

97. 嶋田 裕、塩崎 均、山名秀明、磯野可一、今村正之:食道癌の分子生物学的解析のための多施設共同研究の提言. 第57回日本食道学会総会(シンポ)(2003.6.27-28, 京都)
98. 山名秀明、唐 宇飛、峯 孝志、油谷 茂、藤井輝彦、田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、藤田博正、伊東恭悟:食道臨床と免疫. 第57回日本食道学会総会(依頼シンポ)(2003.6.27-28, 京都)
99. 末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、田中優一、山名秀明、藤田博正、白水和雄:アカラシア合併T4食道癌に対するバイパス手術. 第57回日本食道学会総会(2003.6.27-28, 京都)
100. 田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水和雄、藤田博正:進行食道癌に対する集学的治療. 第57回日本食道学会総会(2003.6.27-28, 京都)
101. 濱口哲弥、室 圭、加藤抱一、西巻 正、大津 敦、小澤壮治、長井 鑑、青山法夫、青儀健二郎、石田 薫、井手博子、篠田雅幸、嶋田 裕、山名秀明、安藤暢敏:進行食道癌および切除後再発例に対するネダブラチン+5FU併用療法の第II相試験-JCOG 9905. 第57回日本食道学会総会(2003.6.27-28, 京都)
102. 的野 吾、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、唐 宇飛、峯 孝志、山名秀明、藤田博正、白水和雄:食道癌と他臓器重複癌との検討-とくに他臓器癌死について. 第57回日本食道学会総会(2003.6.27-28, 京都)
103. 檜原正樹、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、矢原敏郎、山名秀明、藤田博正、白水和雄:急激な臨床経過をたどった食道小細胞癌の1例. 第57回日本食道学会総会(2003.6.27-28, 京都)
104. 笹原弘子、末吉 晋、田中寿明、的野 吾、唐 宇飛、峯 孝志、山名秀明、藤田博正、白水和雄:当科における食道表在癌に対する治療方針と光線力学的治療(PDT)の位置付け. 第57回日本食道学会総会(2003.6.27-28, 京都)
105. 笹富輝男、的野敬子、佐藤裕一郎、金澤昌満、石橋生哉、荒木靖三、緒方 裕、伊東恭悟、山名秀明、白水和雄:術後再発大腸癌に対する免疫抗癌剤併用療法. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
106. 藤田博正、末吉 晋、田中寿明、峯 孝志、唐 宇飛、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水和雄:通常開胸と用手補助下腹腔鏡手術を組み合わせた胸部食道癌の手術. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
107. 佐藤裕二、前田好章、正村裕紀、近藤正男、高橋周作、川村秀樹、山名秀明、伊東恭悟、藤堂 省:胃癌、大腸癌再発・再燃症例に対するpeptide vaccine療法の意義. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
108. 唐 宇飛、白水和雄、山名秀明:難治性進行消化器癌に対する集学的治療としての細胞免疫療法の位置づけ. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
109. 末吉 晋、藤田博正、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、田中優一、山名秀明、白水和雄:食道癌におけるsalvage手術の検討. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
110. 峯 孝志、山名秀明、武田仁良、青柳慶史朗、田中寿明、孝富士喜久生、末吉 晋、矢野正二郎、藤田博正、白水和雄:進行胃癌症例に対するTXL & S-1療法第I相臨床試験-安全性と薬物動態力学的検討-. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
111. 田中寿明、藤田博正、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水和雄:食道癌に対する鏡視下食道切除術-HALSを中心に-. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
112. 的野 吾、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、田中優一、山名秀明、藤田博正、白水和雄:食道癌周術期における感染予防に対する工夫について. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.16-18, 東京)
113. 野尻 久雄、山名秀明:内因性ヒト大腸癌細胞分化誘導物質GM3によるGADD遺伝子ファミリーの発現誘導. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)
114. 小池 健太、藤井 輝彦、白水和雄、桑野 信彦、山名秀明:甲状腺乳頭癌細胞株 NPAにおけるprotein kinase C δ (PKC δ)と細胞周期に関する基礎的検討. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)
115. 中村 寿、高森 信三、藤井 輝彦、福永 真理、白水和雄、桑野 信彦、山名秀明:非小細胞肺癌株に対するgefitinibとtrastuzumabの併用効果. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)
116. 竹田津 宏子、原田 守、峯 孝志、由谷 茂、七條

茂樹、山田 亮、岡村 孝、山名 秀明、佐田 通夫、伊東 恭悟:血液悪性腫瘍における上皮癌関連抗原の発現と抗原ペプチドによるワクチン療法. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)

117. 唐 宇飛、山名 秀明、木戸 浩一郎、石橋 生哉、藤井 輝彦、白水 和雄:癌患者自己腫瘍細胞リンパ球混合培養系(MLTC)におけるCD4+CD25+T細胞の除去による免疫抑制解除. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)

118. 峯 孝志、佐藤 裕二、野口 正典、笹富 輝男、合原 るみ、津田 尚武、田中 聖子、正村 裕樹、白水 和雄、藤堂 省、山田 亮、山名 秀明、伊東 恭悟:癌ペプチドワクチン療法における予後判定マーカーの検討 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)

119. 藤井 輝彦、小池 健太、白水 和雄、桑野 信彦、山名 秀明:epigallocatechin gallate(EGCG)の乳癌発癌予防効果と抗腫瘍効果に関する基礎的検討. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)

120. 正村 裕紀、佐藤 裕二、前田 好章、峯 孝志、山田 亮、山名 秀明、藤堂 省、伊東 恭悟:高度進行・再発胃癌に対するCTL precursor-oriented癌ペプチドワクチンの第一相臨床試験. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)

121. 山田 亮、峯 孝志、合原 るみ、笹富 輝男、野口 正典、津田 尚武、望月 一生、田中 聖子、正村 裕紀、佐藤 裕二、山名 秀明、伊東 恭悟:テラーメイドワクチン投与患者における抗ペプチド抗体と臨床予後との相関. 第62回日本癌学会総会(2003.9.25-27, 名古屋)

122. 室 圭、西巻 正、大津 敦、小澤壮治、永井 鑑、青山法夫、青儀健二郎、石田 薫、井手博子、篠田雅幸、嶋田 裕、山名秀明、加藤抱一、安藤暢敏:W12-3 進行および切除後再発食道癌に対するネダプラチン+5FU併用療法の第II相臨床試験-JCOG9905-. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

123. 藤田博正、末吉 晋、田中寿明、唐 宇飛、峯 孝志、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水 和雄:W15-8 食道癌の治療戦略-手術か、化学放射線療法か-. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

124. 末吉 晋、藤田博正、笹原弘子、田中寿明、的野 吾、山名秀明、白水 和雄:VS5-5 広範囲食道粘膜癌に対するEMRとPDTの組み合わせ療法. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

125. 田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水 和雄、藤田博正:OS4-1 再発食道癌に対するDocetaxelを用いた化学療法 -second lineとしての有効性-. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

126. 的野 吾、藤田博正、田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、山名秀明、白水 和雄:OS60-1 T4食道癌に対する化学放射線療法の成績と食道切除の意義. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

127. 由谷 茂、山田 亮、峯 孝志、田中正俊、高尾由香里、鳥村拓司、山名秀明、伊東恭悟、佐田通夫:OS101-1 肝細胞癌に対する癌ペプチド療法臨床試験について. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

128. 笹富輝男、鳥越昇二郎、宮城佳昭、佐藤裕一郎、福光賞真、木戸浩一郎、的野敬子、金澤昌満、石橋生哉、荒木靖三、緒方 裕、山名秀明、伊東恭悟、白水 和雄:OS101-2 術後再発大腸癌に対する免疫化学療法における免疫応答. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

129. 唐 宇飛、白水 和雄、山名秀明:OS102-4 集学的治療としての難治性進行癌に対する細胞免疫療法の役割. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

130. 峯 孝志、山名秀明、田中寿明、武田仁良、由谷 茂、末吉 晋、孝富士喜久生、藤田博正、青柳慶史朗、白水 和雄:OS115-4 TS-1&タキソール併用療法臨床試験における薬剤血中濃度測定と臨床評価. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

131. 木戸浩一郎、唐 宇飛、山名秀明、石橋生哉、白水 和雄:PS1-10 Proteasome Inhibitorと活性化リンパ球による抗腫瘍作用の相乗効果. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10.22-24, 札幌)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

【伊東恭悟 主任研究者】

① 腫瘍抗原: 特願2003-124482 (2003.4.28)
特開2004-216 (2004.1.8)

② HER2/neu由来ペプチド: 特願2003-275465 (2003.7.16)

③ 造血器腫瘍の予防および/または治療剤: 特願2003-287208 (2003.8.5)

④ C型肝炎ウイルス由来ペプチド：特願
2003-330258 (2003.9.22)

⑤ PROGNOSIS IN CANCER PATIENTS:
PCT/JP03/12057 (2003.9.22)

⑥ 腫瘍抗原：特願2003-338402 (2003.9.29)

⑦ ホルモン不応答性再燃前立腺癌にたいする
テーラーメイドペプチドワクチンと低容量エストラムス
チン併用療法：PCT/JP03/14010(2003.10.31)

