

200823037A

厚生労働科学研究研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療のための革新的新技術の
開発に関する総合的な研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西條 長宏

平成21（2009）年 4月

厚生労働科学研究研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療のための革新的新技術の
開発に関する総合的な研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西條 長宏

平成21（2009）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
がん治療のための革新的新技術の開発に関する総合的な研究 -----	1
西條 長宏	
II. 分担研究報告	
1. 科学的根拠に基づくがんの免疫療法の開発 -----	15
中面 哲也	
2. WT ペプチド癌ワクチンの開発 -----	17
杉山 治夫	
3. ナノバイオ・ウイルス製剤と放射線の相互作用機構に関する研究 -----	19
藤原 俊義	
4. α GalCer+IL2 刺激自家単核球療法の臨床開発 -----	21
平家 勇司	
5. 切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法に関する研究 -----	23
渡辺 俊一	
6. 陽子線治療における革新的新技術の開発 -----	25
荻野 尚	
7. 高精度放射線治療を含む臨床研究における精度管理システムの開発 -----	28
角 美奈子	
8. 体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発 -----	31
永田 靖	
9. precision-guided surgery (PGS: 精密誘導手術) を誘導する技術の開発 -----	33
伊関 洋	
10. がん治療のための革新的新技術の開発研究 -----	35
(局所再発癌に対する合理的な手術法の開発)	
森谷 亘皓	
11. 死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発 -----	37
木下 平	
12. 泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究 -----	39
藤元 博行	
13. 早期胃癌に対する合理的治療法の開発 -----	41
佐野 武	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	54

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書

がん治療のための革新的新技術の開発に関する総合的な研究

研究代表者 西條 長宏 国立がんセンター東病院副院長

研究要旨 がん特異抗原（GPC3）の第I相試験を実施した。投与量を0.3、1.0、3.0mgと増量し安全性を確認するとともに特異的CTLの増加および腫瘍マーカーの減少など臨床効果を示唆する所見をえた。投与量依存性の検討のため10mg3例、30mg3例を追加し検討中である。ヌードマウス移植ヒト肺がん細胞A549およびヒト食道がん細胞TE8に対するOBP-301（テロメライシン）と放射線の併用効果をin vivoで証明した。OBP-301投与で放射線照射によるDNA障害に関わる γ H2AX蛋白の発現が維持されることによりDNA修復阻害を起こすことを示した。

α GalCer+IL-2刺激単核球の至適培養条件を確立し培養細胞が量的・質的に臨床応用計画の規格を満たしていることを確認した。

手術適応のない肺がんおよび転移性肺腫瘍患者45例に対しCTガイド下ラジオ波凝固治療の臨床試験を行った。疼痛のコントロールのため硬膜外麻酔用チューブを挿入することが有効であった。

陽子線照射により生成されるポジトロン放出核の活性の測定により照射領域を可視化したDAPTを頭頸部、肝、前立腺、脳の約50例に対し行った。治療中の腫瘍の変化や腫瘍への線量集中性の変化を観察した。

原発性肺がん、転移性肺腫瘍等237例を対象とし48Gy/4分割による体幹部定位放射線照射を行った。局所制御率約90%で合併症として重篤な肺臓炎を1例に認めた。局所再発は5%であった。

悪性脳腫瘍に対するレザフィリンと半導体レーザーによる光線力学療法の臨床試験を行った。悪性脳腫瘍17例のPFSの中央値は3.7カ月で6カ月PFS率は28%であった。

直腸がん骨盤壁浸潤局所再発に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術の合併症と予後因子解析を行った。合併症を48例（68%）に認めた。RO切除とCEA陰性が有意な予後改善因子であった。2005年～2007年の3年間の膝頭12指腸切除症例129例についてドレナージ法と開放式から閉鎖式持続吸引に変更した効果を検討した。閉鎖式にすることによって膝液瘻の頻度、ドレーン交換頻度の減少、ドレーン抜去までの日数の短縮を認めた。

ソフト凝固を駆使した前立腺尖部処理の導入を行い現在までに32例の症例に対し行った。出血量減少、切除断端の確保など様々な利点が証明されつつある。

研究分担者 西條 長宏
国立がんセンター東病院
副院長
中面 哲也
国立がんセンター東病院臨床開
発センター
室長
杉山 治夫
大阪大学
教授
藤原 俊義
岡山大学医学部・歯学部附属病院
遺伝子・細胞治療センター
准教授（副センター長）
平家 勇司
国立がんセンター中央病院
医長

渡辺 俊一
国立がんセンター中央病院
医長
荻野 尚
国立がんセンター東病院臨床開
発センター
部長
角 美奈子
国立がんセンター中央病院
医長
永田 靖
広島大学病院
教授
伊関 洋
東京女子医科大学先端生命医科
学研究所
教授

森谷 亘皓
国立がんセンター中央病院
部長
木下 平
国立がんセンター東病院
部長
藤元 博行
国立がんセンター中央病院
医長
佐野 武
癌研究会 有明病院
担当部長

A. 研究目的

本研究では革新的な放射線治療、手術療法、免疫・遺伝子・ウイルス治療およびその併用療法の導入によってがん種別、病期別に至適の治療法を確立することを目的とする。

わが国で開発したペプチドワクチンを用いた治療の臨床試験を既に開始しているが、その第I/II相試験を完成させる。放射線治療と本邦で開発したウイルス療法の相乗効果のメカニズムを検討する。GMPレベル下で細胞製剤製造に最適の原材料・培養用具を開発する。陽子線照射による体内中での核反応で生成されるポジトロン放出核を情報の因子として照射領域をリアルタイムで観測できるようにする。種々の時間相の線量分布を加算した四次元放射線治療計画を行う。また、定位放射線照射に連動した画像誘導放射線治療システムを確立する。腫瘍組織のみを破壊可能なPDレーザーの照射条件を決定する。手術適応のない早期肺がん患者に対しラジオ波凝固療法の意義を検討する。膵がん・骨盤壁浸潤がんに対する手術適応の拡大を目指し合理的な手術法を開発する。胃がん、前立腺がんに対する適正な手術方法の確立を行う。前立腺がん尖部処理に対しソフト凝固を駆使し出血量の減少、切除断端の確保を目指す。

B. 研究方法

進行肝細胞がん患者に対するGlypican-3ペプチドワクチンの臨床第I相試験を行った。対象と治療内容はHLA-A24あるいはA2陽性の進行肝細胞がん患者に、HLA-A24結合性またはHLA-A2結合性GPC3由来ペプチドを、2週間に1回、計3回投与した。主要評価項目は①有害事象の種類と発現割合及び②免疫学的モニタリングによる特異的免疫反応の誘導、副次評価項目は①奏効割合(RECIST)、②腫瘍マーカーの推移とした。ワクチン効果に投与量依存性が示唆されたため、当初は3mgまでの予定であったが、さらに投与量を増やし、10mg投与3例、30mg投与3例の計6例を第I相試験に追加して実施した。

WT1タンパク由来のWT1ペプチドを用いた免

疫療法を行った。対象はWT1タンパクを発現する急性白血病や固形癌をもつHLA-A2402陽性の患者とした。HLA-A2402拘束性改変型WT1ペプチド(CYTWQML)3.0mg/bodyをモンタナイドアジュバントとともに、週1回、計12回、皮内注射した。エンドポイントは臨床効果(抗腫瘍効果、生存期間の延長など)としWT1特異的免疫応答は、DTH、WT1テトラマー法などを用い検討した。

テロメライシンと放射線治療の*in vivo*、*in vitro*併用効果を検討した。1) ヒト食道癌細胞株TE8、SEG1を用いて、*in vitro*におけるテロメライシンと放射線の併用効果を検討した。0~10 MOI (multiplicity of infection)のテロメライシンを感染させた後24時間に放射線照射し、5日後に生細胞数をXTTアッセイにて測定した。また、Hoechst染色にてアポトーシス細胞を観察した。2) テロメライシン感染が放射線によるDNA障害の修復に及ぼす影響を検討した。A549細胞にテロメライシンを10MOIで感染させ、24時間後に3Gyの放射線を照射し、DNA修復に関与する蛋白質の発現をウエスタンブロットにて解析し、E1B55kDaを持たない腫瘍融解ウイルスOnyx-015および野生型アデノウイルスと比較検討した。3) ノドマウスの背部皮下にA549、TE8、SEG1細胞を移植し、3Gyの放射線治療の直後に108 plaque forming units (PFU)のテロメライシンを腫瘍内投与、これを2日おきに3回繰返して腫瘍増殖を比較検討した。さらに、腫瘍を摘出して、組織学的検討を行った。4) 放射線化学療法との併用を考え、5-FUおよびシスプラチン(CDDP)との併用効果も検討した。

