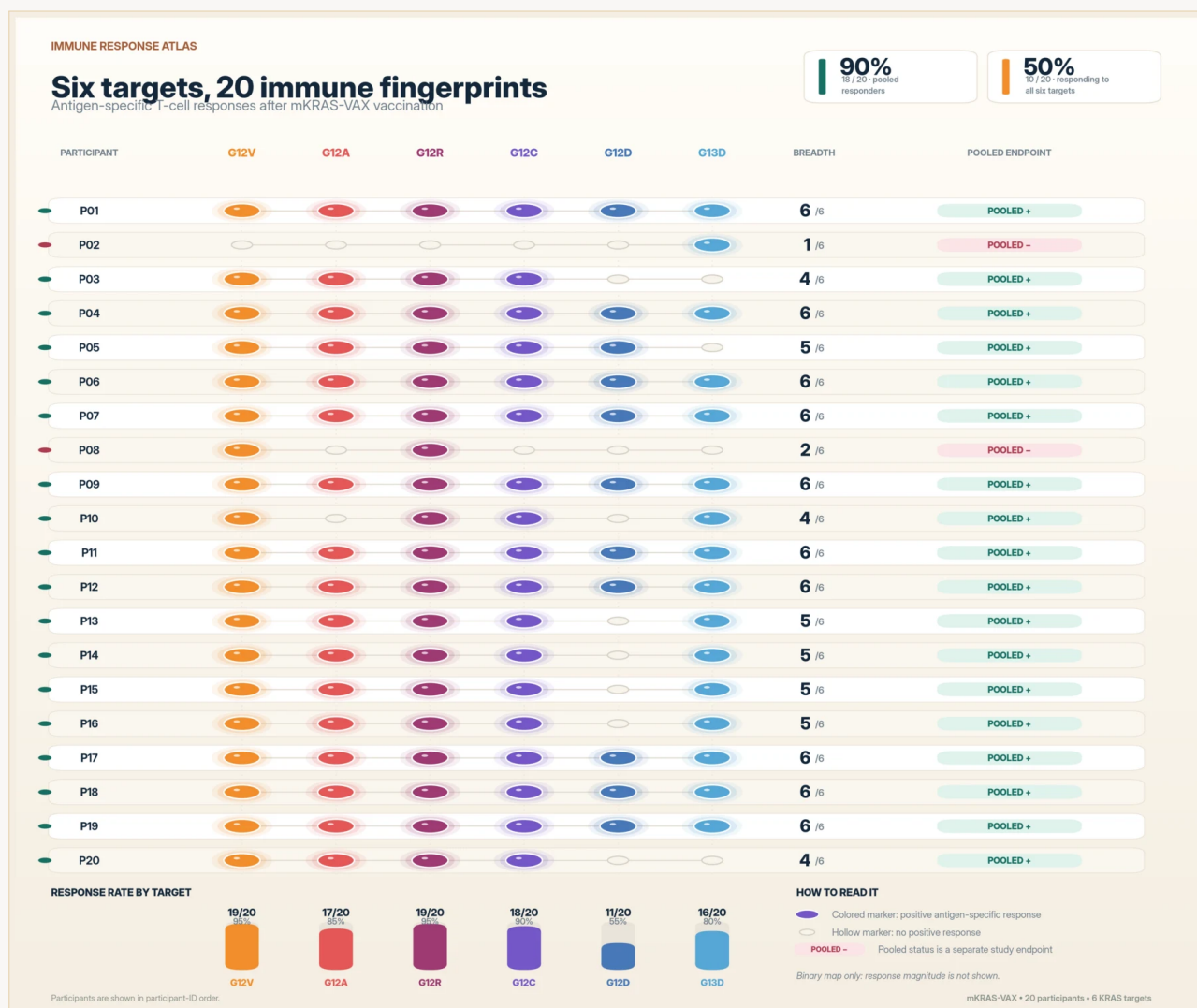
計画された製剤は毎回同じ6変異の非個別化プールで、参加者や訪問ごとに作り直してはいない。ただし製造上の但し書きが一つある。G12A ペプチドは一部投与で省かれた。論文では、4回中少なくとも3回G12Aを受けた参加者と、途中で省かれた参加者の間にG12A 応答の有意差はなかったと報告している。

試験の共同主要評価項目は安全性と、17週以内の血中変異KRAS 特異的T細胞活性の変化だった。ワクチン接種ががん診断や死亡を減らすかを検証する検出力も設計もなかった。

安全性と免疫結果が示したこと

この20人では、グレード2を超えるワクチン関連事象は報告されなかった。注射部位反応は85%、疲労70%、悪寒40%、インフルエンザ様症状40%で、論文は自己限定的と記述する。これは好ましい初期安全性シグナルだが、完全な安全性プロファイルではない。20人の研究では稀な害や遅発性の害を確実には見つけられない。