⑧ 抗ペプチド抗体測定法：特願2003-348853
(2003.11.27)

⑨ CD4陽性T細胞に認識されるペプチド：特願
2003-404911 (2003.12.3)

⑩ 副甲状腺ホルモン関連タンパク質のHLA-A24
結合ペプチド：特願2003-408891(2003.12.8)

⑪ Zesteホモログ2エンハンサーのHLA-A24結合ペ
プチド：特願2003-408895(2003.12.8)

⑫ 抗SART3モノクローナル抗体：特願
2004-003223(2004.1.8)

⑬ 非小細胞肺癌患者における上皮細胞増殖因子
(EGFR)由来ペプチドの同定：特願2004-015676
(2004.1.23)

⑭ ストレス誘導抗アポトーシス分子(IFX-1)由来抗
原ペプチド：特願2004-026691(2004.2.3)

⑮ p53由来癌予後に関与するペプチド抗体の同
定：出願依頼済み

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

膵癌ペプチドワクチンの臨床研究に関する研究

分担研究者 岡 正朗 山口大学医学部教授

研究要旨: 高度進行膵癌患者を対象に、HLA-A24及びA2癌ペプチドワクチン第 I 相臨床試験を終了した。対象はHLA-A24陽性患者10例、HLA-A2陽性患者2例の計12例の高度進行膵癌であり、安全性、免疫反応性及び臨床効果を解析した。その結果、癌ペプチドワクチン療法の安全性は確認された。また、ペプチド特異免疫能誘導も確認された。臨床効果に関しては、後腹膜リンパ節転移に対して限定された効果を認めるとともに、24ヶ月生存2例を経験しつつあるものの、全体的にはペプチドワクチン単独療法での生存期間延長には至らなかった(MST:8ヶ月)。今後の方向性として化学療法剤との併用による臨床効果の上乗せ効果を目的とした臨床試験が推奨される。

A. 研究目的

悪性腫瘍は世界で800万人以上が罹患しており、また、我が国の国民死亡原因の第1位を占め国民の最も関心の高い疾患である。本研究は「癌治療ペプチドワクチン及びペプチド抗体開発: 遺伝子同定から臨床試験まで(14200101)」の分担研究として、高度進行膵癌患者を対象に、HLA-A24及びA2癌ペプチドワクチン第 I 相臨床試験を終了させ、本研究で開発された癌ペプチドワクチンとペプチド抗体が臨床応用されることを目的とする。

B. 研究方法

臨床試験はHLA-A24もしくはHLA-A2陽性で本研究への参加を同意した切除不能・再発膵癌症例に対し、HLA-A24症例においては14種類の、HLA-A2症例においては16種類の癌ペプチドワクチンの中から新細胞性免疫定性法にて良好な反応性を認めたものを最大4種類選択した。3回投与後に本療法の毒性・安全性を評価するとともに臨床効果や免疫反応性について検討した。対象はHLA-A24陽性患者10例、HLA-A2陽性患者2例の計12例で、切除不能5例、切除後1例と再発6例(腹腔内リンパ節再発2例、腹腔内リンパ節再発と骨転移1例、局所再発と肝転移1例、局所再発と肝転移および腹膜播種1例、局所再発1例)であった。

(倫理面への配慮)

本臨床試験においては、山口大学審査委員会での審査承認を得たのち、当該研究分担者(医師)が被験者から文書での十分な説明を受けた上での自由意志による同意(インフォームド・コンセント)を得て実施している。

C. 研究結果

本療法の毒性・安全性に関しては、局所発赤・腫脹

が7例で全てgrade Iであり、発熱が7例と全てgrade II以下、grade Iの食欲不振を2例に認めた以外は副作用を認めず、安全性が確かめられた。なお、ペプチド投与回数が増加すると、大腿部皮下の左右交互に投与したにも関わらず、投与反対側の前回投与部位に発赤を認めたことから、ペプチドに対する免疫が成立していることが強く示唆された。

臨床効果については、6回投与終了後NC5例、PD7例であった。12回投与後でも4例の生存があり、局所再発例で抗癌剤併用では12回投与後PRも確認された。NC症例の内訳は腹腔内リンパ節再発2例、腹腔内リンパ節再発及び骨転移1例、局所再発1例、切除後1例であった。生存期間(中央値)は8ヶ月であり、2年の長期生存が2例存在する。

免疫反応に関しては、CTL誘導能と抗体誘導能を検討した。CTL(細胞傷害性Tリンパ球)誘導は4例で投与ペプチドに対する明らかなCTLが誘導された。抗体価は7例で投与ペプチドに対する抗体の誘導もしくは増強が観察された。

D. 考察

HLA-A24及びA2の高度進行膵癌を対象とした癌ペプチドワクチン第 I 相試験は毒性を認めず終了し、本療法は安全に施行できると考えられた。臨床効果に関して単独でのCR・PR症例は得られなかったものの、後腹膜リンパ節転移3症例においてはNCが得られており、うち2例において24ヶ月生存中の症例が得られている。本症例は、long NCの状態であり、膵癌の予後を考えると、ペプチド療法には延命効果があると考えられる。これらNC症例における臨床効果の機序として、癌ペプチドワクチン投与が大腿部皮下に行われ、リンパの流れから投与されたペプチドは後腹膜沿いのリンパ管から後腹膜リンパ節に到達し、同部の抗原提示細胞に取り

込まれ、CTLを誘導して抗腫瘍活性が増強されたと考えられる。一方において多くの症例では早期から増悪があり、ペプチドワクチン単独での医薬品化は困難と判断された。従って、化学療法剤との併用による臨床効果の上乗せ効果を目的とした臨床試験が推奨される。

E. 結論

癌ペプチドワクチン療法の安全性は確認され、ペプチド特異免疫能誘導も確認された。臨床効果に関しては、後腹膜リンパ節転移に対して限定された効果を確認したものの、全体的にはペプチドワクチン単独療法での生存期間延長には至らなかった。化学療法剤との併用による臨床効果の上乗せ効果を目的とした臨床試験が推奨される。

F. 健康危険情報

癌ペプチドワクチンによる副作用としては、局所の発赤、腫脹、接種後の発熱や食欲不振を認めたが、いずれもgrade II以下で重篤な有害事象は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1-1. 論文発表(英文査読誌掲載論文)

1. Matsuoka K, Ueno T, Morita K, Kawano H, Yamaguchi K, Maekawa T, Tangoku A, Oka M. Effects of Moderate Hypothermia on Proinflammatory Cytokines Production in Rat Model of Caerulein-Induced Pancreatitis. *Pancreas*, 26(1): E12-E17, 2003.

2. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Nishida M, Maeda Y, Mori N, Takao T, Tamesa T, Tangoku A, Tabuchi H, Hamada K, Nakayama H, Ishitsuka H, Miyamoto T, Hirabayashi A, Uchimura S, Hamamoto Y. Use of oligonucleotide microarray as a novel approach for prediction of early intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet*, 361: 923-929, 2003.

3. Iizuka N, Mori H, Tamesa T, Tangoku A, Oka M. Nm23-H2 protein expression and telomerase activity in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.*, 23: 43-47, 2003.

4. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Mori N, Tamesa T, Okada T, Takemoto N, Hashimoto K, Tangoku A, Hamada K, Nakayama H, Miyamoto T, Uchimura S, Hamamoto Y. Differential Gene Expression in Distinct Virologic Types of Hepatocellular

Carcinoma: Association with Liver Cirrhosis. *Oncogene*, 22: 3007-3014, 2003.

5. Arai H, Ueno T, Tangoku A, Yoshino S, Abe T, Kawauchi S, Oga A, Furuya T, Oka M, Sasaki K. Detection of amplified oncogenes by genome DNA microarrays in human primary esophageal squamous cell carcinoma: comparison with conventional comparative genomic hybridization analysis. *Cancer Genet Cytogenet.* 146: 16-21, 2003.

6. Iizuka N, Oka M, Yamamoto K, Tangoku A, Miyamoto K, Miyamoto T, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K. Identification of common or distinct genes related to antitumor activities of a medicinal herb and its major component by oligonucleotide microarray. *Int J Cancer*, 107: 666-672, 2003.

7. Ueno T, Tangoku A, Yoshino S, Abe T, Toshimitsu H, Furuya T, Kawauchi S, Oga A, Oka M, Sasaki K. Prediction of Nodal Metastasis by Comparative Genomic Hybridization in Biopsy Specimens from Patients with Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.*, 9: 5137-5141, 2003.

8. Okada T, Oka M, Iizuka N, Yamada-Okabe H, Mori N, Tamesa T, Takemoto N, Hashimoto K, Tangoku A, Hamada K, Nakayama H, Miyamoto T, Uchimura S, Hamamoto Y. Gene expression profile linked to p53 status in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *FEBS Lett.*, 555: 583-590, 2003.

9. Takashima M, Kuramitsu Y, Yokoyama Y, Iizuka N, Toda T, Sakaida I, Okita K, Oka M, Nakamura K. Identification of the heat shock protein 70 family as biomarkers against hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma by proteomic profiling. *Proteomics*, 3:2487-2493, 2003.