α GalCer+IL2刺激単核球を培養するため、独自に開発した培養システムを用いて、臨床スケールでの培養システムの検証を3回以上行うと共に、培養細胞の物性試験、安全性試験を行った。検証は、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に沿って行い、昨年までのデータで不足しているものを、追加の健常者アフェレーシス血を用いた培養の中で確認した。さらに、臨床応用を想定して、培養細胞保存法の検討と、細胞製剤の安定性試験を行った。

ラジオ波熱凝固を肺がん治療に導入した。局所麻酔後、CT透視下に病変の位置を同定、穿刺針を挿入。ジェネレーターの出力を10Wより開始。毎分5Wずつ上昇させた。CTを撮像し病変周囲に全周性にスリガラス上の濃度上昇(surrounding GGA)が生じたことを確認して終了とする。病変の大きさに応じて複数回に渡って穿刺を行い、病変全体がもれなく焼灼されるようにした。翌日のレントゲンにて問題がなければ退院とし、その後外来にて定期的にCT、採

血、PET 等による経過観察を行った。

開発された回転ガントリポットに設置した beam on-line PET system (BOLPs-RGp) を利用し、陽子線照射による患者体内原子核の核破砕反応により生成されるポジトロン放出核の activity 測定から照射領域を可視化した Dose volume delivery guided proton therapy (DGPT)。これまで頭頸部、肺、肝臓、前立腺及び脳の約 50 症例の患者に対し、日々の治療において BOLPs-RGp を利用した照射領域の可視化を実施した。初回の治療で取得される可視化画像をレファレンスとし、日々、測定される画像と比較検証を行った。

京都大学における 1998 年より 2007 年までの 10 年間にわたる 237 例に対する体幹部定位放射線照射による治療成績を解析した。237 例の内訳は原発性肺癌 133 例、転移性肺癌 81 例、組織未確定肺腫瘍 23 例であった。治療方法は、体幹部定位放射線照射用フレーム（いわゆるボディフレーム）を用いて、6-MV の X 線で 1 回線量（愛想センター評価）12-14Gy で合計 4 回を 1-2 週間以内に照射した。毎回の照射前に、治療位置照合を行った。

5-ALA の術中蛍光組織診断の可能性について、蛍光強度分布と組織診断の基礎研究を実施した。臨床研究により、レザフィリンが脳腫瘍へ選択的に集中し、光線力学効果による腫瘍組織のみが壊死すること、が示唆する成績をえてきたが術中 MRI と (DWI) ナビゲーションで悪性脳腫瘍を 95% 以上摘出した後、PD レーザ 664nm による光線力学治療で、境界内のレーザーの到達深度数 mm にある残存腫瘍細胞の治療を試みた。

1985 年～2008 年の期間、外科治療をうけた局所再発直腸癌 189 例で、手術術式の内訳は、試験開腹または人工肛門造設が 15 例、再発巣切除・低位前方切除・腹会陰式直腸切断術（以下、Limited surgery ; LS）56 例、骨盤内臓全摘（以下、TPE）40 例、骨盤内臓全摘・仙骨合併切除（以下、TPES）78 例で、この 78 例を対象とした。手術時間、出血量、合併症から見た手術侵襲、摘除標本の病理学的検討、予後因子、仙骨切断レベルとの遠隔成績に及ぼす関係などを検討した。倫理面への配慮は以下の如く行った：TPES は超拡大手術の範疇に入る。また術後はダブルストーマで生活することになる。したがって説明と同意には多くの時間を割当、分かり易い言葉で、家族の同席のもとに手術や合併症の内容とその対応策、遠隔成績を説明した。

膵がんに対しこれまでに様々な術式の改良（動脈処理先行、膵空腸密着吻合の採用、膵管空腸粘膜吻合術の採用、膵管、胆管チューブドレナージの廃止など）を加え手術を安全なものにしてきたが、さらに最近では閉鎖吸引式ドレナージの導入により膵液漏の早期局所化、感染防

止による活性化防止を可能にしている。難治がんの王者である膵がんの極めて低い治療成績を考えると手術死亡率ゼロへの挑戦は重要で、この技術が均てん化できれば現在治療の中心である外科医療に対する貢献は極めて大きいと考えられる。これまで吻合法の改良による安全性の向上に取り組んで来た。今年度は閉鎖式持続吸引ドレナの導入による膵液瘻、SSI (Surgical Site Infection) の発生率低下効果につき検討した。

前立腺全摘においては前立腺尖部に存在するサントリーニ静脈叢を処理する必要があるが、静脈叢であるため通常の静脈のように個々にこれを結紮することができない。従来は 1989 年 Mayo clinic の Myers が考案した静脈叢を一括して把持する「bunching technique」により処理がなされてきた。しかし一方で前立腺尖部周囲には bunching できない静脈もあり手術において出血増加の原因となっており、特に経験の浅い外科医にとっては、この手術がなかなか安定しない原因の一つであった。また bunching することで尖部が変形することで切除断端陽性となる危険もあった。近年、ドイツ ERBE 社が開発したソフト凝固という新しい技術を搭載した電気メス (VIO) が登場した。この技術は静脈をあたかもシーリングするようにして止血を図る。従って前立腺全摘における静脈叢の処理に対する応用を検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験においては必要最少動物数を用いるとともに適正な飼育を行う。ト殺は苦痛を伴わないよう配慮するとともに大きな腫瘍を担がん状態で長期飼育し苦痛を与えるような事はしない。臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく臨床研究の倫理指針に準じ各施設の臨床試験審査委員会の許可の下に行う。また独立効果安全性評価委員により研究の続行、停止に関するアドバイスを受ける。個人情報保護には十分注意する。

C. 研究結果

GPC-1 の臨床第 I 相試験では、1 回 0.3mg 投与から 30mg 投与まで、26 例全例に痒みや痛みを伴わない投与局所の発赤や硬結が認められ、また 2 例に一過性の異所性の発疹、3 例に一過性の 38 度までの発熱を認めたが、計 26 例の安全性に問題はなかった。ほぼ全例に末梢血中ベータ 2 特異的 CTL の頻度の増加が検出された。その頻度には投与量依存性が示唆された。約 60% の症例において、初回ワクチン投与後 2 ヶ月の間に腫瘍マーカー PIVKA-II の低下を認めた。その頻度にも投与量依存性が示唆された。3.0mg 投与の 6 例には腫瘍マーカーの減少だけでなく、腫瘍内の壊死、一部腫瘍の縮小など臨床効果も認められた。初回ワクチン投与 2 ヶ月後の RECIST 基準での評価では

約60%の症例がSDであった。30mg、3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現したが、投与局所の反応が3.0mg投与よりも強いことや、著明な効果が見られたのは1例だけということもあり、効果・安全性評価委員会では進行肝細胞がんに対する次相の推奨投与量を決定できず、さらに10mg、30mg投与を3ないし6例ずつ追加して最終決定する方針にした。根治的治療後の再発予防効果を検証する臨床第Ⅱ相試験の推奨投与量は3.0mgに決定した。

WT1第Ⅰ相臨床研究でのAML患者に対する継続投与の検討を行った。2001年に第Ⅰ相臨床研究を開始、この時の分子再発のAML患者3名が現在まで、5年10ヶ月〜6年にわたりWT1ペプチドワクチン（改変型WT1ペプチド3.0mg+モンタナイドアジュバント）が継続投与されており、完全寛解が持続している。WT1ワクチン投与部位の皮膚の発赤・腫脹以外、重篤な副作用が見られていない。治療している可能性が高い。WT1テトラマー陽性のCD8+Tcellの誘導が持続している。31例の再発グリオブラストーマに対して、WT1ワクチン（改変型WT1ペプチド3.0mg+モンタナイドアジュバント）を毎週、計12回投与し、臨床効果を評価した。29例中、PR2、SD16、PD13であったが、継続投与されSD16例のうち2例は、Long-SD（194週と143週）となり、臨床的には、現在、CRと考えられる。またGradeⅢの再発悪性膠芽腫では、13例中10例がSDとなり十分に満足すべき臨床効果であった。副作用に関しては、WT1ワクチン投与部位の発赤・腫脹以外、重篤なものは見られていない。