ワクチンが変異KRASを認識するよう血中T細胞を訓練したか調べるため、研究者らは接種前後に採取した血液細胞へ6ペプチドを曝露し、IFN- γ ELISpot アッセイで応答細胞を数えた。20人中18人が、6つのKRAS 抗原へのプール応答が2.5倍を超えて増えるという、論文の事前規定免疫レスポonder基準を満たした。プール応答増加の中央値は18.2倍で、範囲は1.8~167.1と広がった。10人は6抗原すべてに統計学的に有意な応答を示し、プールレスポonder基準に届かなかった2人でさえ、選択した変異には反応した。



10 人が 6 種類すべての変異特異的抗原へ有意な T 細胞応答を示した。別のプール応答しきい値を下回った 2 人も、1 つまたは 2 つの選択変異には反応した。

Original chart —The Clean Paper; counts transcribed from Halder et al., Cancer Discovery 2026, Figure 1f CC BY 4.0

応答は変異ごとに同一ではなかった。G12A、G12V、G12R は一般に G12D、G13D より大きなシグナルを生んだ。多様な HLA 型でも応答が見られ、共有ペプチドプールが一人ひとりのワクチンを個別設計せずに使えるという考えを支持する。ただし証明ではない。

「持続性」はより小さなサブセットに基づく

論文の持続性結果は実在するが、追跡が深くなるほど分母は小さくなる。

16 人が任意の年次採血へ戻り、データカットオフまでに 2 年時点へ到達していたのは 5 人だけだった。直接 ex vivo 検査では、16 人中 3 人が有意なプール応答を維持し、8 人が少なくとも 1 つの KRAS 抗原へ有意な応答を維持した。研究室内で KRAS ペプチドとともに血液細胞を増幅した場合、長期追跡で検査した 5 人全員から応答を回収できた。この操作は低頻度の記憶細胞を明らかにできるが、循環血中に大きな応答が直接存在することを測るのとは違う。

T細胞受容体シーケンシングは、さらに小さいサブセットを詳しく調べた。G12D と G12V について、チームは厳しい濃縮基準を使って**推定**ワクチン誘導クロノタイプを定義し、抗原ごとに3人で追跡した。ここで「推定」とは、接種後の時期と変異 KRAS 刺激後の選択的増殖から推論したという意味で、各受容体が KRAS へ結合することを直接試験して証明したわけではない。初回免疫期クロノタイプの中央値 18.6% が1年または2年後にも反応性を保った。これはワクチンに結びつく一部免疫記憶の持続を支持するが、その細胞が膵前駆組織へ到達したことや、病変のがん化を止めたことは示さない。

嚢胞比較は探索的で、有効性結果ではない

中央値 16.5 か月後、接種した 20 人のうち PDAC を発症した人も、手術を要する高リスク病変へ進んだ人もいなかった。観察としては励みになるが、予防と解釈するには不十分だ。無作為化対照群がなく、コホートは小さく、膵がんは何年もかけて発生しうる。

研究者らは、追跡画像が得られた接種者 16 人について事後的な画像解析も行った。小さな嚢胞 3 個が消失したように見え、別の 3 個は少なくとも 2 mm 縮小した。これを合わせた縮小・消失率 37.5% は、別途構成した未接種サーベイランス群の 6.8% より高く、Fisher の正確確率検定 $p=0.01$ と報告された。Fisher の正確確率検定は小さな度数表の比率を比較する。差がないというモデルのもとで、少なくともこれほど偏った分割が偶然に起きる確率がおよそ 1% という意味だ。しかし、事後的・非無作為化比較という問題を修復するものではなく、関連を因果へ変えるものでもない。p 値が何を言え、何を言えないかの平易な説明は臨床結果の読み方ガイドを参照できる。

この比較は仮説を生むが、ワクチン有効性を確立しない。割付は無作為化されず、解析は事後的で、接種者 4 人に追跡画像がなく、消えた嚢胞は約 4 mm と小さいため測定・画像変動が効きうる。著者ら自身、技術的な画像効果を除外できず、サンプルと追跡が小さすぎて免疫応答と嚢胞安定性や PDAC 発生率を結び付けられないと明記している。最も一般的な前駆病変 PanIN は通常の画像では見えず、直接測定されていない。

ここでの第 I 相と免疫原性とは

第 I 相は、主に耐容性、実施可能性、生物学的活性へ焦点を当てた初期のヒト試験を意味する。予防を確立する段階ではない。

免疫原性とは、ワクチンが標的へ測定可能な免疫応答を起こしたことだ。この戦略にとって T 細胞応答は必要な一歩だが、代替的な検査室結果であり、がんリスクが低下した証明ではない。

interception（がん化阻止）とは、高リスクまたは前がん状態の段階でがんを止めようとする考えだ。ここでは研究プログラムの目標であって、この試験で実証された転帰ではない。