10. Hinoda Y, Ikematsu Y, Horinochi M, Sato S, Yamamoto K, Nakano T, Fukui M, Suehiro Y, Hamanaka Y, Nishikawa Y, Kida H, Waki S, Oka M, Imai Y, Yonezawa S. Increased expression of MUC1 in advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol*, 38: 1162-1166, 2003.

11. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Hamada K, Nakayama H, Mori N, Tamesa T, Okada T, Takemoto N, Matoba K, Takashima M, Sakamoto K, Hashimoto K, Tangoku A, Miyamoto T, Uchimura S, Hamamoto Y.

Molecular signature in three types of hepatocellular carcinoma with different viral origin by oligonucleotide microarray. Int J Oncol., 24: 565-574, 2004.

12. Tangoku A, Yamamoto S, Suga K, Nagashima Y, Hida M, Sato T, Sakamoto K, Oka M. Sentinel biopsy using computed tomography lymphography to detect sentinel lymph node in breast cancer. Surgery, 135: 258-565, 2004.

1-2. 論文発表(和文査読誌掲載論文)
なし

1-3. 論文発表(総説・プロシーディング・その他)

1. 岡正朗: 消化器癌のワクチン療法. 山口医学, 2003, 52: 52-54.

2. 河岡徹, 山本光太郎, 岡正朗: 癌退縮抗原. コンセンサス癌治療, 2003, 2: 168.

3. 河岡徹, 山本光太郎, 岡正朗: 浸潤性膵管癌と紛らわしい疾患. 臨床外科, 2003, 58: 1235-1241.

4. 山本光太郎, 岡正朗: 膵頭十二指腸切除術後の再建法とその意義. 消化器外科, 2003, 26: 1779-1786.

1-4. 論文発表(著書)
なし

2. 学会発表

2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)
なし

2-2. 国内学会発表(口頭・ポスター発表)

1. 山本光太郎, 上野富雄, 矢原昇, 河岡徹, 丹黒章, 岡正朗: 膵頭十二指腸切除術における上腸間膜動脈左半周神経温存郭清. 日本肝胆膵外科関連会議, 5/14-16/2003, 金沢.

2. 河岡徹, 山本光太郎, 上野富雄, 矢原昇, 岡正朗: 膵癌術後免疫療法の成績. 日本肝胆膵外科関連会議, 5/14-16/2003, 金沢.

3. 山本光太郎, 上野富雄, 矢原昇, 河岡徹, 年光宏明, 裕彰一, 丹黒章, 岡正朗: 膵癌に対する手術適応の再考と新たな複合免疫療法. 第103回日本外科学会定期学術集会, 6/4-6/2003, 札幌.

4. 河岡徹, 裕彰一, 矢原昇, 山本光太郎, 吉野茂文, 丹黒章, 岡正朗: 切除不能・再発膵癌に対する細胞・ワクチン療法の治療方針. 第103回日本外科学会定期

学術集会, 6/4-6/2003, 札幌.

5. 山本光太郎, 鈴木伸明, 河岡徹, 吉野茂文, 裕彰一, 伊東恭悟, 岡正朗: 膵癌に対する癌ペプチドワクチン療法の第I相試験. 第62回日本癌学会総会, 9/25-27/2003, 名古屋.

6. 河岡徹, 吉野茂文, 裕彰一, 丹黒章, 岡正朗: 癌性胸腹水に対するレンチナン+OK-432胸腹腔内投与の基礎的及び臨床的検討. 第24回癌免疫外科研究会第25回日本癌局所療法研究会ジョイントミーティング, 6/18-19/2003, 千葉.

7. 山本光太郎, 上野富雄, 矢原昇, 河岡徹, 年光宏明, 丹黒章, 岡正朗: 切除適応膵癌に対する複合的免疫療法による治療戦略. 第34回日本膵臓学会大会, 7/10-11/2003, 千葉.

8. 河岡徹, 上野富雄, 山本光太郎, 矢原昇, 裕彰一, 丹黒章, 岡正朗: Stage4膵癌に対する免疫療法を中心とした多角的治療選択. 第58回日本消化器外科学会総会, 7/16-18/2003, 東京.

9. 山本光太郎, 鈴木伸明, 上野富雄, 矢原昇, 河岡徹, 丹黒章, 伊東恭悟, 岡正朗: 膵癌に対する癌抗原ペプチドワクチン療法の可能性. 第58回日本消化器外科学会総会, 7/16-18/2003, 東京.

10. 河岡徹, 山本光太郎, 吉野茂文, 裕彰一, 丹黒章, 岡正朗: 癌性胸腹水に対するレンチナン+OK-432胸腹水腔内投与の臨床的検討. 第16回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 12/4-5/2003, 富山.

11. 山本光太郎, 鈴木伸明, 河岡徹, 吉野茂文, 裕彰一, 伊東恭悟, 岡正朗: 膵癌に対する癌ペプチドワクチン療法を併用した集学的治療戦略. 第16回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 12/4-5/2003, 富山.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

婦人科癌ペプチドワクチンの臨床研究に関する研究

分担研究者 嘉村 敏治 久留米大学医学部教授

研究要旨:HLA-A24 陽性及びHLA-A2 陽性の子宮頸癌患者を対象としてテーラーメイドペプチドワクチンの前向き臨床試験を実施した。即ち、平成13~14年度テーラーメイドペプチドワクチンの高頻度で選択された4種類のペプチドを非テーラーメイド型で投与して、その安全性、免疫反応および臨床効果と投与前キラーT細胞との相関を解析した。その結果、非テーラーメイドペプチドワクチンの安全性と癌特異的免疫誘導能を確認された。また、臨床効果は投与前血液中のペプチド特異キラーT細胞数と強い相関が認められた。以上よりテーラーメイド型投与の優位性が立証された。

A. 研究目的

テーラーメイドペプチドワクチン前向き試験として、再発子宮頸癌を対象にした非テーラーメイド型ペプチドワクチン第I相/早期第II相臨床試験を実施し、安全性・特異的免疫誘導能及び臨床効果を検討する。即ち、特異的免疫誘導能の高い4種ペプチドを指定投与する第I相/早期第II相臨床試験を再発子宮頸癌患者に対して実施し、安全性・特異的免疫誘導能と臨床効果を検討する。

B. 研究方法

婦人科癌を対象にしたテーラーメイド型ペプチドワクチン第I相臨床試験として、HLA-A24陽性及びA2陽性の婦人科癌患者を対象に開発された30種類(A24用14種類、A2用16種類)の癌抗原由来ペプチドのうち、患者の特異免疫系(末梢血リンパ球中のT細胞)に高頻度で認識されることが先行する臨床試験にて確認されたペプチドを最大4種類投与し、安全性・特異的免疫誘導能及び臨床効果と投与前キラーT細胞との相関を解析した。

(倫理面への配慮)

1)本研究は「ヒトのクローンに関する研究等」に該当するおそれは無いと判断される。2)in vitroにて癌特異的キラーT細胞を誘導することを目的として採血する場合は、本研究分担者及び他の研究協力医が直接患者に十分時間をかけて、その目的を説明し、理解と同意が得られた場合に限り15~30ml採血して研究に使用している。3)第I相臨床試験についての配慮点:GMPグレードのペプチドを米国NCI外科における臨床試験の基準にのっとり米国MPS社へ依頼して作製し(Nature Med., 4: 321, 1998)無菌試験及びシーケンスを本研究室にて再確認した後、本学内での審査委員会での審査を経て臨床試験を実施している。4)臨床試験実施においては、本研究の分担者(医師)が専任の臨床研究看護師とともに

被験者から文書での自由意志による十分な説明を受けた上での同意(インフォームド・コンセント)を得て実施している。さらに、担当医師や看護師を中心として被験者及びその家族の疑問に答え不安に対応するためのカウンセリングを行う体制をとっている。

C. 研究結果

非テーラーメイド型ペプチドワクチンの臨床試験では、grade I~IIの有害事象として、局所反応、発熱等を認めたが、いずれも軽微であった。特異免疫誘導に関しては、10例中5例でペプチド特異的CTLの誘導が観察された。また、投与されたペプチド反応性抗体IgGは10例中3例に認めた。臨床効果については、10例中MR1例、SD1例、PD8例であった。増悪までの期間は3ヶ月であり、テーラーメイド型投与より短期であった。投与前血液中のペプチド特異キラーT細胞数と強い相関が認められた。以上よりテーラーメイド型投与の優位性が立証された。

D. 考察

平成15年度はテーラーメイドペプチドワクチン前向き試験として再発子宮頸癌を対象に非テーラーメイド型ペプチドワクチン第I相/早期第II相臨床試験を実施し、当該ワクチンプロトコルの安全性を確認した。臨床効果については、テーラーメイド型投与よりはるかに劣るものであった。特筆すべき点は、投与前血液中のペプチド特異キラーT細胞数と強い相関が認められたことであり、テーラーメイド型投与の優位性が立証されたと判断される。臨床効果がきわめて悪い原因としては、1次免疫誘導による2次免疫抑制が示唆された。

E. 結論

HLA-A24陽性、HLA-A2陽性再発子宮頸癌10症例に対する非テーラーメイド型ペプチドワクチン第I

相/第Ⅱ相臨床試験を終了し、その安全性を確認した。しかし、臨床効果は不十分であり、今後の検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

臨床試験に伴う有害事象としては、grade I～Ⅱの局所反応のみであった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1-1. 論文発表（英文査読誌掲載論文）

1. Xiao H, Kamura T, et.al. Co-expression of Y Box-binding protein-1 and P-glycoprotein as a prognostic marker. *Gynecol Oncol.*, in press, 2003.