テロメライシン（Telomelysin, OBP-301）は、テロメラーゼ構成成分であるhTERT遺伝子のプロモーターを用いて作成した腫瘍融解ウイルスである。TE8、SEG1細胞にテロメライシンを感染させ、24時間後に放射線照射すると、Combination Index (CI)においてA549肺癌細胞と同様に容量依存性に相乗効果が認められた。また、放射線単独に比べて、テロメライシン併用で明らかにアポトーシス細胞が増加した。放射線による細胞の二重鎖DNA障害によりMre11/Rad50/NBS1 (MRN)蛋白質複合体が誘導され、ATMのリン酸化を促すことでDNA修復が進む。テロメライシンの感染によりアデノウイルスのE1B55kDa蛋白質が誘導され、MRN複合体の分解を促進することでATMのリン酸化を阻害した。この機能は野生型のアデノウイルスと同等であり、E1B55kDaを欠失したOnyx-015より強力であった。また、テロメライシン感染細胞では放射線によるDNA損傷の修復が遅延して、DNA損傷を認識するγH2AXタンパク質発現が遅延することを確認した。ヌードマウスの背部皮下に移植したA549、TE8、SEG1腫瘍にテロメライシンの腫瘍内投与と放射線治療を行ったところ、いずれの腫瘍

においても、それぞれの単独に比べて有意に強い抗腫瘍効果が認められた。また組織学的には、放射線単独より強力な組織破壊と無細胞間質の増加が観察された。テロメライシンは、Combination Index (CI)において*in vitro*で5-FUおよびシスプラチン (CDDP) との相乗効果を示した。

αGalCer+IL2刺激単核球製剤を最適培地と最適培養液を組み合わせ作成した。ポランティアアフェレーシス血を用い臨床応用を想定した培養細胞製剤の試験培養を行った。数回の培養試験にて決定した条件を用いて、3回以上の試験培養を行った。培養細胞の全細胞の増殖倍率は、平均して7倍であり、臨床応用で投与する必要細胞数が確保された。NK細胞有意に増殖が得られるドナーと、NKT細胞有意に増殖がえら得るドナーに分かれ、NKT細胞優位に増殖する系において、IFN・産生量がより高かった。これらの結果は、これまで行った、培養方法基礎検討結果と同じであった。培養細胞は、ヒト腎がん細胞株並びにK562に対する殺細胞効果を示した。「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に従って、細胞製剤調整工程を検証するとともに、培養細胞を製剤と見立てた安全性試験を行った。エンドトキシンテスト、無菌テストを含め、培養したすべての細胞が、試験を合格した。培養後の凍結細胞の長期保存試験、安定性試験は、現在も続行中である。

平成21年1月末までに切除不能肺悪性腫瘍延べ60例のRFAを施行した。これまでのところ気胸でドレーナージを要した例が存在するのみでその他の重篤な合併症はなく、死亡例も存在しない。胸膜に近接した病変については、硬膜外麻酔を併用し疼痛コントロールは比較的良好である。

陽子線治療を実施した50症例について患者体内で照射された領域を確認するシステムを用い1000枚以上の可視画像を得た。頭頸部（副鼻腔腫瘍）の陽子線治療においては、治療途中での腫瘍の変化に対応した照射領域の可視画像の変化を観測でき、18症例中3症例で速やかに再計画ヘフィードバックをすることが出来た。壊死した肝臓腫瘍の場合においては、腫瘍内で生成されたポジトロン放出核のwashout効果が優位的に遅いことが観測された。

体幹部定位照射をうけた237例の内訳はリンパ節や遠隔転移を伴わない原発性肺癌が133例、原発巣が制御されかつ他臓器転移を伴わない転移性肺癌81例、そして種々の理由で組織学的な確定診断に至らなかった臨床的な肺癌23例であった。原発性肺癌、組織未確定肺腫瘍と一部の転移性肺腫瘍の合計196例は48Gy/4分割で照射されていた。転移性肺癌においては60Gy/5分割や56Gy/4分割が用いられた。局所制御率はT1腫瘍で90%、T2腫瘍で88%、転移性腫瘍で86%であった。3年粗生存率はT1腫瘍で69%、T2で80%

であった。再発パターンは遠隔転移が 23%であり、局所再発が 5%、領域リンパ再発が 8%であった。合併症として重篤な Grade 5 の肺臓炎は 1 例 (0.5%) のみであった。その他の合併症としては、軽度の肺臓炎、肋骨骨折、胸痛、皮膚炎が見られたのみであった。

悪性脳腫瘍に対するレザフィリンと半導体レーザーによる光線力学療法の臨床研究を実施した。自験例 4 例と東京医大(共同研究者秋元)で実施された臨床研究を調査し、治験薬概要書に反映させた。悪性脳腫瘍 17 例の無増悪生存(PFS)期間の中央値は 3.7 ヶ月であり、6 ヶ月 PFS 率は 31.4%であった。10 例の悪性神経膠腫 (GBM) 症例の PFS 期間中央値は、3.7 ヶ月、6 ヶ月 PFS 率は 28%であった。神経機能を温存しながら、機能領域に存在する浸潤性腫瘍細胞の“全摘出”と機能領域近傍の悪性脳腫瘍の再発予防という目標を達成するために、悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 および PNL6405CNS による光線力学両方に関する臨床試験(課題番号: CCT-B-2003)が 11 月 20 日に採択された。

再発大腸がんに対する手術適応を確立した。: 1. 骨盤内に限局する単発再発巣 2. Sciatic notch や sacral promontory など高位に再発巣が進展しない。3. 外腸骨動静脈やソケイリンパ節に転移、浸潤を疑わせる下肢浮腫や下肢に放散する疼痛がない。4. 切除可能肝転移例は適応から除外しない。5. 75 歳以下で手術内容や術後 QOL が理解できる。以上 5 項目を適応基準とした。仙骨切断レベルは高位: 1 例、中位: 4 例、下位: 3 例であった。合併症を 4 8 例 6 2%に認め、3 7 例は会陰創の感染で 7 例が pelvic sepsis に移行し、糖尿病合併の一例は在院死となった。切断レベルと会陰感染には相関認めなかった。4 例の小腸会陰瘻はいずれも by-pass や ileostomy 造設などの再手術が必要で、一例は在院死となった。小腸会陰瘻防止目的で回腸一回腸吻合は functional anastomosis とし上位腸間膜に吻合部の固定を行い会陰感染→縫合不全→小腸会陰瘻の防止を図り良好な結果を得た。再発巣周囲線維化の程度 (f 分類)、分化度、放治有無、初回術式、術前 CEA 値、根治度、出血量、を用い多変量解析を行った。R0 切除、CEA 値陰性、再発巣周囲の線維化が有意な予後改善因子であった。再々発を 53 例 68% (局所 18 例、遠隔 35 例)に認めた。うち遠隔転移のみの例が 3 分の 2 で、肺転移再発が 30 例、86%と大半を占めた。再々発時に肺切除術を施行した症例の 3 年生存率は 60%であった。TPES により局所コントロールが出来れば肺転移巣治療による生存期間の延長が期待できる。

2005 年 1 月から 2007 年 12 月の 3 年間の膀胱十二指腸切除症例を検討した。2006 年 10 月からドレーナージ法を開放式から閉鎖式持続吸引に変

更した効果を検討した。2005 年 1 月から 2006 年 10 月までの前期症例は 70 例で、それ以降の後期症例は 59 例であった。この症例群で術中、術後経過に関わる因子を retrospective に検討した。年齢、性別、原疾患、併存疾患、手術時間、出血量、主膀胱管径、膀胱実質硬度といった背景因子に差を認めなかった。膀胱瘻に関しては ISGPF の定義に基づき、臨床問題となる Grade B/C の発生頻度は前期に比し後期で有意に減少 (54%から 34%: $p=0.032$)、ドレーン交換の頻度も後期で有意に減少 (66%から 41%: $p=0.008$)、ドレーン抜去までの日数も有意に減少 (中央値 18 日から 8 日: $p=0.005$)、術後入院日数も同様に有意に減少 (中央値 27 日から 16 日: $p=0.001$) していた。持続吸引ドレーンにより膀胱漏れが起こっても早く限局化され、逆行性感染が予防されて結果と考えられた。

2008 年 5 月、膀胱尿道全摘症例において初めてソフト凝固を適応した前立腺尖部の処理を行った。これは前立腺全摘除術ではソフト凝固による熱変性、あるいはそもそも止血が困難な場合には従来の bunching technique により止血を図ることになり尿道機能が低下する危険が想定されたため、尿道機能が術後に関与しない膀胱尿道全摘において適応された。この結果、十分な止血効果がえられることを確認した。その後、順次、前立腺全摘に適応した。評価項目としては出血量、手術時間、切除断端、術後尿失禁、PSA 非再発率とした。観察期間がまだ短く、今回、機能的、あるいは腫瘍学的なアウトカムは評価できないため、前立腺全摘における出血量の推移を検討した。この間、3 人の術者が本器械を使用して手術を行った。この 3 人の術者は術者経件数が 500 件程度 (A)、250 件程度 (B)、50 件程度 (C) である。勃起神経温存すると出血が増加するが 3 人の術者に症例に偏りがあるためこれを温存しなかった症例で検討すると 2007 年以後、本器械導入前と導入後から 2009 年 1 月末までの比較では平均出血 (中央値) で A は、52 例 607.2cc (496cc) が 25 例 593.8 (454cc)、B は、53 症例 650.0cc (558cc) が 22 症例 522.8cc (436.5cc)、C は、29 症例 1191.4cc (957cc) が 10 症例 956.9cc (794.5cc) といずれも低下していた。

