

再燃前立腺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 野口 正典 久留米大学医学部助教授

研究要旨:再燃前立腺癌患者を対象として開発された66種類のペプチドを用いてテラーメイド癌ペプチドワクチンの第I相/第II相臨床試験を実施し、その安全性、ペプチド特異的誘導能及び臨床効果を解析した。さらに平成15年度は当該療法のQOLへの影響を検討する早期第II相臨床試験を開始した。また、低用量エストラムスチン併用療法の臨床的有用性の検討も併せて開始した。その結果、ペプチドワクチン単独ではPRやSD症例を認めるものの、全体的には増悪までの期間は2ヶ月であり、単独療法の限界が確認された。しかしながら、低用量エストラムスチンと併用した15例(全てエストラムスチン不応答例)においては全例で抗腫瘍効果があり、PR7例に達し、生存期間(中央値)も24ヶ月に達し、医薬品承認レベルに達し、HLA-A24症例においては現在治験申請中である。

A. 研究目的

再燃前立腺癌は本邦においても急速に増加している。しかし、有効な治療法がなく、国民の最も関心の高い疾患の一つである。本研究は再燃前立腺癌患者を対象に、HLA-A24及びA2癌ペプチドワクチン第I相/早期第II相臨床試験を実施して、その安全性、ペプチド特異的誘導能及び臨床効果を解析する。本年度は臨床効果の向上を目的に新規ペプチドでの試験及びエストラムスチンとの併用効果を重点的に解析した。

B. 研究方法

再燃前立腺癌患者を対象として開発された新規ペプチドを追加して66種類(A24用32種類、A2用34種類)の癌ペプチドワクチンのうち、患者特異免疫系(末梢血リンパ球中のT細胞もしくは血中IgG抗体)に認識されることが臨床試験前に確認されたペプチドを投与する。ペプチド療法後に病勢の進行した症例には低用量エストラムスチンとの併用療法を行う。これは、これまでに行ってきた第I相臨床試験での再燃前立腺癌に対する癌ペプチドワクチン療法患者のうち無効症例に対して低用量エストラムスチン併用療法を試みたところ非常に高い頻度に有効例を認め(14例中8例、57%)、これまでそれぞれの単独療法で得られた20~30%の有効率に比較して約2倍の有効率であった。そのため早急に本併用療法による臨床効果について検討する必要があると判断された。

(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、本研究分担者ら及び他の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。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ののっとり米国MPS社へ依頼して作成し(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する。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、常時実施する。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常時行う体制を可及的にひいている。

C. 研究結果

ホルモン不応答性前立腺癌へのペプチドワクチン単独療法の副作用は局所反応が主体であり、安全性が確認された。また、低用量エストラムスチンとの併用療法においてもgradeIIIとgradeIVの有害事象が34例中4例及び1例のみであった。いずれもワクチン投与部変更やエストラムスチンの一時中断で改善した。免疫反応としてはCTL反応を60%に抗体反応を90%に認めた。臨床効果としてはワクチン単独ではPR 3例のみで、全体的には増悪までの期間は2ヶ月であり、単独療法の限界が確認された。しかしながら、低用量エストラムスチンと併用した15例(全てエストラムスチン不応答例)においては全例で抗腫瘍効果がありPR7例に達し、生存期間(中央値)も24ヶ月に達し、医薬品承認レベルに達し、現在併用療法の治験申請中である。

D. 考察

ホルモン不応答性再燃前立腺癌症例に対するテラーメイド癌ペプチドワクチン単独療法及び増悪後の低用量エストラムスチン併用療法を終了した。その結果、安全性及び高い免疫誘導能が確認された。臨床効果では、特に併用療法症例の全例において抗腫瘍効果が得られ、既存の各種治療法に比して優位な生命予後の延長が認められた。ワクチンやエストラムスチン単独ではいずれも有効性の得られない症例において、両者の併用が高い有効性が得られた事の作用機序は不明である。可能性としては、癌細胞の多様性からくる頑健性(ロバストネス)に対して併用療法が有効である事が示唆される。即ち、末期の再燃前立腺癌には抗アンドロゲン剤非依存性癌細胞、エストロゲン剤非依存性癌細胞、ムスチン抵抗性癌細胞、ペプチドワクチン抵抗性(HLA抗原喪失)癌細胞の混在が考えられる。それらは遺伝子変化により発現するが、すべての遺伝子変化が同一癌細胞に発現される頻度は比較的低率であり、したがって複合的治療法が単剤療法より有効である。今後検討を継続する必要があると考えられる。