2. Yamamoto K, Kamura T, et.al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg.*, in press, 2003.

3. Tsuda N, Kamura T, et.al. Vaccination with pre-designated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J Immunotherapy*, 27: 60-72, 2004.

4. Nishio S, Kamura T, et.al. Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study. *Int J Clin Oncol.*, 8: 45-48, 2003.

5. Kojiro S, Kamura T, et.al. Primary leiomyoma of the ovary- a report of 2 resected cases. *Kurume Med J.*, 50: 169-172, 2003.

1-2. 論文発表（和文査読誌掲載論文）

なし

1-3. 論文発表（総説・プロシーディング・その他）

なし

1-4. 論文発表（著書）

なし

2. 学会発表（口頭・ポスター発表）

2-1. 海外学会発表（口頭・ポスター発表）

1. Kamura T. Neoadjuvant chemo-therapy in ovarian cancer. 9th Seoul International Symposium, Seoul, Korea (2003.10.17-19)

2. Kamura T. Appropriate chemo-therapy in ovarian cancer. The 17th FIGO World Congress Of

Gynecology and Obstetrics, Santiago, Chile (2003.11.2～7)

3. Kamura T. Neoadjuvant chemo-therapy in ovarian cancer. 17th FIGO World Congress Of Gynecology and Obstetrics, Santiago, Chile (2003.11.2～7)

2-2. 国内学会発表（口頭・ポスター発表）

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

遺伝子、ペプチド及びペプチド抗体基礎研究に関する研究

分担研究者 七條 茂樹 久留米大学医学部助教授

研究要旨: 遺伝子同定から開始して上皮性癌に対する治療用ペプチドワクチン及びペプチド抗体を開発する事が主目的である。本年度は多様な HLA タイプの癌患者のテラーメイド型癌ワクチン治療に対応する遺伝子及びペプチドの同定を目的として研究を行った。とりわけ前立腺癌関連抗原同定を重点的に実施した。研究結果として、新規ペプチド同定は、HLA-A24 及び A2 拘束性ペプチドを 32 種類までワクチン候補として同定した。それらは全て、第 I 相/早期第 II 相臨床試験に GMP レベルのペプチドとして現在使用中である。一方、HLA-A24 と-A2 以外 HLA-クラス I アレルに拘束されるヒト癌拒絶抗原遺伝子とそのペプチド分子の同定も継続して実施中であり、平成 15 年度は多数の HLA-A26、-A31、-B46 及び-B52 拘束性遺伝子群とペプチドを同定した。また、SART3-109 ペプチドに対するマウス単クローン抗体株を樹立した。

A. 研究目的

基礎研究では HLA-クラス I A 及び B アレルに拘束される拒絶抗原遺伝子を新規に 50 以上、ペプチドでは 100 以上同定し、さらに抗ペプチド抗体の抗腫瘍性の分子機構説明や単クローン抗体による癌治療動物モデルなどを通して上皮性癌拒絶の分子基盤の全体像を明らかにする。これまで、日本人や欧米人で最も多い HLA-A2 及び日本人で最も多い HLA-A24 拘束性の CTL が認識する癌抗原ペプチドの同定を行ってきた。久留米大学では 4 年前より、これらのペプチドを用いた癌ワクチン第 I 相及び早期第 II 相臨床試験を行い、いくつかの癌腫において効果を確認した。癌ワクチン療法はテラーメイド型医療として、各種 HLA タイプの各患者に対応し、さらに各種癌の個性に応じてできるだけ多くの癌抗原に対応しなければならない。このために、新規ペプチドの選別及び解析を更に進める事と並行して、前者以外の HLA タイプに拘束した抗原ペプチドの同定も行う必要がある。とりわけ、HLA-A3 スーパーファミリー拘束性ペプチドの同定を重点的に実施することにより、HLA-A24、-A2 と併せて全ての癌患者に使用可能なペプチドワクチン開発をめざす。ペプチドに対するマウス・モノクローナル抗体を作製し、抗体の役割の解析を行う事とした。

B. 研究方法

① HLA-クラス I A アレル (A24、A2、A26、A31、A33) 拘束性 CD8⁺CTL 株及び HLA-B アレル (B46、B52) 拘束性 CD8⁺CTL 株を癌局所リンパ球より樹立し、それらにより認識される抗原遺伝子とペプチドを同定し、癌ペプチドワクチン分子を決定する。これによりペプチドワクチン候補の拡大と充実をはかる。②

抗ペプチド抗体 (IgG) 産生機序や抗腫瘍性での基礎研究、さらには SART3 や PSM ペプチドに対する単クローン抗体をマウスにて作製し、それらを用いてペプチド抗体の抗腫瘍作用誘導の分子レベル及び動物実験での解析を実施する。

C. 研究結果

本年度は以下の成果を得た。① HLA-A24 拘束性新規肺癌遺伝子とペプチドを同定した (Yamada et al., *Can. Res.*, 2003)。② ワクチン候補ペプチドをコードする新規ペプチドを更に 32 種類同定し全体で 66 種類にて臨床試験可能とした。腫瘍マーカー由来 (HER2/neu、EGFR、PSA、PAP、PSMA、PSCN、CEA、PTHrp、EZH2) である。③ HLA-A3 スーパーファミリーに拘束されるペプチドを 5 種類同定した (Takedatsu et al., *Clin. Can. Res.*, 2004)。その結果、ほぼ全例へのペプチドワクチンを可能とした (HLA 多型性は -A24、-A2 及び -A3 ファミリーでほぼ 100% カバー可能)。④ HLA-B46、-B52、-B60 拘束性遺伝子及びペプチドを同定した (Azuma et al., *Can. Res.*, 2003)。⑤ ペプチドに対する CD4 陽性ヘルパー T 細胞反応を解明した (Harada et al. *J. Immunol.* 2004)。⑥ HLA-31 拘束性新規遺伝子とペプチドを同定した (Sasada et al., *Can. Res.*, 2004) ④ ペプチドに対する単クローン抗体 (SART3₁₀₉, SART3₃₁₅) 産生クローンを樹立した。モノクローナル抗体を作製した。抗体の特異性及び生物学的活性については現在解析中である。

D. 考察

癌免疫の基礎研究成果を癌治療に応用するためには、臨床試験を含む探索的臨床研究、即ち TRANSRA

TINAL STUDYが不可欠である。そこで私たちは上述の研究補助金を受け探索的臨床研究を開始した。本年度は、新規の抗原ペプチドを多数同定するとともに、HLA-A24や-A2以外の症例へのペプチドワクチン開発を目指してA3スーパーファミリー(A3, A11, A31, A33)拘束性ペプチドを多数同定した。基礎研究にてA3スーパーファミリーに属するペプチド分子が多数同定されたことにより、従来の成果であるHLA-A24及び-A2拘束性ペプチドワクチンでは日本人の75%、また世界では60%前後の癌患者に限定されていたペプチドワクチンがほぼ100%の症例まで適応拡大できる可能性が示された。

(倫理面への配慮)

1) 本研究は「ヒトのクローンに関する研究等」に該当するおそれは全くないと判断される。2) in vitro にて癌特異的キラーT細胞を誘導することを目的として採血する場合は、研究協力医が直接患者に充分時間をとってその目的を説明し、理解と同意の得られた場合に限って15~30ml採血して研究に供している。

E. 結論

①HLA-A24及び-A2癌ワクチンペプチドを更に32種類同定し、全体で66種類にて臨床試験可能として臨床研究へ提供した。それらは主として腫瘍マーカー由来(HER2/neu, EGFR, PSA, PAP, PSMA, PSCN, CE A, PTHrp, EZH2)である。②HLA-A3スーパーファミリーに拘束されるペプチドを5種類同定した結果、ほぼ全例へのペプチドワクチンが可能となった(HLA多型性は-A24、-A2及び-A3ファミリーでほぼ100%カバー可能)。③HLA-B46、-B52、-B60拘束性遺伝子及びペプチドを同定すると共に、ペプチドに対するCD4陽性ヘルパーT細胞反応を解明した。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1-1. 論文発表 (英文査読誌掲載論文)

1. Kawamoto N, Yamada A, Ohkouchi S, Maeda T, Tanaka S, Hashimoto T, Saijo Y, Saijo S, Nukiwa T, Shichijo S, Aizawa H, Itoh K, IgG reactive to CTL-directed epitopes of self-antigens is enter lacking or unbalanced in atopic dermatitis patients. *Tissue Antigen*, 61(5): 352-361, 2003.