この研究からは言えないこと

- mKRAS-VAX が膵がんを予防することを示していない。有効性評価項目は確立されず、無作為化対照群もなく、16.5 か月は PDAC の自然経過に比べて短い。
- 「参加者に PDAC が出なかった」ことがワクチン接種によるとは示していない。高リスク 20 人でも、この短期間に無治療で予想されるがん件数は不確かで、少数である可能性がある。
- ワクチンが前がん嚢胞を縮小・消失させたとは示していない。嚢胞比較は事後的・非無作為化で、マッチした対照ではなく別途作ったサーベイランス群との比較、接種者 4 人には追跡画像がなく、約 4 mm という測定・画像変動の影響を受けやすい小さな嚢胞に依存した。
- 承認済みワクチンになったわけではない。mKRAS-VAX は実験段階で、一施設の狭く選ばれたコホートで試された。
- 平均リスクの人、活動性 PDAC 患者、すべての遺伝性リスク群への利益を確立していない。
- 血中 T 細胞が膵臓へ入り、組織中の前駆細胞を認識・殺傷し、嚢胞変化を起こしたとは示していない。別の window-of-opportunity コホートが組織レベルの問いを検討する予定である。
- 長期安全性や持続性を確定していない。稀な害には大規模コホートが必要で、最も強い 1~2 年免疫解析は小さなサブセットと実験室内増幅に基づく。

証拠をどう評価するか

狭い第 I 相結論については、証拠はますます強い。20 人コホートの短期安全性データがあり、18 人が事前規定の血液ベース免疫応答基準を満たし、複数のアッセイが変異 KRAS 反応性 T 細胞の存在と持続を支持した。

臨床的利益についての証拠は弱い。設計そのものがそれを推定するためではないからだ。試験の成功基準は安全性と血中免疫マーカー変化だった。安全性評価項目は短期耐容性を扱い、免疫原性は臨床利益の代替指標である。どちらもがん予防を確立しない。PDAC がなかったこと、嚢胞比較、「interception」という言葉は、対照付き長期試験を行う理由として扱うべきで、それらの代わりにはならない。研究は一施設の研究者主導で、免疫実験の一部は 3~5 人しか含まない。

関連する利益相反も見える形で残す必要がある。複数の著者が KRAS ペプチドまたは T 細胞受容体に関する出願特許を申告し、Adventris を含むバイオテクノロジー・製薬企業とのコンサルティング、研究その他の関係を報告している。これらの開示が測定を無効にするわけではないが、独立再現と対照付き有効性試験の重要性を高める。

なぜ重要なのか

膵がんは根治治療が可能な時期を過ぎてから見つかることが多い。KRAS 変異は早期に生じ、多くの前駆病変に共通して現れるため、浸潤がんになる前に使える「既製」の免疫戦略として魅力的な標的だ。この試験は最初のハードルを越えた。小規模な高リスクコホートで、ペプチドプールは重篤なワクチン関連毒性を起こさず、多くの場合、狙った T 細胞シグナルを作った。

次のハードルははるかに高い。応答が関連する膵組織へ届き、安全に持続し、より大きく適切に対照された集団で臨床的に意味のある転帰を変えることを示さなければならない。それまでは、これは有望な免疫工学結果であって、予防結果ではない。

要点

単施設第 I 相試験で、家族性または生殖細胞系列の膵がんリスクと膵嚢胞性異常をもつ 20 人に、6 変異 KRAS ペプチドワクチンを投与した。ワクチン関連有害事象はグレード 1 または 2 で、18 人が事前規定の変異 KRAS 特異的 T 細胞応答基準を満たした。より小規模な追跡解析では、一部参加者で最長 2 年、応答や推定ワクチン誘導クロノタイプが持続した。中央値 16.5 か月の間に PDAC を発症した人はいなかったが、試験は単群・非無作為化で、予防を検証する設計ではない。ワクチンは実験段階で、この研究が支持するのは大規模有効性試験であって、膵がんを予防したという主張ではない。

冷静に見ると

論文が示していること：選択された高リスク参加者 20 人で、mKRAS-VAX にはグレード 2 を超えるワクチン関連事象が報告されず、20 人中 18 人に事前規定の血中 T 細胞応答が生じた。一部の免疫応答と推定ワクチン誘導クロノタイプは後の訪問でも検出された。

有望だが未証明のこと：これらの T 細胞が膵前駆病変に対する有用な免疫監視を提供し、最終的に PDAC 発生率を下げられること。

示していないこと：膵がん予防。臨床的有效性。承認。一般集団での利益。組織レベルでの前がん細胞殺傷。大規模集団での長期安全性。

主な限界：20 人、一施設、非盲検・非無作為化・単群、短い追跡中央値、有効性評価項目なし。嚢胞解析は事後的で非無作為化比較。長期訪問は任意で免疫解析サブセットは小さい。測定多くは末梢血に限られる。

一般の読者はどの程度信頼すべきか？この小規模コホートでワクチンが耐容可能で免疫原性を示したことには中程度の信頼を置いてよい。膵がんを予防するという主張への信頼は非常に低い。この研究は、その問いに答えられる設計ではなかった。

出典

Haldar et al., First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts, Cancer Discovery (2026)

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-2245>

ClinicalTrials.gov, NCT05013216

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013216>