D. 考察

臨床第 I 相試験の結果、GPC3 ペプチドワクチンは進行肝細胞がん患者にとっても有用であると考えられた。来年度は手術や RFA などの肝細胞がん根治的治療後の再発予防を目指した第 II 相試験をスタートする。

WT1 ペプチド免疫療法は、他の治療手段が全くなかった末期の癌患者に対して臨床効果を発揮することができる。しかも、通常では、WT1 ワクチンは投与部位の発赤、腫脹以外、重篤な副作用

用が見られない。このことは、癌の治療法に新たな治療法が加わることになり、がんの治療成績の向上が期待される。

米国において、テロメライシンは23例の各種進行固形癌患者に単独投与され、本年度で安全性を確認する第I相臨床試験が終了した。本研究により、テロメライシンと放射線治療は*in vitro*および*in vivo*において相乗効果を示しており、その分子機構としてアデノウイルスE1B55kDaタンパク質発現が放射線によって生じるDNA障害の修復を阻害することが明らかになった。これは既存の腫瘍融解ウイルスであるE1B55kDaを持たないOnyx-015に勝る効果であり、臨床応用での強力な抗腫瘍活性が期待できる。今後は、このテロメライシンによる放射線感受性増感機能を理論的根拠として、臨床研究プロトコールを作成し、早期の臨床応用を検討していく予定である。

独自に開発した培養液と培養バッグから構成した新たな培養システムを用いて、新たに制定された「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に準じた細胞培養方法の確立・検証及び培養細胞製剤の物性・安全性試験を行った。今回計画している細胞療法は、治験ではないため、指針に準拠する義務はないものの、平成20年3月に定められた高度医療制度の下での臨床研究を行うためには、使用する細胞製剤の質を保証することが重要となる。さらに、将来的な（医師主導を含む）治験も視野に入れた場合、本年度の研究は重要な意味をもつと考えられる。今後は、現細胞療法の臨床試験を実施すると共に、今回の研究によって確立された培養システム最適化プロセス、並びに遺伝子導入細胞製剤を用いた治験・臨床研究実施システムから学んだことを参考にして、新たに開発した遺伝子導入細胞製剤を含む細胞療法の臨床研究を展開していきたい。

RFA症例の観察は現在最長で22ヶ月程度である。気胸に関しては、手技の安定化に伴いドレーナージを必要とするものの頻度は初期に比べてかなり減少した。これまでのところ重篤な合併症はなく、本治療法は比較的安全な局所療法と考えられるが、今後は長期予後の評価が必要である。さらに肺線維症あるいは間質性肺炎など、従来の放射線治療では治療適応外とされた症例に対してもラジオ波熱凝固療法は問題なく施行することも確認できた（増悪例なし）。またラジオ波熱凝固療法は焼灼後の局所再発症例に対しても繰り返し施行が可能であり、実際われわれも再RFA施行例をすでに経験している。

患者体内で照射された領域を確認するシステムにおいては、BOLPs-RGpを利用することで、日々の治療で腫瘍学的確かな陽子線照射が出来るかを確認でき、様々な疾患の患者に対して高精度の陽子線治療を提供出来ている。また、患者ごと

の線量感受性から個別の処方線量を決定できる可能性もある。陽子線治療におけるBOLPs-RGpの日々の臨床利用において、治療期間中の腫瘍の線量集中と重要臓器の線量低減の担保、また、線量感受性を判断出来る可能性を秘めていることを示唆できた。

体幹部定位照射は、現在までに国内120施設以上で実施されるまでに普及している。我々の施設の治療成績の解析結果でも、長期的な有効性と安全性とが確認された。今後は、縦隔近傍肺癌に対する最適な照射分割法の決定、定位照射前後の追加治療、再発時の後治療、等の検討が必要である。現在国内では多施設共同研究JCOG0403が症例集積を終了し、経過観察中である。現在までの途中経過において、特に予期せぬ有害事象はみられておらず、2年後の結果解析が待たれる。

レザフィリンによるPDTが施行されたGBMの多くは再発例であり、腫瘍が機能領域またはその周辺に位置している治療困難な症例であったことが、無増悪生存(PFS)期間の中央値に強い影響を与えと考えられる。

直腸癌局所再発に対する欧米における治療法は術前chemoradiation+切除+術中照射などを組み合わせたmultimodality therapyが標準とされている。集学的治療を行っても要の治療はR0手術である。また局所再発癌に対し重粒子線治療が有効なことが最近報告されているが、論文発表は調べた限り不明である。5年生存率50%以上が報告されている治療法は仙骨合併骨盤内臓全摘術のシリーズ以外にない。再発様式を検討すると肺再発が最も高い。うち半数は手術適応のある肺転移である。したがって、術後肺転移に対する治療法を確立できれば治療成績の更なる向上が期待できる。この研究の独創的な点は骨盤壁固定浸潤癌に対する手術適応と安全で合理的な手術法の開発を行ったことである。

閉鎖吸引式ドレーナージの導入により膀胱漏の早期局限化、感染防止による活性化防止を可能にしている事が本年度の解析で明らかになった。膀胱十二指腸切除後の入院日数の中央値が16日というのは日本ではかなり短いと考えられる。術後難治がんの王者である膀胱がんの極めて低い治療成績を考えると手術死亡率ゼロへの挑戦は重要で、吻合、郭清などの手術手技、今回検討したドレーナージ法、術後管理の方法などを総合した技術が均てん化できれば、現在、これら難治癌の治療の中心である外科治療に対する貢献は極めて大きいと考えられる。

骨盤内臓器においては静脈叢の処理が重要となる。今回ソフト凝固を前立腺全摘に投入したところ、良好な止血効果があることが確認されてきている。この効果はこれまで経験によりなしえてきた止血操作を経験が浅くてもより確実おこなえる可能性がある。本手技は前立腺全摘にとどま

らず特に子宮や膈周囲の静脈叢の止血を必要とする女性の膀胱全摘、あるいは大血管との剥離を必要とするリンパ節廓清などにおいても絶大な効果をもたらす可能性を示唆している。一方で熱変性による尿道機能の低下については注意が必要であり今後検討を続ける。

E. 結論

進行肝細胞がん患者を対象としたGPC3ペプチドワクチンの臨床第Ⅰ相試験により、GPC3を標的とするペプチドワクチンの安全性と免疫学的有効性を確認することができただけでなく、臨床的効果も見出すことができたことと考える。今後の臨床第Ⅱ相試験において根治的治療後の再発予防効果に期待する。

WT1ペプチド免疫療法は、安全性が高く、十分な臨床効果が期待される、がんの新しい治療法とならうとと考えられる。

テロメライシンと放射線は相乗的に作用し、抗腫瘍活性の増強が認められた。

本研究を行うために確立した、独自の培養液・培養バッグからなる培養システムを用いて治療用培養剤製造を用いることで、新たに制定された、細胞製剤に関する指針に準拠した、治療用培養細胞製剤の製造が可能であった。今後は、医師主導の治験を含め、細胞療法確立に向けた臨床試験が行えるよう、その前段階としての高度医療制度を用いた臨床研究を行えるように、体制を整える。

ラジオ波を用いて悪性腫瘍の局所制御を行う方法は、肝臓を中心に広く受け入れられつつある。しかし肺に関しては、空気を多く含む臓器であるがゆえにその応用は遅れているのが実情である。本研究結果からは本治療法は外科切除不能と判断された原発性あるいは転移性肺悪性腫瘍に対して高い局所制御性と安全性を有する有望な局所療法と考えられる。今後は中・長期的予後の検討と気胸の頻度を極力減らす手技の確立を行う予定である。

患者へ高精度の陽子線治療を提供するため、DAPTのコアである、患者体内における陽子線の照射された位置の確認システムと照射方法を正確にシミュレートするシステムの構築と実用を行い、今回の研究目的は十分に達成されつつある。

10年間にわたる経過観察により、体幹部定位照射の長期的な有効性と安全性とが確認された。他方で、縦隔近傍肺癌への対応、追加治療の必要性、後治療の選択、等の未解決な問題点もある。また新システムを用いた四次元治療計画によって、進行期肺癌症例や肺癌以外の疾患への体幹部定位放射線照射の適応拡大も期待されている。

レザフィリンの臨床研究の調査から、PDTが施行されたGBMの多くは再発例であり、腫瘍が機能領域またはその周辺に位置している治療困難な

症例であったことを考慮すると、良好な成績と考えられた。

骨盤壁固定浸潤再発癌に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術の手術適応、安全で合理的な手術法を開発し78例に実施し、5年生存率50%以上の良好な成績が得られ、国内外から注目されている。静脈性出血量減少を図る手術手順と小腸会陰瘻防止手術法を開発した。多変量解析を行った。R0切除、CEA値陰性、再発巣周囲の線維化が有意な予後改善因子であった。

死亡率ゼロを目標とした膵頭十二指腸切除術の安全性の高い術式、術後管理の開発を目的に行っている本研究の成果として閉鎖吸引式ドレナージの導入が膵液漏の早期局限化、感染防止による活性化膵液漏の発生の低下により致命的合併症への進展を防止出来ることが判明した。

ドイツERBE社が開発したソフト凝固を搭載した電気メス(VIO)を使用して前立腺全摘を行った。尖部の処理においてはその止血効果はおおむね良好であり、特に経験が浅い術者でも短期間に良好な結果が得られる可能性が示唆された。また本技術は前立腺全摘にとどまらず泌尿器科領域の他の手術でも十分役立つ技術である可能性が確認された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 論文発表

1. Saijo N. A hypothesis to explain the response differences seen in the V15-32, INTEREST and IPASS trials. *Nature Clin. Practice Oncol.* 2009; *in press.*
2. Tatewaki N, Maekawa K, Katori N, Kurose K, Kaniwa N, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Nokihara H, Sekine I, Tamura T, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J. Genetic variations and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, *GSTT1* and *GSTM1*, in a Japanese patient population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2009; 24(1): 118-126.
3. Tsuboi M, Ezaki K, Tobinai K, Ohashi Y, Saijo N. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multicenter, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2009; 39(3): 163-168.
4. Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, Imai M, Nishiwaki Y, Nishio M, Yokoyama A,

- Wawtanabe K, Noda K, Saijo N.; JCOG Lung Cancer Study Group, Tokyo, Japan. A randomized trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). *Br. J. Cancer* 2009; 100(3): 464-469.
5. Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J. Close association of *UGT1A9* IVS1+399C>T with *UGT1A1**28,*6 or, *60 haplotype and its apparent influence on 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) glucuronidation in Japanese. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37(2): 272-276.
 6. Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, Nakagawa K, Matsui K, Watanabe K, Hida T, Kawahara M, Katakami N, Takeda K, Yokoyama A, Noda K, Fukuoka M, Saijo N. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3(12): 1439-1445.
 7. Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, Goto K, Kubota K, Ohmatsu H, Niho S, Nagai K, Saijo N. Mutational status of *EGFR* and *KIT* in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2008; 62(3): 316-320.
 8. Sekine I, Yamamoto N, Nishio K, Saijo N. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy. *Br. J. Cancer* 2008; 99(11): 1757-1762.
 9. Wakelee H, Kernstine K, Vokes E, Schiller J, Bass P, Saijo N, Adjei A, Goss G, Gaspar L, Gandara DR, Choy H, Putnam JB. Cooperative group research efforts in lung cancer 2008: focus on advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 2008; 9(6): 346-351.
 10. Kim SR, Saito Y, Maekawa K, Sugiyama E, Kaniwa N, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Morizane C, Yamamoto N, Yoshida T, Kamatani N, Furuse J, Ishii H, Saijo N, Ozawa S, Sawada J. Twenty novel genetic variations and haplotype structures of the *DCK* gene encoding human deoxycytidine kinase (dCK). *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2008; 23(5): 379-384.
 11. Kim YH, Goto K, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, Saijo N, Nishiwaki Y. Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy. *Cancer* 2008; 113(9): 2518-2523.
 12. Saijo N. Population differences in the use of EGFR-targeted agents. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2008; 6(10): 730-732.
 13. Saijo N. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34(6): 521-526.
 14. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Inoue A, Tomii K, Harada M, Masuda N, Jiang H, Itoh Y, Ichinose Y, Saijo N, Fukuoka M. Phase III study V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(26): 4244-4252.
 15. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Asamura H, Tada H, Nagai K, Mitsudomi T, Koike T, Nakagawa K, Ichinose Y, Okada M, Shibata T, Saijo N.; JCOG Lung Cancer Surgical Study Group. A randomised phase II trial of preoperative chemotherapy of cisplatin-docetaxel or docetaxel alone for clinical stage IB/II non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0204). *Br. J. Cancer* 2008; 99(6): 852-857.
 16. Kawai O, Ishii G, Kubota K, Murata Y, Naito Y, Mizuno T, Aokage K, Saijo N, Nishiwaki Y, Gemma A, Kudoh S, Ochiai A. Predominant infiltration of macrophages and CD8⁺ T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV non small cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113(6): 1387-1395.
 17. Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Yamada Y, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Sawada J. Impact of *CYP3A4* haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62(3): 529-537.
 18. Niho S, Kubota K, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Nihei K, Saijo N, Nishiwaki Y. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer

- with ipsilateral pleural effusion. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3(7): 723-727.
19. Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, Tamura T, Kubota K, Yamamoto N, Adachi S, Nambu Y, Fujimoto T, Nishiwaki Y, Saijo N, Fukuoka M. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B₁₂ in previously treated with non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(13): 4206-4212.
 20. Naito Y, Kubota K, Nihei K, Fujii T, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Saijo N, Nishiwaki Y. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3(6): 617-622.
 21. Saijo N. Molecularly targeted therapy for lung cancer: recent topics. *J. Lung Cancer* 2008; 7(1): 1-8.
 22. Saijo N, Miki T, Kubota Y, Naito S, Akaza H, Takahashi S, Minami H. Report from the second Japanese Urological Association-Japanese Society of Medical Oncology joint conference, 2007: 'diagnosis and treatment of urological malignant tumors: how can we promote subspecialists?'. *Int. J. Urol.* 2008; 15(5): 389-393.
 23. Nakagawa K, Yamazaki K, Kunitoh H, Hida T, Gemba K, Shinkai T, Ichinose Y, Adachi S, Nambu Y, Saijo N, Fukuoka M. Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study in Japanese patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38(5): 339-346.
 24. Kiura K, Nakagawa K, Shinkai T, Eguchi K, Ohe Y, Yamamoto N, Tsuboi M, Yokota S, Seto T, Jiang H, Nishio K, Saijo N, Fukuoka M. A randomized, double-blind, phase IIa dose-finding study of Vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3(4): 386-393.
 25. Langer CJ, Wakelee H, Schiller J, Choy H, Shepherd F, Vokes EE, Adjei AA, Baas P, Saijo N, Gandara DR. Cooperative group portfolio in locally advanced non-small-cell lung cancer: are we making progress? *Clin. Lung Cancer* 2008; 9(2): 85-91.
 26. Sai K, Saito Y, Itoda M, Fukushima-Uesaka H, Nishimaki-Mogami T, Ozawa S, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J. Genetic variations and haplotypes of *ABCC2* encoding MRP2 in a Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2008; 23(2): 139-147.
 27. Suzuki Y, Tokuda Y, Fujiwara Y, Minami H, Ohashi Y, Saijo N. Weekly epoetin beta maintains haemoglobin levels and improves quality of life in patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38(3): 214-221.
 28. Sai K, Saito Y, Sakamoto H, Shirao K, Kurose K, Saeki M, Ozawa S, Kaniwa N, Hirohashi S, Saijo N, Sawada J, Yoshida T. Importance of *UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6* for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients. *Cancer Lett.* 2008; 261(2): 165-171.
 29. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, Katakami N, Nagai K, Mitsudomi T, Matsumura A, Nakagawa K, Tada H, Saijo N.; Japan Clinical Oncology Group. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(4): 644-649.
 30. Sekine I, Nokihara H, Takeda K, Nishiwaki Y, Nakagawa K, Isobe H, Mori K, Matsui K, Saijo N, Tamura T. Randomized phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 2008; 98(4): 693-696.
 31. Wakelee H, Langer C, Vokes E, Schiller J, Baas P, Saijo N, Adjei A, Shepherd F, Choy H, Gandara DR. Cooperative group research efforts in lung cancer: focus on early-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008; 9(1):
 32. Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N,

- Kinoshita T. and Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer. *Int. J. Oncol.* 2008; *in press.*
33. Ikuta Y*, Hayashida Y*, Hirata S, Irie A, Senju S, Kubo T, Nakatsura T., Monji M, Sasaki Y, Baba H, and Nishimura Y. (*These two authors contributed equally.) Identification of the H2-K^d-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes of a tumor-associated antigen, SPARC, which can stimulate antitumor immunity without causing autoimmune disease in mice. *Cancer Sci.* 2009; 100(1): 132-137.
 34. Motomura Y, Ikuta Y, Kuronuma T, Komori H, Ito M, Tsuchihara M, Tsunoda Y, Shirakawa H, Baba H, Nishimura Y, Kinoshita T. and Nakatsura T. HLA-A2 and -A24- restricted Glypican-3-derived peptide vaccine induce Specific CTLs: Preclinical study using mice. *Int. J. Oncol.* 2008; 32: 985-990.
 35. Muchemwa F.C, Nakatsura T. Fukushima S, Nishimura Y, Kageshita T, and Ihn H. Differential Expression of Heat Shock Protein 105 in melanoma and melanocytic naevi. *Melanoma Res.* 2008; 18(3): 166-171.
 36. Harao M, Hirata S, Irie A, Senju S, Nakatsura T. Komori H, Ikuta Y, Yokomine K, Imai K, Inoue M, Harada K, Mori T, Tsunoda T, Nakatsuru S, Daigo Y, Nomori H, Nakamura Y, Baba H, and Nishimura Y. HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel lung cancer-associated cancer testis antigen, cell division cycle associated 1, can induce tumor-reactive CTL. *Int. J. Cancer* 2008; 123(11): 2616-25.
 37. Ohta H, Hashii Y, Yoneda A, Takizawa S, Kusuki S, Tokimasa S, Fukuzawa M, Tsuboi A, Murao A, Oka Y, Oji Y, Aozasa K, Nakatsuka S, Sugiyama H. Ozono K. WT1 (Wilms' tumor 1) peptide immunotherapy for childhood rhabdomyosarcoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 26(1): 74-83.
 38. Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, Suzuki T, Hashiba T, Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Elisseeva, OA, Shirakata T, Kawakami M, Oji Y, Nishida S, Ohno S, Kawase I, Hatazawa J, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H. Yoshimine T. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J. Neurosurg.* 2008; 108: 963-971.
 39. Li Z, Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, Harada Y, Nakajima H, Masuda T, Fukuda Y, Kawakatsu M, Morimoto S, Katagiri T, Tatsumi N, Hosen N, Shirakata T, Nishida S, Kawakami Y, Udaka K, Kawase I, Oji Y, Sugiyama H. Identification of a WT1 protein-derived peptide, WT1187as an HLA-A*0206-restricted, WT1-specific CTL epitope" is currently at the following stage of production. *Microbiol Immunol.* 2008; 52: 551-8.
 40. Fujiki F, Oka Y, Kawakatsu M, Tsuboi A, Nakajima H, Elisseeva OA, Harada Y, Li Z, Tatsumi N, Kamino E, Shirakata T, Nishida S, Taniguchi Y, Kawase I, Oji Y, Sugiyama H. A WT1 protein-derived, naturally processed 16-mer peptide, WT1332, is a promiscuous helper peptide for induction of WT1-specific Th1-type CD4+ T cells. *Microbiol Immunol.* 2008; 52: 591-600.
 41. Kurihara Y, Watanabe Y, Onimatsu H, Kojima T, Shiota T, Hatori M, Liu D, Kyo S, Mizuguchi H, Urata Y, Shintani S, Fujiwara T. Telomerase-specific virotheranostics for head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; *in press.*
 42. Ouchi M, Kawamura H, Urata Y, Fujiwara T. Antiviral activity of cidofovir against telomerase-specific replication-selective oncolytic adenovirus, OBP-301 (Telomelysin). *Invest. New Drug* 2009; *in press.*
 43. Maida Y, Kyo S, Sakaguchi J, Mizumoto Y, Hashimoto M, Mori N, Ikoma T, Takakura M, Urata Y, Fujiwara T. Inoue M. Application of telomerase-specific replication-selective adenovirus to cytological diagnosis of gynecologic cancers. *Int. J. Oncol.* 2009; *in press.*
 44. Ikeda Y, Kojima T, Kuroda S, Endo Y, Sakai R, Hioki M, Kishimoto H, Uno F, Kagawa S, Watanabe Y, Hashimoto Y, Urata Y, Tanaka N, Fujiwara T. A novel antiangiogenic effect for telomerase-specific virotherapy through host immune system. *J. Immunol.* 2009; 182: 1763-1769.
 45. Nakajima O, Matsunaga A, Ichimaru D,

- Urata Y, Fujiwara T, Kawakami K. Telomerase-specific virotherapy in an animal model of human head and neck cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8: 171-177.
46. Kyo S, Takakura M, Fujiwara T, Inoue M. Understanding and exploiting *hTERT* promoter regulation for diagnosis and treatment of human cancers. *Cancer Sci.* 2008; 99: 1528-1538.
47. Endo Y, Sakai R, Ouchi M, Onimatsu H, Hioki M, Kagawa S, Uno F, Watanabe Y, Urata Y, Tanaka N, Fujiwara T. Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation. *Oncogene* 2008; 27: 2375-2381.
48. Hashimoto Y, Watanabe Y, Shirakiya Y, Uno F, Kagawa S, Kawamura H, Nagai K, Tanaka N, Kumon H, Urata Y, Fujiwara T. Establishment of Biological and Pharmacokinetic Assays of Telomerase-Specific Replication-Selective Adenovirus (TRAD). *Cancer Sci.* 2008; 99:385-390.
49. Hioki M, Kagawa S, Fujiwara T, Sakai R, Kojima T, Watanabe Y, Hashimoto Y, Uno F, Tanaka N, Fujiwara T. Combination of oncolytic adenovirotherapy and Bax gene therapy in human cancer xenografted models. Potential merits and hurdles for combination therapy. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 2628-2633.
50. Yokoyama T, Iwado E, Kondo Y, Aoki H, Hayashi Y, Georgescu MM, Sawaya R, Hess KR, Mills GB, Kawamura H, Hashimoto Y, Urata Y, Fujiwara T, Kondo S. Autophagy-inducing agents augment the antitumor effect of telomerase-selective oncolytic adenovirus OBP-405 on glioblastoma cells. *Gene Ther.* 2008; 15: 1233-1239.
51. Fuji S, Kim SW, Mori S, Kamiya S, Yoshimura K, Yokoyama H, Kurosawa S, Saito B, Takahashi T, Kuwahara S, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, Fukuda T. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. *Bone Marrow Transplant.* 2009; *in press*.
52. Fuji S, Ki, SW, Fukuda T, Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y. Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 510-517.
53. Iizuka A, Ikarashi Y, Yoshida M, Heike Y, Takeda K, Quinn G, Wakasugi H, Kitagawa M, Takaue Y. Interleukin (IL)-4 promotes T helper type 2-biased natural killer T (NKT) cell expansion, which is regulated by NKT cell-derived interferon-gamma and IL-4. *Immunology* 2008; 123: 100-107.
54. Imataki O, Heike Y, Makiyama H, Iizuka A, Ikarashi Y, Ishida T, Wakasugi H, Takaue Y. Insufficient *ex vivo* expansion of Valpha24⁺ natural killer T cells in malignant lymphoma patients related to the suppressed expression of CD1d molecules on CD14⁺ cells. *Cytotherapy* 2008; 10: 497-506.
55. Kanda Y, Omuro Y, Baba E, Oshima K, Nagafuji K, Heike Y, Takaue Y, Sasaki T, Sakamaki H, Harada M. Allo-SCT using reduced-intensity conditioning against advanced pancreatic cancer: a Japanese survey. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 99-103.
56. Maruyama D, Watanabe T, Heike Y, Nagase K, Takahashi N, Yamasaki S, Waki F, Yokoyama H, Kim SW, Kobayashi Y, Aizawa S, Tobinai K. Stromal cells in bone marrow play important roles in pro-inflammatory cytokine secretion causing fever following bortezomib administration in patients with multiple myeloma. *Int. J. Hematol.* 2008; 88: 396-402.
57. Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim SW, Mori SI, Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue K. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 515-521.
58. Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y. Infectious complications in

- chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transpl Infect Dis.* 2008; 10: 252-259.
59. Watanabe S, Suzuki K, and Asamura H. Superior and basal segment lung cancers in the lower lobe have different lymph node metastatic pathways and prognosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 1026-31.
 60. Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe S, and Matsuno Y. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer* 2008; 60: 125-31.
 61. Kawaguchi T, Watanabe S, Kawachi R, Suzuki K, and Asamura H. The Impact of Residual Tumor Morphology on Prognosis, Recurrence, and Fistula Formation after Lung Cancer Resection. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 599-603.
 62. Kawachi R, Watanabe S, Suzuki K, and Asamura H. Clinical application of costal coaptation pins made of hydroxyapatite and poly-L-lactide composite for posterolateral thoracotomy. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* 2008; 34: 510-51.
 63. Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, Esumi H. The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted a rotating gantry port in proton therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (in submission).
 64. Nishio T, Miyatake A, Inoue K, Katsuta S, Gomi-Miyagishi T, Kohno R, Kameoka S, Nakagawa K, Ogino T. Experimental verification of proton beam monitoring in a human body by use of activity image of positron-emitting nuclei generated by nuclear fragmentation reaction. *Radiol. Phys. Technol.* 2008; 1(1): 44-54.
 65. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ikeda H. Relation between elective nodal failure and Irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother. Oncol.* 2009; *in press*.
 66. Uno T, Sumi M, Ishihara Y, Numasaki H, Mitsumori M, Teshima T: Japanese PCS Working Subgroup of Lung Cancer. Changes in patterns of care for limited-stage small-cell lung cancer: results of the 99-01 patterns of care study-a nationwide survey in Japan. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 71: 414-419.
 67. Sekine I, Sumi M, Saijo N. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 1: 21-27.
 68. Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiothe. Oncol.* 2009; *in press*.
 69. Zhu SY, Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, Nagata Y, Hiraoka M. Comparisons of the impact of systematic uncertainties in patient setup and prostate motion on doses to the target among different plans for definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13: 54-61.
 70. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Samamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 398-403.
 71. Chvetsov AV, Palta JJ, Nagata Y. Time-dependent cell disintegration kinetics in lung tumors after irradiation. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 2413-2423.
 72. Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y, Masaki H, Nishimura T, Yamada S. Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 144-152.
 73. Shinohara C, Muragaki Y, Maruyama T, Shimizu S, Tanaka M, Kubota Y, Oikawa M, Nakamura R, Iseki H, Kubo O, Takakura K and Hori T. Long-term Prognostic assessment of 185 Newly Diagnosed Gliomas- Grade III Glioma Showed Prognosis comparable to That of Grade II Glioma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008;

- 38(11): 730-733.
74. Iseki H, Nakamura R, Muragaki Y, Suzuki T, Chernov M, Hori T, Takakura K. Advanced computer-aided Intraoperative Technologies for Information-guided Surgical Management of Gliomas: Tokyo Women's Medical University Experience. *Minim. Invasive. Neurosurg.* 2008; 51: 285-291.
 75. Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Marijnen CA, Rutten HJ, Putter H, Moriya Y. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, with focus on the patterns of local recurrence. *Ann. Surg.* 2009; 249(2): 2292-35.
 76. Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single-center experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 289-296.
 77. Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Kusters M, Moriya Y. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. *Surgery* 2009; 145(2): 189-195.
 78. Nobuoka D, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Prevention of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy. *World J. Surg.* 2008; 32: 2261-2266.
 79. Mitsunaga S, Kinoshita T, Hasebe T, Nakagohri T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Ochiai A. Low serum level of cholinesterase at recurrence of pancreatic cancer is a poor prognostic factor and relates to systemic disorder and nerve plexus invasion. *Pancreas.* 2008; 36: 241-248.
 80. Kajiwara M, Kojima M, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Hasebe T, Ochiai A, Kinoshita T. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2008; 15: 449-452.
 81. Kajiwara M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kojima M, Kinoshita T. Incidence of the focal type of autoimmune pancreatitis in chronic pancreatitis suspected to be pancreatic carcinoma: experience of a single tertiary cancer center. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43: 110-116.
 82. Hasebe T, Konishi M, Iwasaki M, Nakagohri T, Takahashi A, Gotohda N, Kinoshita T, Ochiai A. Primary tumor/vessel tumor/nodal tumor classification of extrahepatic bile duct carcinoma. *Hum. Pathol.* 2008; 39: 37-48.
 83. Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, Saito Y, Tobisu K, Kakizoe T, Shibata T, Fukuda H, Akakura K, Suzuki H, Shinohara N, Egawa S, Irie A, Sato T, Maeda O, Meguro N, Sumiyoshi Y, Suzuki T, Shimizu N, Arai Y, Terai A, Kato T, Habuchi T, Fujimoto H, and Niwakawa M. Prospective Evaluation of Selection Criteria for Active Surveillance in Japanese Patients with Stage T1cN0M0 Prostate Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38: 122-128.
 84. Sano T. Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer: a comparison of three pivotal studies. *Current Oncol. Rep.* 2008; 10: 191-198.
 85. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K: Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 453-462.
 86. Morita S, Katai H, Saka M, Fukagawa T, Sano T, Sasako M. Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2008; 95: 1131-1135.
 87. Oda I, Gotoda T Sasako M, Sano T, Katai H, Fukagawa T, Shimoda T, Emura F, Saito D. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2008; 95: 1495-1500.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
平家勇司
 - 細胞洗浄用バッグに関し、特許申請予定
渡辺俊一
 - 特願 2006-336432 「縦隔リンパ節郭清で切除される領域を複数の区域にセグメンテーションする装置およびプログラム」
発明者：田中悠子、上甲剛、楠本昌彦、渡

辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、
山本修司、畦元将吾、樹本潤
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソ
リューション株式会社 株式会社 AZE
出願日：平成 18 年 12 月 9 日 補正手続
書提出日：平成 19 年 8 月 9 日（発明者追
加のため）

- 特願 2006-336431 「肺を肺区域の単位に
自動的にセグメンテーションする装置およ
びプログラム」
発明者：田中啓介、上甲剛、楠本昌彦、渡
辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、
山本修司、畦元将吾、樹本潤
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソ
リューション株式会社 株式会社 AZE
出願日：平成 18 年 12 月 13 日 補正手続
書提出日：平成 19 年 8 月 9 日（発明者追
加のため）

萩野 尚

- 特願 2007-009524：荷電粒子線照射装置
 - 特願 2007-009541：荷電粒子線照射装置
 - 特願 2007-009544：荷電粒子線照射装置、
及び荷電粒子線照射方法
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

科学的根拠に基づくがんの免疫療法の開発

研究分担者 中面 哲也 国立がんセンター東病院 臨床開発センター がん治療開発部 機能再生室長

研究要旨

進行肝細胞がん患者を対象としたGPC3ペプチドワクチンの臨床第I相試験を実施したところ、ワクチン効果に投与量依存性が示唆されたため、当初は3mg投与までの予定であったが、プロトコルを改訂し、さらに投与量を増やして10mg投与3例、30mg投与3例の計6例を追加して実施した。30mg、3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現したが、投与局所の反応が3.0mg投与よりも強いことや、著明な効果が見られたのは1例だけということもあり、効果・安全性評価委員会では進行肝細胞がんに対する次相の推奨投与量を決定できず、さらに10mg、30mg投与を3ないし6例ずつ追加して最終決定する方針にした。根治的治療後の再発予防効果を検証する臨床第II相試験の推奨投与量は3.0mgに決定し、来年度の実施を目指す。また、汎用性の高いがん特異抗原HSP105についても今後の臨床応用に期待が持てる基礎研究の成果が得られており、ペプチドワクチンの臨床第I相試験の来年度の実施を目指している。

A. 研究目的

がん免疫療法は国内外において様々な研究が実施されているが、その有効性は未だ明らかにされておらず、標準療法としても確立されていない。本研究は、自ら同定したがん特異的抗原 glypican-3 (GPC3) と HSP105 をモデル標的抗原としたペプチドワクチンの有効性について、臨床試験を行いながら科学的エビデンスを蓄積することを目的とする。

B. 研究方法

1. 進行肝細胞がん患者に対する Glypican-3 ペプチドワクチンの臨床第I相試験

(1) 対象と治療

HLA-A24あるいはA2陽性の進行肝細胞がん患者に、HLA-A24 結合性またはHLA-A2結合性GPC3由来ペプチドを、2週間に1回、計3回投与する。

(2) 主要評価項目

- ①有害事象の種類と発現割合。
- ②免疫学的モニタリングによる特異的免疫反応の誘導の観察。

(3) 副次評価項目

- ①奏効割合 (RECIST)
- ②腫瘍マーカーの推移

(4) プロトコル改訂

ワクチン効果に投与量依存性が示唆されたため、当初は3mgまでの予定であったが、さらに投与量を増やし、10mg投与3例、30mg投与3例の計6例を第I相試験に追加して実施した。

2. メラノーマにおけるHSP105の発現を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究において、臨床試験や臨床検体を用いた研究は国立がんセンター倫理審査委員会に申請し承認を得た後に実施する。研究担当者はヘルシンキ宣言に従い臨床研究を実施する。患者に対しては説明文書を用いて説明し、自筆の同意書にて同意を確認する。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払う。

C. 研究結果

1. がん特異抗原Glypican-3 (GPC3) について、臨床第I相試験の現時点での結果のまとめ

1回0.3mg投与から30mg投与まで、26例全例に痒みや痛みを伴わない投与局所の発赤や硬結が認められ、また2例に一過性の異所性の発疹、3例に一過性の38度までの発熱を認めたが、計26例の安全性に問題はなかった。

ほぼ全例に末梢血中ペプチド特異的CTLの頻度の増加が検出された。英文誌に報告した我々のマウスでの研究結果と同様、その頻度には投与量依存性が示唆された。

約60%の症例において、初回ワクチン投与後2ヶ月の間に腫瘍マーカーPIVKA-IIの低下を認めた。その頻度にも投与量依存性が示唆された。

3.0mg投与の6例には腫瘍マーカーの減少だけでなく、腫瘍内の壊死、一部腫瘍の縮小など臨床効果も認められた。初回ワクチン投与2ヶ月後のRECIST基準での評価では約60%の症例がSDであった。

30mg、3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現したが、投与局所の反応が3.0mg投与よりも強いことや、著明な効果が見られたのは1例だけということもあり、効果・安全性評価委員会では進行肝細胞がんに対する次相の推奨投与量を決定できず、さらに10mg、30mg投与を3ないし6例ずつ追加して最終決定する方針にした。根治的治療後の再発予防効果を検証する臨床第Ⅱ相試験の推奨投与量は3.0mgに決定した。

2. がん特異抗原HSP105について

メラノーマでもHSP105が高発現していることを英文誌に報告した。

3. その他のがん特異抗原について

熊本大学との共同研究で、新規がん抗原について、2報英文誌に報告した。

D. 考察

臨床第Ⅰ相試験の結果、GPC3ペプチドワクチンは進行肝細胞がん患者にとっても有用であると考えられた。来年度は手術やRFAなどの肝細胞がん根治的治療後の再発予防を目指した第Ⅱ相試験をスタートする。

HSP105は大腸がん、食道がん、乳がん、膵がん、メラノーマなど多くのがんを高発現している汎用性の高いがん特異抗原であり、来年度はHSP105を標的としたペプチドワクチンの臨床応用をスタートする。現在、ペプチド特異的CTLの大量培養法の確立にも取り組んでいる。

札幌医大との共同研究で新規肺がん抗原の同定に着手し有望なペプチドを見出しており、肺がんの免疫療法への応用にも期待している。

E. 結論

進行肝細胞がん患者を対象としたGPC3ペプチドワクチンの臨床第Ⅰ相試験により、GPC3を標的とするペプチドワクチンの安全性と免疫学的有効性を確認することができただけでなく、臨床的效果も見出すことができたと考えられる。

今後の臨床第Ⅱ相試験において根治的治療後の再発予防効果に期待する。汎用性の高いがん特異抗原HSP105についても今後の臨床応用に期待が持てる基礎研究の成果が得られており、臨床第Ⅰ相試験を計画する。

F. 研究発表

1. Motomura Y, Ikuta Y, Kuronuma T, Komori H, Ito M, Tsuchihara M, Tsunoda Y, Shirakawa H, Baba H, Nishimura Y, Kinoshita T, and Nakatsura T. HLA-A2 and -A24- restricted Glypican-3-derived peptide vaccine induce Specific CTLs: Preclinical

study using mice. *Int. J. Oncol.* 2008; 32: 985-990.

2. Muchemwa F.C, Nakatsura T, Fukushima S, Nishimura Y, Kageshita T, and Ihn H. Differential Expression of Heat Shock Protein 105 in melanoma and melanocytic naevi. *Melanoma Res.* 2008; 18(3): 166-171.
3. Harao M, Hirata S, Irie A, Senju S, Nakatsura T, Komori H, Ikuta Y, Yokomine K, Imai K, Inoue M, Harada K, Mori T, Tsunoda T, Nakatsuru S, Daigo Y, Nomori H, Nakamura Y, Baba H, and Nishimura Y. HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel lung cancer-associated cancer testis antigen, cell division cycle associated 1, can induce tumor-reactive CTL. *Int. J. Cancer.* 2008; 123(11): 2616-25.
4. Ikuta Y*, Hayashida Y*, Hirata S, Irie A, Senju S, Kubo T, Nakatsura T, Monji M, Sasaki Y, Baba H, and Nishimura Y. (*These two authors contributed equally.) Identification of the H2-K^d-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes of a tumor-associated antigen, SPARC, which can stimulate antitumor immunity without causing autoimmune disease in mice. *Cancer Sci.* 2009; 100(1); 132-137.
5. Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, and Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer. *Int. J. Oncol.* 2008; in press.

G. 知的財産等の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

WT1ペプチド癌ワクチンの開発

研究分担者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

汎腫瘍抗原であるWT1タンパク由来のHLA-A*2402拘束性WT1ペプチドを用いたWT1ペプチド免疫療法の臨床研究を行った。AMLや再発グリオブラストーマに対して、十分な臨床効果が見られた。副作用に関しては、WT1ワクチン投与部位の皮膚の発赤・腫脹以外重篤なものが見られなかった。

A. 研究目的

ウィルムス腫瘍遺伝子WT1の遺伝子産物であるWT1タンパクは、白血病やほとんどすべての固形癌に高発現する汎腫瘍抗原である。本研究の目的は、このWT1タンパク由来のHLA-A*2402拘束性WT1ペプチドを用いたがんの免疫療法の臨床研究を行ない、本免疫療法を確立することである。

B. 研究方法

1. 対象患者

WT1タンパクを発現する急性白血病や固形癌をもつHLA-A2402陽性の患者

2. HLA-A2402 拘束性 改変型 WT1 ペプチド (CYTWNQML) 3.0 mg / bodyをモンタナイドアジュバントとともに、週1回、計12回、皮内注射する。

3. エンドポイントは臨床効果

4. WT1特異的免疫応答の誘導を解析する。WT1特異的免疫応答は、DTH、WT1テトラマー法などを用いる。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもと、インフォームドコンセントを得て行っており、倫理面には問題がない。

C. 研究結果

(1) 第Ⅰ相臨床研究でのAML患者に対する継続投与

2001年に第Ⅰ相臨床研究を開始。この時の分子再発のAML患者3名が現在まで、5年10ヶ月～6年にわたりWT1ペプチドワクチン（改変型WT1ペプチド3.0 mg +モンタナイドアジュバント）が継続投与されており、完全寛解が持続している。WT1ワクチン投与部位の皮膚の発赤・腫脹以外、重篤な副作用が見られていない。治癒している可能性が高い。WT1テトラマー陽性のCD8⁺Tcellの

誘導が持続している。

(2) 再発グリオブラストーマに対する第Ⅱ相臨床研究

31例の再発グリオブラストーマに対して、WT1ワクチン（改変型WT1ペプチド3.0 mg +モンタナイドアジュバント）を毎週、計12回投与し、臨床効果を評価した。29例中、PR2、SD16、PD13であったが、継続投与されSD16例のうち2例は、Long-SD（194週と143週）となり、臨床的には、現在、CRと考えられる。またGradeⅢの再発悪性膠芽腫では、13例中10例がSDとなり十分に満足すべき臨床効果であった。副作用に関しては、WT1ワクチン投与部位の発赤・腫脹以外、重篤なものは見られていない。

D. 考察

研究成果の意義及び今後の発展性

WT1ペプチド免疫療法は、他の治療手段が全くなかった末期の癌患者に対して臨床効果を発揮することができる。しかも、通常では、WT1ワクチンは投与部位の発赤、腫脹以外、重篤な副作用が見られない。このことは、癌の治療法に新たな治療法が加わることになり、がんの治療成績の向上が期待される。また、高齢者社会では、より体にやさしい、副作用の少ない癌治療法が期待されているが、本免疫療法は、その期待に答えうる治療法である。本免疫療法は、現在、すべての既存の治療法がなくなった末期癌患者に対して実施しているが、今後は、抗癌剤その他で免疫が完全に破壊される前に本免疫療法を行なうことにより、治療効果の増大が期待され、今後は、このような方向に大きく発展することが期待されている。すべての癌治療に対して、最適の時期に本免疫療法を単独または併用することにより、難治癌の治療成績の向上が期待される。