2. Shichijo S, Azuma K, Komatsu N, Kawamoto N, Takedatsu H, Shomura H, Sawamizu H, Maeda Y, Ito M and Itoh K. Identification of two novel tumor-associated antigens recognized by HLA-B46-restricted cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Mol. Med.*, 12(6): 895-902, 2003.

3. Azuma K, Shichijo S, Takedatsu H, Komatsu N, Sawamizu H and Itoh K. Heat shock cognate protein 70 encodes antigenic epitopes recognised by HLA-B4601-restricted cytotoxic T lymphocytes from cancer patients. *Br J Cancer*, 89(6): 1079-1085, 2003.

4. Ohkouchi S, Kawamoto N, Koga M, Sakanashi F, Shichijo S, Saijo Y, Nukiwa T, Itoh K and Yamada A. Identification of a CTL-directed epitope encoded by an intron of the putative tumor suppressor gene Testin of the common fragile site 7G region: a peptide vaccine candidate for HLA-B52+ and HLA-62+ cancer patients. *Eur J Immunol.*, 33(11): 2964-2973, 2003.

5. Mine T, Sato Y, Noguchi M, Sasatomi T, Gouhara R, Tsuda N, Tanaka S, Shomura H, Katagiri K, Rikimaru T, Shichijo S, Kamura T, Hashimoto T, Shirouzu K, Yamada A, Todo S, Itoh K and Yamana H. Humoral responses to peptides correlate with overall survival in advanced cancer patients vaccinated with peptides based on pre-existing peptide-specific cellular responses. *Clin Cancer Res.*, 10: 929-937, 2004.

6. Ishihara Y, Harada M, Azuma K, Tamura M, Shomura H, Fujii T, Itoh K and Shichijo S. HER2/neu-derived peptides recognized by both cellular and humoral immune systems in HLA-A2+ cancer patients. *Int. J. Oncology*, 24: 967-975, 2004.

7. Shomura H, Shichijo S, Matsueda S, Kawakami T, Sato Y, Todo S and Itoh K. Identification of epidermal growth factor receptor-derived peptides immunogenic for HLA-A2+ cancer patients. *Br. J. Cancer*, in press, 2004.

8. Takedatsu H, Shichijo S, Azuma K, Takedatsu H, Sata M and Itoh K. Detection of a set of peptide vaccine candidates for use in HLA-A31+ epithelial cancer patients. *Int. J. Oncology*, 24:337-347, 2004.

9. Takedatsu H, Shichijo S, Katagiri K, Sawamizu H, Sata M, Itoh K. Identification of peptide vaccine candidates sharing among HLA-A3+, -A11+, -A31+ and -A33+ cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 10: 1112-1120, 2004.

10. Sasada T, Takedatsu H, Azuma K, Koga M, Maeda Y, Shichijo S, Shomura H., Hirai T, Takabayashi A, Itoh K. IEX-1, a stress inducible

anti-apoptotic gene, encodes CTL epitopes capable of inducing HLA-A33-restricted and tumor-reactive CTLs in gastric cancer patients. Cancer Res., in press, 2004.

11. Azuma K, Shichijo S, Shomura H., Matsueda S, Fujii T, Itoh K, Identification of HER2/neu-derived peptides capable of inducing both cellular and humoral immune responses in HLA-A24 positive breast cancer patients. Breast Cancer Res. Treat., in press, 2004.

12. Koga M, Komatsu N, Kawamoto N, Shichijo S, Itoh K, Yamada A. Analysis of cellular localization of SART3 tumor antigen by a newly established monoclonal antibody: Heterotopic expression of SART3 on the surface of B-lineage leukemic cells. Oncol. Rep., 11: 785-789, 2004.

1-2. 論文発表 (和文査読誌掲載論文)
なし

1-3. 論文発表 (総説・プロシーディング・その他)
なし

1-4. 論文発表 (著書)
なし

2. 学会発表

2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)
なし

2-2. 国内学会発表(口頭・ポスター発表)

1. 七條茂樹、竹田津宏子、伊東恭悟: HLA-A3 supertype 癌患者に対する癌ワクチン候補ペプチドの同定. 第62回日本癌学会総会, 9/25-27/2003, 名古屋.

2. 竹田津宏子、原田守、峯孝志、由谷茂、七條茂樹、山田亮、岡村孝、山名秀明、佐田通夫、伊東恭悟: 血液悪性腫瘍における上皮癌関連抗原の発現と抗原ペプチドによるワクチン療法. 第62回日本癌学会総会, 9/25-27/2003, 名古屋.

3. 笹田哲朗、東公一、古賀真、前田好章、正村裕紀、七條茂樹、高林有道、伊東恭悟: 胃癌患者由来の細胞傷害性T細胞株の認識するHLA-A33拘束性癌抗原の同定. 第62回日本癌学会総会. 9/25-27/2003, 名古屋.

4. 東公一、七條茂樹、正村裕紀、藤井輝彦、伊東恭悟: HLA-A24乳癌患者における細胞性及び液性免疫により認識されるHER2/neu由来抗原ペプチドの同定.

第62回日本癌学会総会, 9/25-27/2003, 名古屋.

5. 田村真由美、正村裕紀、小松誠和、東公一、藤井輝彦、七條茂樹、伊東恭悟: がん患者血清中IgGによって認識されるHLA-A2拘束性HER2/neu抗原ペプチドによる癌特異的細胞傷害性T細胞の誘導. 第62回日本癌学会総会, 9/25-27/2003, 名古屋.

6. 小松誠和、七條茂樹、伊東恭悟: ペプチドワクチン療法における免疫応答の多検体モニタリング法. 62回日本癌学会総会, 9/25-27/2003, 名古屋.

7. Itoh K., Yamada A., Yamana H., Mine T., Shichijo S., Harada N., Tsuda N., Azuma K., Sato Y. and Todo S. PHASE I CLINICAL TRIAL OF INDIVIDUAL PEPTIDE VACCINATION FOR ADVANCED CANCER PATIENTS. The 34th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, Japan (2003.12.11-13)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

胃癌と大腸癌に対するペプチドワクチンの臨床研究に関する研究

分担研究者 藤堂 省 北海道大学医学部教授

研究要旨:HLA-A2またはA24陽性の再発、再燃胃癌・大腸癌に対するテラーメイドペプチドワクチンの第I相/第II相試験にて、これまでに胃癌17例及び大腸癌28例を経験した。投与部炎症反応が主体でありgradeIII以上の有害事象は皆無であった。免疫誘導能は細胞性及び液性免疫の両者において50%以上と高頻度に認められた。臨床効果は、再発・再燃スキルス胃癌12例では非スキルス胃癌に比して優位に生命予後延長が得られた。大腸癌では、26例中1PR、8SD、17PDであった。PD症例に対して5-FU系の抗癌剤を併用した場合はワクチン単独群に比して優位な生存期間延長が得られた。一方、スキルス胃癌患者を対象としてテラーメイドペプチドワクチンの前向き臨床試験を実施した。即ち、テラーメイドペプチドワクチンの高頻度に選択された4種類のペプチドを非テラーメイド型で投与して、その安全性、免疫反応及び臨床効果と投与前キラーT細胞との相関を解析した。その結果、非テラーメイドペプチドワクチンの安全性と癌特異的免疫誘導能が確認された。また、臨床効果は投与前血液中のペプチド特異キラーT細胞数と強い相関が認められた。以上よりテラーメイド型投与の優位性が立証された。

A. 研究目的

胃癌・大腸癌の再発例、stageIV(切除不能、切除後再燃例)の予後は惨憺たるもので、抗癌剤感受性を応用した化学療法や放射線療法の進歩に加え、最近のモノクローナル抗体、シグナル伝達に関わる薬剤などの進歩により生存率の延長が見られるが、そのほとんどの症例は2年以内に死亡する。その原因は、抗癌剤抵抗性の獲得や耐性、患者の全身状態の低下により必要量が投与できない等の理由である。また、それらの治療に対する無効例ではQOLを低下させる。従って、これらの癌に新しい方法論が必要である。今回、胃癌・大腸癌の再発、stageIVに対してペプチドワクチンの有効性を検討した。本年度は特に、テラーメイド型投与の前向き試験及びテラーメイドペプチドワクチンと抗癌剤併用試験を重点的に実施した。

B. 研究方法

テラーメイドペプチドワクチン第I相/第II相臨床試験を進行性胃癌及び大腸癌症例に実施した。また進行性スキルス胃癌を対象にした非テラーメイド型ペプチドワクチン第I相/第II相臨床試験として、HLA-A24陽性及びA2陽性の癌患者を対象として開発された30種類(A24用14種類、A2用16種類)の癌抗原由来ペプチドのうち、患者の特異免疫系(末梢血リンパ球中のT細胞)に高頻度に認識されることが先行する臨床試験にて確認されたペプチドを最大4種類投与した。安全性・特異的免疫誘導能、

及び臨床効果と投与前キラーT細胞との相関を解析した。

(倫理面への配慮)