E. 結論

再燃前立腺癌患者を対象として開発された66種類のペプチドを用いてテラーメイド癌ペプチドワクチンの第I相/第II相臨床試験を実施し、その安全性、ペプチド特異的誘導能及び臨床効果を解析した。また、低用量エストラムスチン併用療法の臨床的有用性の検討も併せて開始した。その結果、ペプチドワクチン単独ではPRやSD症例を認めるものの、全体的には増悪までの期間は2ヶ月であり、単独療法の限界が確認された。しかしながら、低用量エストラムスチンと併用した15例(全てエストラムスチン不応答例)においては全例で抗腫瘍効果がありPR7例に達し、生存期間(中央値)も24ヶ月に到達した。

F. 健康危険情報

再燃前立腺癌症例を対象としたペプチドワクチン臨床試験においては、第I相臨床試験から現在の早期第II相臨床試験を通じて重篤な有害事象・薬物反応を認めていない。これまでに観察された有害事象はペプチドワクチン投与部の一過性の発赤、腫脹(grade I-II)を全例に認めた。その他としてgrade II以下の血尿(5例)、骨痛(14例)、発熱(3例)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. Noguchi M, Yahara J, Noda S: Serum levels of

bone turnover markers parallel the results of bone scintigraphy in monitoring bone activity of prostate cancer. *Urology* 61: 993-998, 2003.

2. Harada M, Kobayashi K, Matsueda S, Nakagawa M, Noguchi M and Itoh K: Prostate-specific antigen-derived epitopes capable of inducing cellular and humoral responses in HLA-A24⁺ prostate cancer patients. *Prostate* 57: 152-159, 2003.

3. Noguchi M, Kobayashi K, Suetsugu N, Tomiyasu K, Suekane S, Yamada A, Itoh K and Noda S: Induction Of Cellular And Humoral Immune Responses To Tumor Cells And Peptides In HLA-A24 Positive Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients By Peptide Vaccination. *Prostate* 57: 80-92, 2003.

4. Yahara J, Noguchi M and Noda S.: Quantitative evaluation of bone metastases in prostatic cancer patients during systemic treatment. *BJU Int.*, 92: 379-384, 2003.

5. Noguchi M, Stamey T A and McNeal J E.: Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol.*, 170: 459-463, 2003.

6. Kobayashi K, Noguchi M, Itoh K and Harada M: Identification of a prostate-specific membrane antigen-derived peptide capable of eliciting both cellular and humoral immune responses in HLA-A24⁺ prostate cancer patients. *Cancer Sci.*, 94: 622-627, 2003.

7. Tanaka S, Harada M, Mine T, Noguchi M, Gohara R, Azuma K, Yamada A, Morinaga A, Nishikori M, Katagiri K, , Itoh K, Yamana H and Hashimoto T.: Peptide vaccination for patients with melanoma and other types of cancers based on pre-existing peptide-specific cytotoxic T lymphocyte precursors in periphery. *J Immunother* 26:357-366, 2003.

8. Noguchi M, Yahara J, Motomori T and Noda S.: Transurethral Vaporization For Giant Prostatic Hyperplasia: A Case Report. *Kurume Medical Journal*, 50: 151-153, 2003.

9. Noguchi M, Noda S, Yoshida M, Ueda S, Shiraishi T, Itoh K and the Kurume-Kumamoto Estracyt Study Group. Chemohormonal Therapy As Primary Treatment For Metastatic Prostate Cancer: A Randomized Study Of Estramustine Phosphate Plus

LHRH Agonist Versus Flutamide Plus LHRH Agonist. Int. J. Urol., 11: 103-109, 2004.

10. Noguchi M, Itoh K, Suekane S, Yao A, Suetsugu N, Kaagiri K, Yamada A, Yamana H, and Noda S. Phase I trial of patient-oriented vaccination in HLA-A2 positive patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. Cancer Sci., 95: 77-84, 2004.

11. Matsueda S, Kobayashi K, Nonaka Y, Noguchi M, Itoh K, and Harada M: Identification of new prostate stem cell antigen-derived peptides immunogenic in HLA-A2+ patients with hormone-refractory prostate cancer. Cancer Immunol Immun., 2003 Nov 21.

12. Noguchi M, Itoh K, Suekane S, Morinaga A, Sukehiro A, Suetsugu N, Katagiri K, Yamada A, Noda S. Immunological Monitoring during Combination of Patient-Oriented Peptide Vaccination and Estramustine Phosphate in Patients with Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. Prostate. (in press).

13. Mine T, Sato Y, Noguchi M, Sasatomi T, Gouhara R, Tsuda N, Tanaka S, Shomura H, Katagiri K, Rikimaru T, Shichizo 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.

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. 野口正典, 野田進士: 術後尿失禁防止ならびに早期尿道留置カテーテル抜去可能な前立腺全摘術への工夫: 恥骨前立腺靭帯前方付着温存つり上げ法. 西日泌尿 65: 318-323, 2003.

2. 野口正典, 野田進士, 他: 福岡県筑後市健康フェアにおける前立腺集団検診. 西日泌尿 65: 596-600, 2003.

3. 末金茂高, 野口正典, 伊東恭悟: 免疫療法. ANTIBIOTICS & CHEMOTHERAPY 19, S-1: 42-47, 2003.

4. 野口正典, 野田進士: 前立腺癌検診の意義-他科領域のために. 臨床と研究 80: 1124-1126, 2003.

5. Harada M, Noguchi M, Itoh K: Target molecules in specific immunotherapy against prostate cancer. Int J Clin Oncol 8: 193-199, 2003.

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)

1. Noguchi M, Stamey TA, McNeal, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of significance of secondary cancers. American Urological Association the 98th Annual Meeting. Chicago, U.S.A. April 25 - May 1, 2003.

2. Noguchi M, Shimada A, Ogata H, Noda S. Urodynamic findings after radical retropubic prostatectomy using suspension technique for rapid recovery of continence. International Continence Society 33rd Annual Meeting, Florence, Italy. 5th - 9th October 2003.

3. Noguchi M, Kobayashi K, Suetsugu N, Tomiyasu K, Suekane S, Yamada A, Itoh K, Noda S. Induction Of Cellular And Humoral Immune Responses To Tumor Cells And Peptides In HLA-A24 Positive Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients By Peptide Vaccination. 8th World Congress on Advances in Oncology and 6th International Symposium on Molecular Medicine, Crete, Greece. 16-18 October, 2003.

4. Noguchi M, Shimada A, Yahara J, Suekane S, Noda S. Early catheter removal 3 days after radical retropubic prostatectomy. The 19th Congress of the European Association of Urology. Vienna, Austria. March 24-27, 2004.

5. Noguchi M, Itoh K, Yao A, Mine T, Yamada A, Obata Y, Furuta M, Suekane S, Matsuoka K. Immunological evaluation of individualized peptide vaccination with low dose of estramustine for HLA-A24⁺ HRPC patients. The 19th Congress of the European Association of Urology. Vienna, Austria. March 24-27, 2004.

2-2. 国内学会発表(口頭・ポスター発表)

1. 峯 孝志, 佐藤祐二, 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. 09. 25-27, 名古屋)

2. 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、正村裕樹、佐藤祐二、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坑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. 09. 25-27, 名古屋)

3. 野口正典、野田進士:前立腺全摘術後の超早期尿失禁回復ならびに早期尿道留置カテーテル抜去-恥骨前立腺靱帯温存法. 第91回日本泌尿器科学会総会(2003. 04. 02-05, 徳島)

4. 野口正典、末金茂高、八尾昭久、片桐和子、古田雅俊、錦織みさ、尾畑やよい、山田 亮、伊東恭悟:ホルモン不応性再燃前立腺癌に対する癌ペプチドワクチン療法:第Ⅰ相/早期第Ⅱ相臨床試験. 第41回日本癌治療学会総会(2003. 10. 22-24, 札幌)

5. 野口正典、島田明彦、矢原淳郎、末金茂高:術後尿失禁防止ならびに術後早期カテーテル抜去可能な前立腺全摘術の検討. 第41回日本癌治療学会総会(2003. 10. 22-24, 札幌)

6. 末金茂高、野口正典:長期術前内分泌療法を施行したT3前立腺癌の病理組織学的結果ならびに術後PSA再発の検討. 第41回日本癌治療学会総会(2003. 10. 22-24, 札幌)

7. 野口正典、野田進士、松岡 啓:根治的前立腺全摘術後のQOL:術式によるQOLへの影響. 第55回日本泌尿器科学会西日本総会(シンポジウム)(2003. 11. 13-15, 出雲)

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

高度進行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 山名 秀明 久留米大学医学部教授

研究要旨:HLA-A24及びA2陽性の高度進行肺癌並びに大腸癌患者を対象として、新規ペプチド32種類を追加し、それぞれ32種と34種のペプチドを用いてのテラーメイドペプチドワクチン第Ⅰ相/早期第Ⅱ相試験を実施した。即ち、予め末梢血中に存在するペプチド反応性キラーT細胞前駆体をin vitro試験で検出し、高反応性ペプチドから最大4種を選択投与する第Ⅰ相試験を実施した。有害事象は、いずれもgradeⅠ～Ⅱであった。免疫反応性においてもCTL前駆体増強反が約半数に、ペプチド特異的IgG抗体発現を70%に認められた。ペプチドワクチン単独による著明な腫瘍縮小効果はなかったが、肺癌・大腸癌とも1年及び2年生存率が高率であった。とりわけ、ペプチドワクチンと5-FU系の抗癌剤との併用療法において単独群に比して優位な生命予後の延長が認められた。平成16年度は併用療法の第Ⅰ相/早期第Ⅱ相試験を実施予定である。

A. 研究目的

HLA拘束性癌特異的キラーT細胞(CTL)株を作製し、それを認識する癌拒絶抗原遺伝子とペプチドを同定し、上皮性癌治療用のペプチドワクチン及びペプチド抗体を開発する。また、それらを用いての肺癌・大腸癌を対象とするペプチドワクチン開発の臨床試験を実施する。

B. 研究方法

高度進行・再発肺癌並びに大腸癌を主な対象としてHLA-A24結合性ペプチド32種、及びHLA-A2結合性ペプチド34種を用いて第Ⅰ相/早期第Ⅱ相試験を実施した。投与ペプチドの選択は、予め患者末梢血単核球を採取し、in vitroで各ペプチドにより刺激してキラーT前駆体の反応性をIFN- γ 産生能で判定し、高反応性ペプチドから最大4種までを選出した。投与ペプチド量は先の臨床試験成績から3.0mg/bodyに統一し、incomplete Freund's adjuvantと混合してemulsion化し、2週間隔で皮下投与した。Primary endpointは、安全性評価であり、NCI-CTCにより人体毒性について検討した。Secondary endpointとしては、免疫反応性について評価した。また、次期第Ⅱ相試験への移行を考慮し、臨床効果についても併せて検討した。

(倫理面への配慮)

当試験を実施するにあたり、臨床試験実施計画書並びに患者説明文書を作成し、これを当大学の倫理委員会に提出して審査を受け、承諾を得た後に臨床試験を開始した。

C. 研究結果

高度進行・再発肺癌並びに大腸癌患者に対し、テ-

ラーメイド癌ペプチドワクチン療法の第Ⅰ相/早期第Ⅱ相臨床試験を実施した。その結果、個々の患者において投与されるペプチドに相違を認めた。また、ペプチド投与による有害事象の出現は多岐に亘ったものの、いずれもgradeⅡまでと軽微であり、特別重篤な毒性の出現は認めておらず、これらペプチドを人体にワクチンとして投与する上での安全性は確認された。一方、ペプチドの反応性をみると、ペプチドの中には全く反応を示さないものや、ある種の癌では多数例で陽性反応を示すものが認められた。またペプチド投与による免疫反応性の増強も高頻度に認め、さらには投与ペプチド特異的なIgG抗体の出現を確認した。一方、臨床効果についてみると、これらの高度進行癌ではペプチド投与のみで明らかな腫瘍縮小効果は得ることができなかった。しかし、肺癌や大腸癌では高度進行癌の状態にもかかわらずそれぞれ1年および2年以上生存可能と思われる症例が比較的多く存在しており、ある程度の腫瘍増殖抑制効果は発揮しているものと考えられた。更にペプチドワクチン単独投与により、増悪した症例に対して5-FU系の抗癌剤を併用した症例においては、単独群に比して優位な生命予後の延長が認められた。

D. 考察

高度進行・再発肺癌並びに大腸癌患者に対し、テラーメイド癌ペプチドワクチン療法は北海道大学と当大学の第Ⅰ相/早期第Ⅱ相臨床試験の結果より、ペプチド投与による有害事象の出現は多岐に亘ったもののいずれもgradeⅡまでと軽微であり、特別重篤な毒性の出現は認めておらず、ワクチンとして投与する上での安全性は確認されたと判断される。一方、ペプチドの反応性をみると、ペプチド投与による免疫反応性の増強も高頻度に認め、さらには投与ペプチド特異的なIgG抗

体の出現を確認した。しかしながら、臨床効果についてみると、これらの高度進行癌ではペプチド投与のみで明らかな腫瘍縮小効果は得ることができなかった。これらの結果、高度進行肺癌・大腸癌への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。一方、5-FU系抗癌剤との併用療法による相乗・相加効果がこれまでの臨床試験の結果より示唆される。最終年度は、併用効果の臨床試験を開始する予定である。

E. 結論

新規ペプチドを追加しての各種標準治療に無効な高度進行・再発肺癌並びに大腸癌を対象として、テラーメイドペプチドワクチンの第I相/早期第II相臨床試験を実施した。その結果、ペプチドを薬剤として用いるための安全性は確認され、ワクチン投与による免疫反応性の増強も確認された。さらに、投与ペプチドに特異的なIgG抗体の発現も認められた。臨床効果は軽微であった。しかし、抗癌剤との併用による臨床効果が期待された。

F. 健康危険情報

特別重篤な障害(NCI-CTCでgrade III以上もしくは予測していない有害事象)は認めていない。

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. Fujii T., Nakagawa S., Hanzawa M., Sueyoshi S., Fujita H., Shirouzu K., Yamana H.: Immunohistochemical study of cell cycle-related factors, oncogene expression, and cell proliferation in adenocarcinoma developed in Barrett's esophagus. *Oncol. Reports*, 10(2): 427-431, 2003.
2. Fujita H., Sueyoshi S., Tanaka T., Fujii T., Toh U., Mine T., Sasahara H., Sudo T., Matono S., Yamana H., Shirouzu K.: Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: Comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy. *World J. Surg.*, 27(5): 571-579, 2003.
3. Ogata Y., Fujita H., Yamana H., Sueyoshi S., Shirouzu K.: Expression of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in node-positive squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: Long-term follow-up study. *World J. Surg.*, 27(5): 584-589, 2003.
4. Heroor A., Fujita H., Sueyoshi S., Tanaka T., Toh U., Mine T., Sasahara H., Sudo T., Matono S., Yamana

H., Shirouzu K.: Adjuvant chemotherapy after radical resection of squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: who benefits? A retrospective study. *Dig Surg.*, 20(3): 229-235, 2003.

5. Sudo T., Sueyoshi S., Fujita H., Yamana H., Shirouzu K.: Esophageal perforation caused by a press though pack. *Dis Esophagus* 16(2): 169-172, 2003.
6. Mine T., Gouhara R., Hida N., Imai N., Azumi K., Rikimaru T., Katagiri K., Nishikori M., Sukehiro A., Nakagawa M., Yamada A., Aizawa H., Shirouzu K., Itoh K., Yamana H.: Immunological evaluation of CTL precursor-oriented vaccines for advanced lung cancer patients. *Cancer Sci.*, 94(6): 548-556, 2003.
7. Tanaka S., Harada M., Mine T., Noguchi M., Gohara R., Azuma K., Tamura M., Yamada A., Morinaga A., Nishikori M., Katagiri K., Itoh K., Yamana H., Hashimoto T.: Peptide vaccination for patients with melanoma and other types of cancer based on pre-existing peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors in the periphery. *J. Immunother*, 26(4): 357-366, 2003.
8. Sato Y., Shomura H., Maeda Y., Mine T., Une Y., Akasaka Y., Kondo M., Takahashi S., Shinohara T., Katagiri K., Sato M., Okada S., Matsui K., Yamada A., Yamana H., Itoh K., Todo S.: Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide. *Cancer Sci.*, 94(9): 802-808, 2003.
9. Matono S., Tanaka T., Sueyoshi S., Yamana H., Fujita H., Shirouzu K.: Bystander effect in suicide gene therapy is directly proportional to the degree of gap junctional intracellular communication in esophageal cancer. *Int. J. Oncol.*, 23(5): 1309-1315, 2003.
10. Nakagawa S., Fujii T., Yokoyama G., Kazanietz MG., Yamana H., Shirouzu K.: Cell growth inhibition by all-trans retinoic acid in SKBR-3 breast cancer cells: involvement of protein kinase C α and extracellular signal-regulated kinase motogen-activated protein kinase. *Mol. Carcinog.*, 38(3): 106-116, 2003.
11. Ando N., Iizuka T., Ide H., Ishida K., Shinoda M., Nishimaki T., Takiyama W., Watanabe H., Isono K., Aoyama N., Makuuchi H., Tanaka O., Yamana H., Ikeuchi S., Kabuto T., Nagai K., Shimada Y., Kinjo Y., Fukuda H.: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of

the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. J. Clin. Oncol., 21(24): 4592-4596, 2003.

12. Kubota M., Sueyoshi S., Fujita H., Fujii T., Yamana H., Shirouzu K.: Spontaneous regression in small cell esophageal carcinoma. Jpn. J. Thoracic Cardiovasc Surg, 51(12): 660-664, 2003.

1-2. 論文発表 (和文査読誌掲載論文)

1. 的野 吾、藤田博正、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、森 直樹、李 美慧、山名秀明、白水和雄、立石秀夫、豊永 純、中島 格: 食道癌と紛らわしい食道疾患. 臨床外科, 58(9): 1199-1204, 2003.

1-3. 論文発表 (総説・プロシーディング・その他)

1. 藤田博正、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水和雄、鈴木 弦、早瀬尚文: 食道癌のChemoradiotherapy. 癌と化学療法30(7): 937-943, 2003.

2. 山名秀明: 食道癌の集学的治療. 外科 65(9): 1076-1080, 2003.

3. 唐 宇飛、山名秀明、木戸浩一郎、峯 孝志、藤井輝彦、堀内彦之、笹富輝男、石橋生哉、藤田博正、白水和雄: 癌局所療法としての細胞免疫療法による癌患者免疫状態への影響とその臨床効果. 癌と化学療法30(11): 1566-1570, 2003.

4. 峯 孝志、伊東恭悟、山名秀明: 腫瘍ワクチン療法: テーラーメイド型ペプチドワクチン創薬への展開. Surgery Frontier 10(4): 380-384, 2003.

5. 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: 再発食道癌に対するDocetaxel, 5-FU, CDDPを用いた化学療法 - Pilot Studyとして-. 癌と化学療法30(12): 1955-1958, 2003.

1-4. 論文発表 (著書)

1. 山名秀明、伊東恭悟: 2. 癌ワクチン. 臨床腫瘍学 3版、日本臨床腫瘍学会編、癌と化学療法社, pp326-336, 東京, 2003(11月).

2. 学会発表

2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)

1. Kato H., Udagawa H., Togo A., Ando N., Tanaka O., Shinoda M., Aogi K., Yamana H., Shimizu H., Fukuda H. A phase II trial of chemo-radiotherapy in patients with Stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group

Study(JCOG9708)39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology(ASCO) General Poster Session. (2003.5.31-6.3)

2-2. 国内学会発表(口頭・ポスター発表)

1. 末吉 晋、藤田博正、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、主藤朝也、唐 宇飛、山名秀明、白水和雄: 食道癌に対する総合的治療戦略-内視鏡的治療から再発利用まで. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

2. 唐 宇飛、木戸浩一郎、白水和雄、山名秀明: 進行癌患者培養自己活性化リンパ球中のCD4+CD25+T細胞deletionによる免疫抑制解除の試み. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

3. 笹富輝男、宮城佳昭、鳥越昇二郎、佐藤裕一郎、福光賞真、岸本幸也、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: 術後再発大腸癌に対する免疫化学療法. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

4. 佐藤裕二、前田好章、正村裕紀、高橋周作、山名秀明、伊東恭悟、藤堂 省: 高度進行スキルス胃癌に対するPeptide Vaccine療法は有効である. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

5. 田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、藤田博正、白水和雄: 再発食道癌に対するDocetaxel/CDDP/5-FUを用いた化学療法. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

6. 峯 孝志、山名秀明、高森信三、末吉 晋、白水和雄、伊東恭悟: 高度進行肺癌に対するCTL precursor-orientedペプチドワクチン療法第I相臨床試験の解析. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

7. 藤井輝彦、唐 宇飛、横山吾郎、三島麻衣、小池健太、弥永 浩、木戸浩一郎、白水和雄、山名秀明: 難治性再発乳癌に対するハーセプチンと自己活性化リンパ球の併用による免疫療法. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

8. 横山吾郎、藤井輝彦、弥永 浩、小池健太、三島麻衣、唐 宇飛、矢原敏郎、白水和雄、山名秀明: 乳癌培養細胞株SKBR-3におけるprotein kinase C(PKC)δと細胞周期に関する基礎的検討. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

9. 笹原弘子、末吉 晋、田中寿明、主藤朝也、的野 吾、唐 宇飛、峯 孝志、山名秀明、藤田博正、白水和雄: 食道癌切除術後の再発形式の検討-特に骨転

移の増加について一. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

10. 小池健太、藤井輝彦、横山吾郎、三島麻衣、弥永浩、矢原敏郎、唐宇飛、白水雄、山名秀明: 甲状腺乳頭癌細胞株NPAにおける細胞内シグナル伝達機構と細胞周期に関する基礎的検討. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

11. 的野吾、末吉晋、田中寿明、笹原弘子、唐宇飛、峯孝志、主藤朝也、山名秀明、藤田博正、白水雄: 食道癌術後他癌死の検討. 第103回日本外科学会学術集会(2003.6.17-19, 札幌)

12. 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)

13. 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)

14. 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)

15. 田中寿明、末吉晋、笹原弘子、的野吾、山名秀明、白水雄、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)

16. 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プラチン+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)

17. 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)

18. 榎原正樹、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)

19. 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)

20. 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)

21. 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)

22. 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)

23. 唐宇飛、白水雄、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)

24. 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)

25. 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)

26. 田中寿明、藤田博正、末吉晋、笹原弘子、的野吾、山名秀明、白水雄: 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)

27. 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)

28. 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)
29. 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)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. 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 裕樹、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)
37. 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グブラチン+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)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. 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)
45. 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)
46. 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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

英文査読誌（18編抜粋）

1. Yamada A, Kawano K, Koga M, Takamori S, Nakagawa M and Itoh K.
Gene and peptide analyses of newly defined lung cancer rejection antigens recognized by HLA-A2402-restricted tumor-specific cytotoxic T lymphocytes.
Cancer Research, 63(11): 2829-2835, 2003.
2. Noguchi M, Kobayashi K, Suetsugu N, Tomiyasu K, Suekane S, Yamada A, Itoh K and Noda S.
Induction Of Cellular And Humoral Immune Responses To Tumor Cells And Peptides In HLA-A24 Positive Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients By Peptide Vaccination.
Prostate, 57(1): 80-92, 2003.
3. Harada M, Kobayashi K, Matsueda S, Nakagawa M, Noguchi M and Itoh K.
Prostate-specific antigen-derived epitopes capable of inducing cellular and humoral responses in HLA-A24+ prostate cancer patients.
Prostate, 57(2): 152-159, 2003.
4. Tanaka S, Harada M, Mine T, Noguchi M, Gohara R, Azuma K, Tamura M, Yamada A, Morinaga A, Nishikori M, Katagiri K, Itoh K, Yamana H and Hashimoto T.
Peptide vaccination for patients with melanoma and other types of cancer based on pre-existing peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors in the periphery.
Journal of Immunotherapy, 26(4): 357-366, 2003.
5. Mine T, Gouhara R, Hida N, Imai N, Azuma K, Rikimaru T, Katagiri K, Nishikori M, Sukehiro A, Nakagawa M, Yamada A, Aizawa H, Shirouzu K, Itoh K and Yamana H.
Immunological evaluation of CTL precursor-oriented vaccines for advanced lung cancer patients.
Cancer Science, 94(6): 548-556, 2003.
6. Kobayashi K, Noguchi M, Itoh K and Harada M.
Identification of a prostate-specific membrane antigen-derived peptide capable of eliciting both cellular and humoral immune responses in HLA-A24+ prostate cancer patients.
Cancer Science, 94(7): 622-627, 2003.
7. 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.
8. 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.
British Journal Cancer, 89(6): 1079-1085, 2003.
9. 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.
European Journal of Immunology, 33(11): 2964-2973, 2003.

10. Sato Y, Shomura H, Maeda Y, Mine T, Une Y, Akasaka Y, Kondo M, Takahashi S, Shinohara T, Katagiri K, Sato S, Okada S, Matsui K, Yamada A, Yamana H, Itoh K and Todo S.
Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide.
Cancer Science, 94(9): 802-808, 2003.
11. Harada M, Noguchi M, Itoh K.
Target molecules in specific immunotherapy against prostate cancer.
Int. J. Clin. Oncol., 8: 193-199,2003.
12. Harada M, Gohara R, Oda T, Iwamoto Y and Itoh K.
In vivo evidence that peptide vaccination can induce HLA-DR-restricted CD4+ T cells reactive to a class I tumor peptide.
The Journal of Immunology, 172: 2659-2667, 2004.
13. Tsuda N, Mochizuki K, Harada M, Sukehiro A, Kawano K, Yamada A, Ushijima K, Sugiyama T, Nishida T, Yamana H, Itoh K and Kamura T.
Vaccination with predesignated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers.
Journal of Immunotherapy, 27(1): 60-72, 2004.
14. Noguchi M, Itoh K, Suekane S, Yao A, Suetsugu N, Katagiri K, Yamada A, Yamana H and Noda S.
Phase I trial of patient-oriented vaccination in HLA-A2-positive patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer.
Cancer Science, 95(1): 77-84, 2004.
15. 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.
Clinical Cancer Research, 10: 929-937,2004.
16. 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.
Clinical Cancer Research, 10: 1112-1120, 2004
17. Matsuoka K, Ueno T, Morita K, Kawano H, Yamaguchi K, Maekawa T, Tangoku A, and Oka M.
Effects of Moderate Hypothermia on Proinflammatory Cytokine Production in a Rat Model of Caerulein-Induced Pancreatitis.
Pancreas, 26(1): e12-e17, January 2003.
18. Noguchi M, Stamey Thomas A, McNeal J E. and Rosalie Nolley.
Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers.
The Journal of Urology, 170: 459-463, 2003.

20030690

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。