1)本研究は「ヒトのクローンに関する研究等」に該当するおそれは無いと判断される。2)in vitroにて癌特異的キラーT細胞を誘導することを目的として採血する場合は、本研究分担者及び他の研究協力医が直接患者に十分時間をかけて、その目的を説明し、理解と同意が得られた場合に限って15~30ml採血して研究に使用している。3)第I相臨床試験についての配慮点:GMPグレードのペプチドを米国NCI外科における臨床試験の基準にのっとり米国MPS社へ依頼して作製し(Nature Med., 4: 321, 1998)無菌試験及びシークエンスを本研究室にて再確認した後、本学内での審査委員会での審査を経て臨床試験を実施している。4)臨床試験実施においては、本研究の分担者(医師)が専任の臨床研究看護師とともに被験者から文書での自由意志による十分な説明を受けた上での同意(インフォームド・コンセント)を得て実施している。さらに、担当医師や看護師を中心として被験者及びその家族の疑問に答え、不安に対応するためのカウンセリングを行う体制をとっている。

C. 研究結果

HLA-A2またはA24陽性の再発、再燃胃癌・大腸癌に対するテラーメイドペプチドワクチンの第I相/第II相試験の有害事象は、経験した45症例において、投与部炎症反応が主体でありgradeIII以上の有

害事象は皆無であった。免疫誘導能は細胞性及び液性免疫の両者において50%以上と高頻度に認められた。臨床効果は再発・再燃スキルス胃癌12例では非スキルス胃癌に比して優位に生命予後延長が得られた。大腸癌では、26例中1PR、8SD、17PDであった。PD症例に対して5-FU系の抗癌剤を併用した場合はワクチン単独群に比して優位な生存期間延長が得られた。一方、スキルス胃癌患者を対象としてテーラーメイドペプチドワクチンの前向き臨床試験を実施した。即ち、高頻度に選択された4種類のペプチドを非テーラーメイド型で投与して、その安全性、免疫反応及び臨床効果と投与前キラーT細胞との相関を解析した。その結果、非テーラーメイドペプチドワクチンの安全性と癌特異的免疫誘導能が確認されたが、臨床効果はテーラーメイド型に比して優位に劣っていた。

D. 考察

HLA-A24及びA2の高度進行胃癌・大腸癌を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン第I相試験は毒性を認めず終了し、本療法は安全に施行できると考えられた。臨床効果に関しては、単独でのPR症例は数例得られたものの、スキルス胃癌を除き、ワクチン単独療法での優位な臨床効果を得られず、医薬品化は困難と判断された。一方、ワクチン療法と5-FU系の抗癌剤を併用すると、ワクチン単独もしくは抗癌剤単独に比して優位な生命予後の延長を示唆する成績が得られた。従って、化学療法剤との併用による臨床効果の上乗せ効果を目的とした臨床試験が推奨される。

更に、平成15年度はテーラーメイドワクチン前向き試験として進行スキルス胃癌を対象に非テーラーメイド型ペプチドワクチン第I相/早期第II相臨床試験を実施し、当該ワクチンプロトコルの安全性を確認した。臨床効果については、テーラーメイド型投与よりはるかに劣るものであった。特筆すべき点は、投与前血液中のペプチド特異キラーT細胞数と強い相関が認められたことであり、テーラーメイド型投与の優位性が立証されたと判断される。臨床効果がきわめて悪い原因としては、1次免疫誘導による2次免疫抑制が示唆された。

E. 結論

HLA-A2またはA24陽性の再発、再燃胃癌・大腸癌に対するテーラーメイドペプチドワクチンの第I相/第II相試験の安全性を確認した。また、高い免疫誘導能(細胞性及び液性免疫)も確認した。臨床効果は再発・再燃スキルス胃癌では非スキルス胃癌に比して優位に生命予後延長が得られた。大腸癌では、26例中1PR、8SD、17PDであった。PD症例に対して5-FU系の抗癌剤を併用した場合はワクチン

単独群に比して優位な生存期間延長が得られた。一方、スキルス胃癌患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチンの前向き臨床試験の結果、臨床効果は投与前血液中のペプチド特異キラーT細胞数と強い相関が認められた。然るに臨床効果はテーラーメイド投与に比して優位に劣り、癌治療におけるテーラーメイド型投与の優位性が立証された。

F. 健康危険情報

今回の例に対しての副作用は局所の硬結・発赤が主なもので、他は軽度発熱等であった。grade III以上の有害事象はなく、ほとんどがgrade Iときわめて安全であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1-1. 論文発表(英文査読誌掲載論文)

1. Kishino S, Nomura A, Itoh S, Nakagawa T, Takekuma Y, Sugawara M, Furukawa H, Todo S, Miyazaki K. Age- and gender-related differences in carbohydrate concentrations of α -acid glycoprotein variants and the effects of glycoforms on their drug-binding capacities. *Eur J Clin Pharmacol.*, 58: 621-628, 2002.
2. Tomioka N, Kobayashi H, Kageyama H, Ohira M, Nakamura Y, Sasaki F, Todo S, Nakagawara A, Kaneko Y. Chromosomes That Show Partial Loss or Gain in Near-Diploid Tumors Coincide With Chromosomes That Show Whole Loss or Gain in Near-Triploid Tumors: Evidence Suggesting the Involvement of the Same Genes in the Tumorigenesis of High- and Low-Risk Neuroblastomas, *Genes, Chromosomes & Cancer*, 36: 139-150, 2003 Feb.
3. Takeda K, Jin MB, Fujita M, Fukai M, Sakurai T, Nakayama M, Taniguchi M, Suzuki T, Shimamura T, Furukawa H, Todo S. A novel inhibitor of Rho-associated protein kinase, Y-27632, ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury in rats. *Surgery*, 133(2): 197-206, 2003 Feb.
4. Nakamura Y, Yasunami Y, Satoh M, Hirakawa E, Katsuta H, Ono J, Kamada M, Todo S, Nakayama T, Taniguchi M, Ikeda S. Acceptance of islet allografts in the liver of mice by blockade of an inducible costimulator. *Transplantation*, 75(8): 1115-1118, 2003 April.
5. Yoshihara T, Naya M, Tsunamoto K, Hojo M,

- Hibi S, Morimoto A, Todo S, Imashuku S. A preparatory regimen of total body irradiation, busulphan and melphalan for allogeneic bone marrow transplantation in childhood high-risk leukemia and lymphoma. *Anticancer Res.*, 2003 Mar-Apr ;23 (2C): 1739-42.
6. Skinner JA, Kroon PO, Todo S, Scott G. A femoral component with proximal HA coating. An analysis of survival and fixation at up to ten years. *J Bone Joint Surg Br.*, 2003 Apr; 85(3): 366-70.
7. Kodama Y, Fujita N, Shimizu T, Endo H, Nambu T, Sato N, Todo S, Miyasaka K. Alveolar Echinococcosis: MR Findings in the liver. *Radiology*, 228(1): 172-177, 2003 July.
8. Jin MB, Todo S. The role of endothelin-1 in hepatic ischemia and reperfusion injury, *J Gastroenterology*, 37(9): 763-765, 2002 Sep.
9. Hata Y, Takahashi H, Todo S, Okazaki M, Asaishi K, Hirata K, Okushiba S, Kato H, Uchino J. Ten-Year Results of Randomized Trial on Adjuvant Chemo-Endocrine Therapy with Tamoxifen for Stage II Breast Cancer. *Breast Cancer*, 10(2): 134-139, 2003 April.
10. Toi H, Fujimura-Kamada K, Irie K, Takai Y, Todo S, Tanaka K. She4p/Dim1p Interacts with the Motor Domain of Unconventional Myosins in the Budding Yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Biology of the Cell*, 14: 2237-2249, 2003 June.
11. Nishihira J, Ishibashi T, Fukushima T, Sun B, Sato Y, Todo S. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Its Potential Role in Tumor Growth and Tumor-Associated Angiogenesis. *Tissue Remodeling*, 995: 171-182, 2003 May.
12. Nakagawa T, Takahashi M, Ozaki T, Watanabe K, Hayashi S, Hosoda M, Todo S, Nakagawara A.. Negative autoregulation of p73 and p53 by DeltaNp73 in regulating differentiation and survival of human neuroblastoma cells. *Cancer Lett.*, 2003 Jul 18; 197(1-2): 105-9.
13. Imashuku S, Morimoto A, Kuriyama K, Kano G, Hibi S, Todo S. Chronic myeloid leukemia in a patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: rapid response to imatinib mesylate (STI571). *Med Pediatr Oncol.*, 2003 Aug, 41(2): 159-60.
14. Imashuku S, Morimoto Y, Morimoto A, Yamamoto T, Hibi S, Todo S. Pineal dysfunction (low melatonin production) as a cause of sudden death in a long-term survivor of Langerhans cell histiocytosis? *Med Pediatr Oncol.*, 2003 Aug; 41(2): 151-3.
15. Todo S, Blunn GW, Harrison M, Freeman MA. The effect on wear of lift-off in total knee arthroplasty. *Biomed Mater Eng*, 2003; 13(3):231-4.
16. Kishino S, Takekuma Y, Sugawara M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S, Miyazaki K, Influence of continuous venovenous haemodiafiltration of the pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant recipients with small-for-size grafts. *Clinical Transplantation*, 17: 412-416, 2003 Nov.
17. Yamashita K, Masunaga T, Yanagida N, Takehara M, Hashimoto T, Kobayashi T, Echizenya H, Hua N, Fujita M, Murakami M, Furukawa H, Uede T, Todo S, Long-term acceptance of rat cardiac allografts on the basis of adenovirus mediated CD40lg plus CTLA4lg gene therapies. *Trasplantation*, 76(7): 1089-1096, 2003 Oct.
18. Sun B, Nishihira J, Suzuki M, Fukushima N, Ishibashi T, Kondo M, Sato Y, Todo S. Induction of macrophage migration inhibitory factor by lysophosphatidic acid: relevance to tumor growth and angiogenesis. *Int J Mol Med.*, 2003 Oct, 12(4): 633-41.
19. Takanashi M, Morimoto A, Yagi T, Kuriyama K, Kano G, Imamura T, Hibi S, Todo S, Imashuku S. Impact of glutathione S-transferase gene deletion on early relapse in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2003 Nov ; 88(11): 1238-44.
20. Osone S, Morimoto A, Tsutsui J, Kano G, Todo S, Sugimoto T. Systemic juvenile idiopathic arthritis mimics multicentric Castleman's disease. *Clin Rheumatol.*, 2003 Dec; 22(6): 484-6. Epub 2003 Nov 01.
21. Ishida H, Morimoto A, Yoshihara T, Kuroda H,

Mori K, Fujii N, Tamura S, Hibi S, Todo S, Maruya E, Imashuku S. Non-T-cell-depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation from a family donor based on fetomaternal microchimerism in pediatric hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol.*, 2004 Jan; 26(1): 68-71.

22. Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Itoh T, Todo S. Magnetic Resonance Imaging for Preoperative Evaluation of Breast Cancer: A Comparative Study with Mammography and Ultrasonography. *Journal of the American College of Surgeons*, 198(2): 190-197, 2004 Feb.

23. Mine T, Sato Y, Noguchi M, Sasatomi T, Gouhara R, Tsuda N, Tanaka S, Shomura H, Katagiri K, Rikimaru T, Shichijo S, Kamura T, Hashimoto T, Shirouzu K, Yamada A, Todo S, Itoh K, Yamana H. Humoral responses to peptides correlate with overall survival in advanced cancer patients vaccinated with peptides based on pre-existing, peptide-specific cellular responses. *Clin Cancer Res.*, 2004 Feb 1, 10(3): 929-37

1-2. 論文発表 (和文査読誌掲載論文)

1. 古川博之、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、藤堂省: 特集 肝静脈再建をめぐる諸問題 III. 肝静脈再建のテクニック 7. 死体全肝移植における肝静脈再建 *外科*65(1):62-67, 2003 Jan.

2. 古川博之、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、藤堂省: 特集—小腸移植 小腸移植の治療成績 (1) 欧米における現状 Outcome in intestinal transplantation. Current Status in western countries. *栄養 評価と治療*20(1):59-63, 2003 Feb.

3. 陳孟鳳、嶋村剛、谷口雅彦、鈴木友己、古川博之、藤堂省: 特集—小腸移植 小腸移植の展望 A prospect of the small bowel transplantation. *栄養 評価と治療*20(1):71-74, 2003 Feb.

4. 岸野吏志、越浪由加、菅原満、丸藤哲、古川博之、藤堂省、宮崎勝巳: 生体肝移植患者における持続血液濾過透析(CHDF)施行時のタクロリムスの血中動態 TDM研究20(1):24-29, 2003 March.

5. 田口和典、秦庸壮、高橋弘昌、河合朋昭、前田好章、伊藤東一、高橋将人、太田聡、伊藤智雄、安達武彦、藤堂省: スクリーニングマンモグラフィ併用乳癌検診にて発見された腫瘍非形成微細石灰化を呈する乳

癌の検討 *日本臨床外科学会雑誌*64(2):297-304, 2003 Feb.

6. 植木伸也、高橋弘昌、高橋将人、田口和典、伊藤智雄、藤堂省: Weekly Trastuzumab-Paclitaxel療法が著効を示した乳房温存手術後炎症性乳癌型皮膚再発の1例 *日本臨床外科学会雑誌*64(3):598-602, 2003 March.

7. 古川博之、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、服部優宏、神山俊哉、松下通明、藤堂省: 特集-肝癌に対する生体肝移植 適応基準 *移植*38(3): 165-172, 2003 June.

8. 陳孟鳳、嶋村剛、服部優宏、鈴木友己、谷口雅彦、中川隆公、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂省: 第2章 各論: 各種病態別アルブミン製剤の使い方の実際 成人生体肝移植 アルブミン臨床マニュアル—適正使用の実際— *メディカルレビュー社*pp169-174, 2003 August.

9. 神山俊哉、中川隆公、中西一彰、倉内宣明、蒲池浩文、松下通明、藤堂省: Stage III, IV-A高度進行肝細胞癌に対する肝切除後Low-Dose FP動注療法の成績 *癌と化学療法*30(11): 1618-1620, 2003 Oct.

10. 若山顕治、神山俊哉、松下通明、中川隆公、倉内宣明、蒲池浩文、緒方俊郎、菊池弘展、腰塚靖之、佐藤正法、藤堂省: 肝円蓋部に発生した肝細胞癌3例に対する胸腔鏡外マイクロウェーブ凝固術 *Journal of Microwave Surgery*21: 83-87, 2003 Dec.

11. 倉内宣明、松下通明、蒲池浩文、神山俊哉、中川隆公、中西一彰、川村秀樹、藤堂省: 胆管癌の外科的治療指針—肛門部胆管癌を中心に *外科*65(13): 1691-1698, 2003 Dec.

12. 川村秀樹、神山俊哉、倉内宣明、中川隆公、蒲池浩文、横山良司、工藤岳秋、下國達志、松下通明、藤堂省: ^{99m}Tc-GSAシンチグラフィを用いた肝障害度別換算ICGR₁₅による肝予備能の評価 *日本消化器外科学会雑誌*37(1):14-20, 2004 Jan.

13. 上徳ひろみ、腰塚靖之、片山知也、高橋将人、田口和典、高橋弘昌、藤堂省: 乳癌術後リハビリ開始時期がドレーン留置期間に及ぼす影響 *北海道外科雑誌*48(2): 45-48, 2003 Dec.

14. 岸野吏志、宮崎勝巳、嶋村剛、古川博之、藤堂省: 25. 生体部分肝移植患者におけるタクロリムスの体

内動態とその変動要因 薬理と治療31: s161-164, 2003 Dec.

15. 砂原正男、神山俊哉、佐藤直樹、倉内宣明、伊東東一、大久保尚、片山知也、松下通明、藤堂省: 下大静脈閉塞を伴った多包性肝エキノコックス症2切除例の検討 日本消化器外科学会雑誌37(2): 165-170, 2004 Feb.

16. 岸野吏志、馬淵朋美、武隈洋、菅原満、嶋村剛、古川博之、藤堂省、宮崎勝巳: 生体部分肝移植患者におけるLinezolid(Zyvox)の体内動態 TDM研究 21(1):21-25, 2004 Feb.

17. 神山俊哉、中川隆公、中西一彰、倉内宣明、蒲池浩文、嶋村剛、古川博之、松下通明、藤堂省: 特集 術前・術後のサーベイランスプログラムV.肝 1.肝細胞癌外科65(12):1470-1477, 2003 Nov.

1-3. 論文発表 (総説・プロシーディング・その他)

1. 嶋村剛、鈴木友己、陳孟鳳、谷口雅彦、古川博之、藤堂省: 大動物臓器移植実験マニュアル 3-3同所性全肝移植 イヌ(ビーグル犬) 日本医学館pp90-96, 2003 April.

2. 松下通明、蒲池浩文、中川隆公、溝部佳代、神山俊哉、倉内宣明、藤堂省: ケアにつなげる消化器外科の基礎知識～肝臓編 消化器外科 Nursing, 8(6): 546-559, 2003 June.

3. 嶋村剛、藤堂省: ウイルス肝炎の治療はどのように変わったか 劇症肝炎の治療 外科的治療 消化器病セミナー・91 へるす出版pp159-175, 2003.June.

4. 緒方俊郎、神山俊哉、松下通明、中川隆公、髭修平、藤堂省: 肝動脈塞栓術及び経皮経肝エタノール注入療法後に門脈腫瘍栓を伴う局所再発を来した肝細胞癌の3切除術 肝臓44(5)230-236, 2003 July.

5. 陳孟鳳、嶋村剛、服部優宏、鈴木友己、谷口雅彦、中山雅人、田原宗徳、橋本卓、中川隆公、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂省: 特集 肝臓移植の現況 北海道外科雑誌48(1):2-8, 2003 June.

6. 下國達志、高橋将人、田口和典、高橋弘昌、佐々木文章、藤堂省: 一卵性双生児に同時期に発症した甲状腺乳頭癌症例 日本臨床外科学会雑誌 64(6)1331-1336, 2003 June.

7. 陳孟鳳、嶋村剛、服部優宏、鈴木友己、谷口雅

彦、中川隆公、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂省: 第2章 各論: 各種病態別アルブミン製剤の使い方 の実際 成人生体肝移植 アルブミン臨床マニュアルー適正使用の実際ー メディカルレビュー社 pp169-174, 2003 August.

8. 加納沙理、中木村繁、高橋将人、田口和典、倉内宣明、高橋弘昌、佐々木文章、藤堂省: 急性膵炎を契機に発見された若年者原発性副甲状腺機能亢進症の1例 北海道外科雑誌48(1): 14-18, 2003 June.

9. 神山俊哉、倉内宣明、藤堂省: 11.肝疾患に対する腹腔鏡手術 内視鏡による新しい外科治療(北海道医報臨時増刊号)42-46, 2003 Sept..

10. 松下通明、蒲池浩文、大久保尚、松本秀一郎、森田恒彦、小林智、佐藤雄久、田中賢、下村政嗣、藤堂省: 特集 再生医学 tissue engineering による肝組織再構成 Surgery Frontier 10(3): 21-24, 2003 Sept.

11. 松下通明、嶋村剛、陳孟鳳、太田稔、服部優宏、谷口雅彦、鈴木友己、神山俊哉、古川博之、藤堂省: 劇症肝不全に対する肝移植におけるアフエリシスの役割 日本アフエリシス学会雑誌22(3):181-184, 2003 Oct.

12. 陳孟鳳、嶋村剛、服部優宏、鈴木友己、谷口雅彦、中川隆公、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂省: クリニカルパスによる外科医療の進歩 肝移植のクリニカルパス 臨床外科58(11)144-151, 2003 Oct.

13. 嶋村剛、古川博之、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、太田稔、萩原邦子、神山俊哉、松下通明、藤堂省: 肝癌治療における生体肝移植 今日の移植16(5): 466-472 2003 Sep.

14. 谷口雅彦、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、古川博之、藤堂省: 臓器移植とHLA 週間医学のあゆみ 207(8): 538-542, 2003 Nov.

15. 中西一彰、神山俊哉、中川隆公、蒲池浩文、倉内宣明、松下通明、藤堂省: 特集 消化器疾患に対するクリニカルパスの評価 11.肝臓外科 外科66(1): 60-65, 2004 Jan.

16. 岸野吏志、馬淵朋美、武隈洋、菅原満、嶋村剛、古川博之、藤堂省、宮崎勝巳: 生体部分肝移植患者におけるLinezolid(Zyvox)の体内動態 TDM研究 21(1):21-25, 2004 Feb.

17. 中西一彰、神山俊哉、中川隆公、蒲池浩文、倉内宣明、松下通明、藤堂省:特集 消化器疾患に対するクリニカルパスの評価 11.肝臓外科 外科66(1):60-65, 2004 Jan.

1-4. 論文発表 (著書)

1. 藤堂省、松下通明:15章 肝・胆・膵・脾・腹膜疾患 B 肝疾患 12肝腫瘍c 転移性肝癌 ダイナミックメディスン4 西村書店pp61-62, 2003 July.

2. 藤堂省、神山俊哉:15章 肝・胆・膵・脾・腹膜疾患 B 肝疾患 12肝腫瘍d 肝血管腫 ダイナミックメディスン4 西村書店pp63-64, 2003 July.

3. 藤堂省、古川博之:15章 肝・胆・膵・脾・腹膜疾患 B 肝疾患 20肝移植 ダイナミックメディスン4 西村書店pp96-98, 2003 July.

2. 学会発表

2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)

なし

2-2. 国内学会発表(口頭・ポスター発表)

1. 藤堂省:「乳房温存療法と放射線療法」(札幌医大 大村東生先生)、日本外科学会北海道地区生涯教育セミナー、2003.1.11、札幌市。

2. 藤堂省:「私の考える医療特区」～どのような規制緩和が必要なのか～、第6回九州地区テルモ病院経営シンポジウム、2003.1.25、福岡市。

3. 藤堂省:「わが国の移植医療を考える」、第30回日本集中治療医学会総会、2003.2.4、札幌市。

4. 藤堂省:「北海道における移植医療の現状」、第1回沖縄県臓器移植推進協議会、2003.2.8、沖縄市。

5. 藤堂省:「肝細胞癌と肝移植」、第12回愛媛肝臓外科研究会、2003.2.15、松山市。

6. 藤堂省:「本邦における臓器移植の現状と問題点」、第19回臨床フリーラジカル会議、2003.2.22、京都市。

7. 藤堂省:「我が国の移植医療の現状と問題点」、宮崎県医師会勤務医部会講演会、2003.3.1、宮崎市。

8. 藤堂省:「自己組織化とは何か? -ナノテクノロジーを支えるもの-」、科学技術振興事業団ジョイントフォーラム-医療に向けた自己組織化等の分子配

列制御による機能性材料・システムの創製研究領域ワークショップ、2003.3.3、苫小牧市。

9. 藤堂省:Session II-6「Aggressive Vascular Approaches to Complex Liver Problems」(Lahey Clinic Medical Center, USA, Roger L. Jenkins先生)、第7回手術手技フォーラム、2003.3.3、名古屋市。

10. 藤堂省:シンポジウム柱4-16再生医学と移植医療 臓器移植の最前線(名古屋大学大島教授と一緒に)第26回日本医学会総会学術講演会、2003.4.6、福岡市。

11. 藤堂省:イブニングセミナー招待講演3 (Univ.of Rochester Medical Center, USA, Dr. Ashok Jain先生)、第21回日本肝移植研究会、2003.4.10、長崎市。

12. 藤堂省:「我が国の移植医療の現状と対策」、北海道警察本部教養セミナー、2003.4.14、札幌市。

13. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、中村記念病院、2003.4.16、札幌市。

14. 藤堂省:パネルディスカッション1劇症肝炎に対する生体肝移植の問題点、第39回日本腹部救急医学会総会、2003.4.18、弘前市。

15. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、手稲溪仁会病院、2003.4.21、札幌市。

16. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、旭川赤十字病院、2003.5.13、旭川市。

17. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、市立札幌病院、2003.5.14、札幌市。

18. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、名寄市立総合病院、2003.5.15、名寄市。

19. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、日鋼記念病院、2003.5.16、室蘭市。

20. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、帯広厚生病院、2003.5.21、帯広市。

21. 藤堂省:「北海道ドナーアクションプログラムにおける病院意識調査の結果」(ドナーアクションの勉強会)、北見赤十字病院、2003.5.22、北見市。
22. 藤堂省:第7回北海道移植フォーラム、2003.5.24、札幌市。
23. 藤堂省:特別講演13 肝移植(順天堂大学川崎誠治先生)、第103回日本外科学会定期学術集会、2003.6.6、札幌市。
24. 藤堂省:臨床研究セミナー(東京大学の高本眞一先生と一緒に)、共催 第103回日本外科学会定期学術集会、国立循環器病センター、藤沢薬品工業、2003.6.6、札幌市。
25. 藤堂省:「我が国の移植医療の課題と展望」、第24回心臓核医学研究会、2003.6.7、札幌市。
26. 藤堂省:「わが国の移植医療の現状と問題点」、第26回日本プライマリ・ケア学会、2003.6.21、札幌市。
27. 藤堂省:「肝癌と肝移植」、第4回手術侵襲セミナー、2003.6.27、富山市。
28. 藤堂省:「北海道のドナーアクションプログラム」、荒木恒敏先生教授就任祝賀会、2003.7.5、名古屋市。
29. 藤堂省:「生命の贈り物ー北海道の移植医療の現況を考えるー」、北海道保健看護専門学校、2003.7.16、札幌市。
30. 藤堂省:パネルディスカッション13 成人生体肝移植の諸問題(東京大学の幕内教授と一緒に)、第58回日本消化器外科学会総会、2003.7.18、東京都。
31. Todo S: Special lecture II, “Current problems in Organ Transplantation”, The Second International Symposium on Redox Life Science, Niseko, Hokkaido, 2003.8.21
32. 藤堂省:市民公開講座 道新シンポジウム「生命の贈り物ー北海道の移植医療を考えるー」、2003.9.5、札幌市。
33. 藤堂省:「生命の贈り物ー北海道の移植医療推進に向けてー」、中外学術講演会ー腎不全治療の現況と課題ー、2003.9.7、札幌市。
34. Todo S: VIII International Small Bowel Transplant Symposium, Miami, USA, 2003.9.11-12.
35. Todo S: Symposium 3 “HCC and LTx”, Second JSH Single Topic Conference: Progress and Future Perspective in Adult Living Donor Liver Transplantation, Shiga, Japan, 2003.10.14.
36. 藤堂省:「1 癌治療と臓器移植ー特に肝癌について」、第41回日本癌治療学会総会、2003.10.22、札幌市。
37. 藤堂省:肝移植-3、第39回日本移植学会総会、2003.10.27、大阪市。
38. 藤堂省:第2部Prograf History プログラフ肝移植発売10周年記念フォーラム、2003.12.13、東京都。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし