

- 19) Kashiwara K, Arao T, Sakai K, Matsumoto K, Sakai A, Kimura H, Sone T, Horiike A, Nishio M, Ohira T, Ikeda N, Yamanaka T, Saijo N, and Nishio K., Impact of serum hepatocyte growth factor on treatment response to epidermal growth factor receptor Tyrosine kinase inhibitors in patients with Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma., Clin Cancer Res; 16(18), 4616-4624, 2010.
- 20) Lara P, Chamsky K, Shibata T, Fukuoka H, Tamura T, Crowbey J, Redmeme MW, Natale R, Saijo N, Gandara DR., Common arm comparative outcome analysis of phase III trials of cisplatin + irinotecan vs Cisplatin + Etoposide in extensive disease small cell lung cancer., Cancer 116(24) : 5710-5715, Dec 2010.
- 21) Saijo N., Multinational trial reveals striking regional differences. ASCO POST 1: 1-3 (Issue 5), 2010.
- 22) Saijo N, Kenmotsu H., Recent development of molecular targeted drug in lung cancer., Internal Medicine, 49:1923-1934, 2010.
- 23) Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, Wang J, Li L, Kabbavar F, Ichinose Y, Qin S, Zhang L, Biesma B, Heymach JV, Langmuir P, Kennedy SJ, Tada H, Johnson BE., Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial., The Lancet Oncol., 11(7):619 - 626, July 2010.

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  
なし

## 高精度陽子線治療のための新技術開発

分担研究者 荻野 尚 国立がんセンター東病院 臨床開発センター 粒子線医学開発部 部長

### 研究要旨

陽子線は高い線量集中性を示す物理特性を持っているが、現在の陽子線治療の方法では、この特性を十分に活かしてきていない。この特性を十分に活かした陽子線治療の実現には、腫瘍への確に照射するための技術・実際に照射された位置を確認するための技術・照射方法を正確にシミュレートするための技術が必須である。これらの技術を統合したシステムの構築により、高精度陽子線治療を患者へ提供することが出来る。そこで、高精度陽子線治療の一つである、陽子線ワンショット照射の研究を実施する。

### A. 研究目的

現在、コンピュータ技術を駆使することで、複雑な腫瘍形状に対して高い線量集中性、更に高中低リスクの腫瘍への線量投与を制御可能な強度変調X線治療（IMRT）が世界的に普及している。その一方、陽子線治療や炭素線治療は、その歴史が浅いこともあり、古くから用いられている照射技術のままの治療が実施されている現状があり、X線治療と同様の先端技術を駆使した革新的な照射法へ進化を遂げる必要がある。

高い線量集中性を示す物理特性を利用した高精度陽子線治療を実現するには、1. 照射技術（陽子線スキューニング照射法、強度変調陽子線照射法）2. シミュレーション技術（高性能治療計画装置及び高精度線量計算アルゴリズム）3. 位置確認技術（腫瘍位置決めシステム、照射領域可視化システム）の“3つの先端技術”が必要である。当センターにおいて、我々がこれまで取り組んできた、“3つの先端技術”の研究開発成果を集結させて一つに統合することで、世界に類を見ない最先端陽子線治療技術を実現する。その一つとして、今年度から取り組みを開始した、動く腫瘍に対して短時間で的確な陽子線治療を実施する、陽子線ワンショット照射法の確立が目的である。本年度は、陽子線ワンショット照射法の考案及び機能として必要不可欠である、体内の腫瘍位置をしながら陽子線照射を実現するための透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムのプロトタイプシステムの考案と構築を目的とする。

### B. 研究方法

現在、呼吸性移動を伴う腫瘍、肺や肝臓などに対する陽子線治療では呼吸同期照射法が実施されている（図1参照）。レーザー変位計などの外部計測器を用いて呼吸に伴う腹部の変動を呼吸波形として出力し、照射前にシネマモードの透視画像を撮影することで、呼吸フェーズに対応した腫瘍位置の確認を行う。その確認後、陽子線を呼吸波形のフェーズに同期（呼気に同期）させて照射する。この場合、陽子線照射中、腫瘍位置は間接的に外部計測による呼吸波形を信頼して実施される。陽子線の呼吸同期照射法では、照射中に腫瘍位置を直接的に観ていな

い、複数回の呼吸フェーズに同期させた照射によって照射時間が長い、といった問題点があり、陽子線の照射精度を悪化する要因となる。

陽子線呼吸同期照射の問題点を解決する手法として、陽子線ワンショット照射法を考案した。また、陽子線ワンショット照射法に必要な不可欠な体内の腫瘍位置をしながら陽子線照射を実現するための透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムのプロトタイプシステムの考案と構築を開始した。

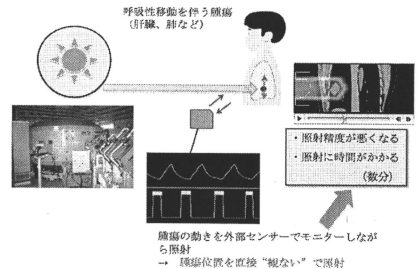


図1：陽子線呼吸同期照射法の概念図。

### C. 研究結果

#### C-1：陽子線ワンショット照射法

図2に考案した陽子線ワンショット照射法の概念図を示す。陽子線ワンショット照射法は、大強度の陽子線を発生させる、陽子線照射中の腫瘍位置を直接的に観測する、を主要要素に構成した。大強度の陽子線は、当センターのサイクロトロン加速器が持つ性能を発揮させることで、10cm照射野で5Gy/secの大強度陽子線が照射可能であることを実証した。

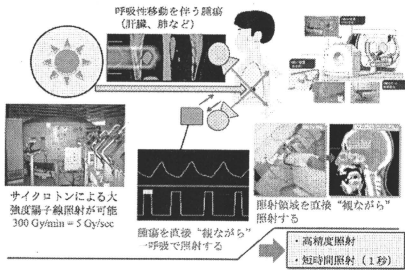


図2：陽子線ワンショット照射法の概念図。

また、これまで当センターで研究開発され、大きな研究成果を出している陽子線照射領域可視化システム（ビームオンラインPETシステム）を利用して、実際に腫瘍への確に陽子線が照射されたかを評価する手法、更に将来的にはビームオンラインPETシステムを利用した分子画像による腫瘍位置同定法も陽子線ワンショット照射法に組み込んで考案した。

### C-2：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システム

陽子線ワンショット照射法の主軸要素の一つである、陽子線照射中の腫瘍位置を直接的に観測するために考案した、プロトタイプ腫瘍位置透視画像同期陽子線照射システムの概念図を図3に示す。被写体を乗せる可動テーブルとその両脇にX線管球とフラットパネル検出器で構成される。X線管球とフラットパネル検出器の間の距離は位置分解能や計測率の性能を評価するために変更可能になっている。

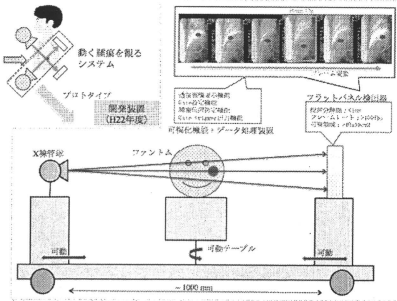


図3：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの概念図。

陽子線ワンショット照射においては、透視画像より腫瘍位置を認識し、陽子線のオン・オフを高速で制御する性能を有する必要がある。そこで、透視画像撮影の最大フレームレートが280fps、最大可視領域が10cm以上、最小解像度が100 $\mu$ mである浜松ホトニクス株式会社製のフラットパネル検出器（C10900D）を採用した（図4参照）。このフラットパネル検出器は、フレームレート・可視領域・解

像度の組合せによって、4つのモード（Fast mode、Partial mode、Fine mode、Panoramic mode）を選択可能であり、様々な撮影条件で検証する必要がある当研究に適している。

本年度での本システムの構築はX線管球の選定とフラットパネル検出器からの画像処理によるトリガー出力機能部分以外を実施した。

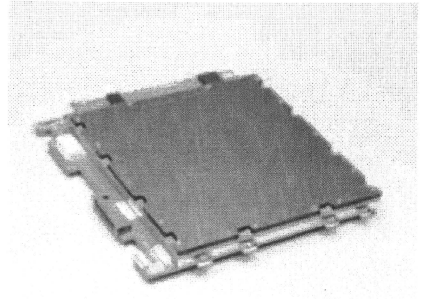


図4：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムに用いるフラットパネル検出器の画像。

### D. 考察

本研究において考案した、陽子線ワンショット照射法は、大強度陽子線の発生と陽子線照射中の腫瘍位置の直接的観測を必要とする。

大強度陽子線発生においては、既に当センターの陽子線装置に装備された2重リング2重散乱体法による照射野形成条件で、10cmの照射野を形成出来ているが、照射野の拡大化や線量分布の均一性の向上のために、新たな最適照射野形成条件の検証が必要と考えられる。

陽子線照射中の腫瘍位置の直接的観測については、プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの考案し、構築を開始したが、まだ、開発されるシステムに最適なX線管球を選定できていない状況である。高いフレームレートに時間同期させた短時間照射による撮影ができるX線管球を用いることで、画像コントラストが向上すると期待出来る。また、X線管球を選定後、フラットパネル検出器からの画像処理によるトリガー出力機能の構築を実施していかなければならない。プロトタイプ装置から臨床利用の実器への拡張を検討して行く必要がある。

現在、まだ多くの研究開発要素が残っているが、考案した陽子線ワンショット照射法は、新規性と発展性を兼ね備えており、呼吸変動を伴う腫瘍に対する高精度陽子線治療の実現に大いに貢献すると思われる。

## E. 結論

呼吸変動を伴う腫瘍に対する高精度陽子線治療を実現するために、陽子線ワンショット照射法の考案とそれに伴う透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムのプロトタイプ装置の考案と構築を開始し、今年度の研究目的は十分に達成された。

## F. 研究発表

- 1) 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 on a rotating gantry port in proton therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010, 76(1): 277-286.
- 2) Miyatake A., Nishio T., Ogino T., Saijo N., Esumi H., Uesaka M. Measurement and verification of positron emitter nuclei generated at each treatment site by target nuclear fragment reactions in proton therapy. Med. Phys. 2010, 37(8): 4445-4455.
- 3) Matsuura T., Egashira Y., Nishio T., Matsumoto Y., Wada M., Koike S., Furusawa Y., Kohno R., Nishioka S., Kameoka S., Tuchiara K., Kawashima M., Ogino T. Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau. Med. Phys. 2010, 37(10): 5376-5381.

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特願 2010-088532 : 荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

第 100 回日本医学物理学会学術大会ポスター賞、宮武彩、西尾禎治、荻野尚、西條長宏、江角浩安、陽子線照射により体内で生成されるポジトロン放出核の強度分布シミュレーションに関する研究 3

## 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

分担研究者 角 美奈子 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科医長

### 研究要旨

本研究は放射線治療における新たな治療技術（方法・装置）を臨床応用する際に必要な、精度管理に関するevidenceの蓄積と最適化に貢献するシステムの構築を計画している。本年度は強度変調放射線治療（IMRT）を対象に、精度管理過程の見直しと新たな治療技術の管理体制について検討した。

IMRTの精度管理に関わる装置・システムの研究開発の推進により、線量と分布の測定が同時に可能となり、プログラムを検討し効率化を図った結果、精度管理に要する時間を半減する事、に成功した結果より多くの症例の治療が可能となった。新たなIMRTの臨床応用に関する精度管理体制の検討では従来の電離箱法・フィルム法に加え、新たな検証装置導入による回転照射への対応を可能とし臨床応用を開始した。前立腺癌IMRT事例ではGrade 1・2の有害事象も従来の三次元原体照射と比較し低減していることが明らかとなった。

放射線治療では精度管理が治療効果に直接影響するため、治療技術とともに治療の妥当性の評価および精度管理について検証される必要がある。今後は精度管理を最適化し増加する需要に応えつつ必要かつ十分な品質保証・品質管理を行うシステムを確立する必要がある。

### A. 研究目的

放射線治療では新たな治療方法や治療装置技術などの技術開発がつづいている。新技術の登場とともに精度管理の内容も変化しており、①新たな精度管理対象の発生、②精度管理内容の複雑化、③精度管理項目中における重要性の位置づけの変化が生じる。そこで新たな技術の導入の度に精度管理体制を検討し対応しているのが現状である。

精度管理の対象は技術の発展とともに増加し、内容も複雑化している。精度管理に要する人的・時間的負担が増加していることは、放射線治療に携わる専門家の少ないわが国において新技術導入の際に大きな問題となっており、解決が急がれる課題のひとつである。

本研究は高精度放射線治療を含む臨床研究に必要な、精度管理を目的としたシステムの開発を行っている。精度管理に関するevidenceの蓄積と内容の最適化をはかり、新たな治療技術に対応可能な精度管理システムの構築を計画している。

新たに開発された技術の評価を的確かつ迅速に推進するには、安全性や有効性など治療成績の評価を適切に実施する臨床研究が必要である。放射線治療では治療効果・安全性に品質管理・品質保証が直接関与しており、精度管理結果は臨床研究の一部として十分に評価検討可能である必要がある。

本年度は強度変調放射線治療（Intensity modulated radiotherapy以下、IMRT）の臨床応用における課題の一つとなっている精度管理過程を検証し、最適化および効率化を検討した。さらに新たな治療技術としてのVMAT（Volumetric Modulated Arc Therapy）の導入を対象に、新技術の臨床応用に関わる精度管理体制の構築について検討した。

### B. 研究方法

IMRTは治療計画より実施まで従来の放射線治療技術より必要な時間が長いことが課題の一つである。特に精度管理に必要な時間が日常臨床の負担となっている。

そこでIMRTの精度管理過程を内容ごとに検証し必要な時間と人員を評価した。さらに導入可能な新技術を検討し最適化および効率化をはかった精度管理システムを構築した。

新たな治療技術として臨床応用が可能となったVMATについて精度管理体制を構築し、最適化・効率化をはかった精度管理システムを応用した。

IMRTの臨床研究では、前立腺癌根治照射例において総線量増加を目的とした臨床試験を計画し、有害事象の評価について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床研究においては施設のIRBに審査を依頼し了承の下研究を行うこととしている。また個人を特定可能とする情報は情報収集の範囲外とし、情報管理には十分な配慮を尽くして行っている。

### C. 研究結果

#### ①精度管理過程の検証

IMRTの精度管理については、日本放射線腫瘍学会QA委員会の“多分割コリメータによる強度変調放射線治療の機器的精度確保に関するガイドライン”に準拠し実施されているが、必要な装置およびマンパワーの整備状況により施設ごとに異なる状態にある。

検証の過程は、照射される放射線量の検証と線量分布の検証に大別され、当院ではそれぞれ普遍的に

実施されている電離箱法とフィルム法により検証してきた。ここで問題となるのが必要な人員と時間である。検証作業は1治療計画ごとに必要であり、作業内容の確認・実施・記録および解析が含まれている。

IMRTの精度管理の最適化・効率化は世界的な放射線治療の課題となっており、精度管理に関する装置・システムの研究開発が推進されている。最新の技術では放射線量と分布の測定が同時に可能となる2次元検出器の開発が進められており、使用可能となった。これは、線量を測定することのできる電離箱・あるいは半導体検出器が並んで配列されており、放射線量と線量分布を同時に測定することが可能になっている。

従来のフィルム法との差異は、連続的な分布が取得できるフィルムに対し2次元検出器では完全に連続的な分布は測定できないことにある。

表 IMRT精度管理に要する人員と時間

検証過程	人員	時間
従来システム		
電離箱法（各門+全門）	3人	1.5h
フィルム法（各門+全門）	3人	1.5h
フィルム解析	1人	2h
新システム		
2次元検出器（各門）	2人	0.5h
電離箱法（全門）	2-3人	1h
フィルム法（一部）	2人	1h
フィルム解析	1人	0.5h

そこでわれわれは、精度管理システムを再検討し、2次元検出器の導入し従来電離箱法フィルム法による検証を組み合わせることにより、新たなシステムを構築した。この新たなシステムにより、精度管理に要する人員を低減し必要時間は1/2に短縮する事を可能とした(表)。従来は、1計画の検証に2日間のべ10時間を必要としていたが、新システムよりのべ5時間の検証となり、治療計画開始より臨床応用までの時間が大幅に短縮されている。

## ②VMATの精度管理体制の確立

従来のIMRTでは2次的に強度変調させたビームを多方向から照射し標的形状に一致した線量分布を作成した。新たに開発されたVMATでは、回転しながら強度変調ビームを照射することが可能となり、3次的に標的形状に一致した線量分布を作成している。VMATの特徴は①照射時間短縮、②門数の減少、③Monitor Unitの減少にある。これにより治療時間が短縮し標的およびリスク臓器の位置および形状の変化の可能性を低減することが可能となり治療成績の向上が期待される。さらに治療時間の短縮は患者負担の軽減にもつながる。

精度管理の側面よりVMATを検討すると、回転照射に関する精度管理事項の増加および重要性の変動が生じてくる。しかし一方で各門毎の検証が存在せず照射時間が短縮する事は検証時間の短縮が可能と

なる。

VMAT導入にあたり精度管理システムも変更が必要となり、回転照射の精度管理への対応を強化した精度管理システムを構築した。

## ③臨床研究

IMRTの臨床応用に関しては、頭頸部腫瘍・前立腺癌につき脳腫瘍・子宮頸癌・骨軟部腫瘍など、多くの腫瘍に応用を進めている。治療終了後に経過観察中の前立腺癌局所照射症例について有害事象を三次元原体照射と比較すると、直腸・膀胱に関し有害事象の発生はGrade 1および2においても低減しており、dose escalationに関する臨床試験の実施を準備中である。

## D. 考察

放射線治療では新たな技術開発とともに、その有効性・安全性の検討が求められているが、安全性の最終的なゴールである遅発性有害反応の評価に時間を要することもあり、臨床評価が十分でないという問題を有する。また、精度管理が治療効果および安全性に直接影響するため、治療技術とともに治療の妥当性の評価および精度管理について客観的に検証される必要がある。よって、本研究の目的である精度管理システムの開発は、今後の放射線治療の進歩に必要な臨床研究の実施において、治療内容を検証および評価可能とし有効性・安全性評価に貢献可能とする事で、重要な役割を果たすことが期待される。

放射線治療の技術開発では精度管理・検証時間の短縮に関する研究をさらにすすめ、精度評価を最適化し放射線治療の需要増大への対応を図ることにより、国民の期待に応える品質保証・品質管理を行うシステムを確立する必要がある。

放射線治療に携わるマンパワー、とくに精度管理に必須である物理士の数が圧倒的に不足しているのが国の現状こそ、効率化と最適化を推進する動機を有し、精度管理システム確立においてリーダーシップを発揮することにより世界の放射線治療に貢献できると考える。

## E. 結論

放射線治療では精度管理が治療効果に直接影響するため、治療技術とともに治療の妥当性の評価および精度管理について検証される必要がある。今後は臨床試験の実施を通し、問題点を抽出し解決していくことで、必要かつ十分な品質保証・品質管理を行うシステムを確立する研究が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Itami J, Sumi M, Beppu Y, Chuman H, Kawai A, Murakami N, Morota M, Mayahara H, Yoshimura R, Ito Y, Kagami Y. High-dose rate brachytherapy alone in postoperative soft tissue sarcomas with close or positive margins. Brachytherapy 2010; 9: 349-353.
- 2) Yoshimura RI, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, Sumi M, Itami J. Outcomes in Patients with Early-Stage Hypopharyngeal Cancer Treated with Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2010; 77: 1017-1023.

### 2. 学会発表

- 1) 馬屋原博、角美奈子、他. 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会（千葉、2010/11/18～20）. 前立腺癌に対する超音波位置決め装置とOBIを使用したIGRT

## G. 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

## 切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波凝固治療に関する研究

分担研究者 渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院・呼吸器腫瘍科呼吸器外科医長

### 研究要旨

外科切除不能と判断された原発性ならびに転移性肺悪性腫瘍を対象として局所麻酔下にラジオ波熱凝固療法（radiofrequency ablation: RFA）を施行し手技確立と安全性を検討する。

### A. 研究目的

臨床病期IA期の原発性肺癌で、腫瘍学的には手術により根治が望めるものの、高齢であったり、間質性肺炎(IP)を合併して低肺機能であるがために手術も定位放射線治療もできないといった患者が少なからず存在する。また転移性肺腫瘍で、その局在から手術では肺の切除量が多くて適応外となる症例もしばしば遭遇する。このように従来はやむなくbest supportive careに回っていた患者を救済する目的で本研究を開始した。

### B. 研究方法

治療は入院のうえ行う。胸膜直下の病変の場合、手技中の疼痛対策として手技前日あるいは当日に入院の上であらかじめ硬膜外麻酔を挿入する。局所麻酔の後、CT透視下で病変の位置を同定、穿刺針を挿入する。ジェネレーターの出力を10Wより開始し、毎分5Wずつ上昇させる。焼灼によって組織が加熱脱水を生じ、インピーダンスが急激に上昇し電流が流れにくくなる状態（ブレイクと呼ぶ）まで通電を続ける。ブレイクしない場合には15分程度の通電を続けた後に、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する。治療終了後にCTにて気胸、出血の有無を確認する。翌日のレントゲンにて問題がなければ退院とする。その後外来にて定期的にCT、採血による経過観察を行う（3か月ごとに3年間以上）。本試験は自由診療として行われ、有害事象のための費用ならびに入院費用は全て保険適応外で全額患者負担となる。前日入院し手技翌日退院の標準入院パターンで約25-30万円程度の患者負担となる。

（倫理面への配慮）

“切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波凝固治療の臨床試験”の実施計画書を院内倫理審査委員会に図り、2007年3月に承認を得ている。患者、家族には治療施行前に研究の目的、予想される合併症等の説明を十分行い承諾書に署名していただいたのち施行している。

### C. 研究結果

これまでに82病変に対してRFA治療を施行した。うち原発性肺癌に対するものが56%(46/82)を占める。硬膜外麻酔を併用することにより手技中の疼痛コントロールはおおむね良好である。これまでに重篤な合併症は生じておらず、また当院における本治療の死亡率は0であり、本治療法は患者のQOLを損なうことは少ないと思われる。長期的評価としてはこれまでに再発（再燃）の疑いが12例(15%)に見られた。この12例のうち再RFAを施行したものが5例、手術による摘出を行ったのが2例(肺全摘1例、肺葉切除1例)、陽子線治療を行ったのが1例であった。手術の1例は右肺全摘を行っている。4例は高齢やPSの低下などにより無治療で経過観察中である。

### D. 考察

気胸に関しては、手技の安定化に伴いドレ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。これまでのところ生命危機に瀕するような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。現時点では局所制御率(85%)も比較的良好であるが、今後は5年以上の長期成績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（それらの増悪例は現在のところ認めない）。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5例経験している。放射線治療と違い、再発や再々発に対しても繰り返し治療が可能である点もRFAの大きな利点である。このように従来はやむなく緩和ケアなどに回っていた患者を救済することができる可能性があるため、本研究の社会的貢献度は相当高いと思われる。

### E. 結論

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能と安全性を有する有望な局所療法と考えられる。今後は長期的予後の検討を行う予定である。

#### F. 研究発表

- 1) Yanagawa M, Tanaka Y, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Honda O, Sumikawa H, Inoue A, Inoue M, Okumura M, Tomiyama N, Johkoh T. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: Correlation with pathologic prognostic factors. Lung Cancer 2010, 70:286-94.
- 2) Tanai C, Hamaguchi T, Watanabe S, Katai H, Tochigi N, Shimada Y. A Case of long-term survival after surgical resection of solitary pulmonary metasatasis from gastric cancer. Jpn J Clin Oncol 2010, 40:85-89.
- 3) 渡邊俊一. 専門医のための呼吸器外科の要点と盲点【I】(呼吸器外科 Knack&Pitfalls). 文光堂. 土屋了介(監), 横井香平(編), 櫻井幸裕(編). 5) 胸腔ドレナージ. pp219-221, 2010. 出版地:東京.
- 4) 渡邊俊一. 専門医のための呼吸器外科の要点と盲点【I】(呼吸器外科 Knack&Pitfalls). 文光堂. 土屋了介(監), 横井香平(編), 櫻井幸裕(編). 10) 心囊ドレナージ. pp289-291, 2010. 出版地:東京.

#### G. 知的財産等の出願・登録状況

(特許出願中)

1. 特願 2007-41498 『癌の悪性度を分類する方法、装置およびプログラム』  
発明者: 松尾久美子、上甲 剛、楠本昌彦、渡邊俊一、吉田幸弘、土屋了介、鎌江春恵、田中悠子  
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  
出願日: 平成19年2月21日
2. 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、渡邊俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤  
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)

3. 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、渡邊俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤

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)

## Precision-guided surgery(PGS:精密誘導手術)を誘導する技術の開発

分担研究者 伊関 洋 東京女子医科大学 先端生命科学研究所 教授

### 研究要旨

悪性脳腫瘍治療で、手術は重要な治療手段の一つである。拡大摘出は、失語症や運動麻痺などの神経学的合併症の危険性があり術後QOLに重大な影響を及ぼす可能性が増大する。低侵襲で正確な術中デジタル医療情報の取得と治療工程の最適化要素技術の開発も進んできた。Quality of Therapyを極限まで高めるために、術前の精緻な手術計画を術中に正確に実行するpin point surgeryを誘導する技術の開発を行う。

### A. 研究目的

悪性脳腫瘍摘出術で機能領域、正常組織、腫瘍組織、を明確に区別し可視化するナビゲーション技術を開発することで、機能領域を温存し腫瘍組織のみを摘出するPin point surgeryを可能にする。具体的には、術中MRI画像を基にした解剖学的ナビゲーションを基本とし、残存腫瘍の治療を可能にする光線力学療法(PDT)の導入により、最大限の摘出と最小限の侵襲による 高品質の手術治療を達成する。

### B. 研究方法

悪性神経腫瘍は外科手術による物理的摘出が最も確実な治療法であるため、術中MRIを用いた手術ナビゲーションを中心に95%以上摘出し、残存腫瘍細胞への治療として脳腫瘍に選択的に集中するレザフィリンを用いた光線力学診断により画像上100%摘出を行う。さらに664nmのPDレーザによる光線力学療法を組み合わせることで細胞レベルでの治療を行う。また術後麻痺を防ぐべく覚醒下手術も組み合わせ実施する。レザフィリンの蛍光観察手段として蛍光波長に特性を持つ観察手段が必要であり、特殊なCCD素子を用いた高解像度カメラによるビデオ蛍光顕微鏡および術野外から術野を客観的に観察する手段として術室外に設置可能な立体視ビューワの開発を進める。また視野移動による手技の位置精度低下を防ぐべくナビゲーション画像の視野内表示を可能とするシステムを開発する。

#### (倫理面への配慮)

5-ALAと同様に、光線力学療法のためのレザフィリンを悪性脳腫瘍へ適用する臨床研究について、本学倫理委員会の承認を受けている。医師主導治験については、東京女子医科大学・東京医科大学のIRBの承認を受け、平成21年2月18日に厚生労働大臣への治験計画届書等を届出。同年3月21日より、治験計画届書提出から30日が経過したことから治験を開始し、平成23年3月31日を目処に、症例登録を完了する予定である。

### C. 研究結果

特殊なCCD素子を用いたビデオ蛍光顕微鏡の開発については実験環境下および臨床環境下において蛍光色素の観察が可能であることを確認した。従来の血流観察用の白黒画像カメラなどとは異なり、カラー画像の術野内映像内に蛍光部位が強調して表示されることを確認した。また分解能については光学顕微鏡(サブミクロン単位の分解能)に比較すれば若干見劣りがあるものの手術手技の遂行上は十分な解像度であった。MRI装置が導入された手術室環境下においても、磁場の影響に動作不良や画質劣化はなく、逆にMRI画像に対するノイズもなかった。

術野外から術野を立体視で可能にする3Dビューワについては、術室内に設置された顕微鏡から同軸ケーブルを経由してハイビジョン映像信号を手術室外に引き出し、小型ハイビジョンディスプレイとレンズ系を組み合わせたビューワとして構築した。従来術者および助手鏡でのみ観察可能であった術野の立体画像が術野外でも観察可能となった。現在、この画像信号を院内ネットワークにより配信し、医局などの術室から離れた場所からも観察可能とすべく継続して検討を行なっている。

顕微鏡視野内へのナビゲーション画像の重畳表示については、前述のビデオ顕微鏡から得られるビデオ信号に対してナビゲーション画像をPicture in Picture方式により重畳表示した。顕微鏡視野内では立体視のために左目用画像と右目用画像とがside by sideで表示されているため、両眼に表示すべきが片眼に表示すべきかが論点となったが、ナビゲーション画面は常時凝視するものではなく手術の場面毎に適宜確認するものであることから、2次元・3次元が交錯することを防ぎ、また技術的にもより簡便に実現可能であることから、片眼のみへの表示とした。

### D. 考察

本研究では術者および他スタッフへの情報提示手段として、ビデオ蛍光顕微鏡・術野外での立体視観察を可能とする3Dビューワ・顕微鏡視野内へのナビゲーション画像重畳表示システムの開発を行った。

各モジュールに関して実験室環境下および臨床環境下での評価試験の結果、適切に動作することが確認された。これらのシステムは分担研究者の渉猟し得た限りでは他に例を見ないシステムであり、より高精度かつ高品質なPin Point Surgeryの実現を加速するものと考えられる。

#### E. 結論

悪性脳腫瘍の治療プロセスにおける手術による物理的切除および光線力学診断の支援手段としてビデオ蛍光顕微鏡・3Dビューワ・ナビゲーション画像重畳表示システムの開発を行い、手術室環境下で適切に動作することを確認した。今後はこれらのシステムの臨床環境での使用症例数を増やし、定量的評価を行うことで有用性を示す。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ando T, Kobayashi E, Liao H, Maruyama T, Muragaki Y, Iseki H, Kubo O, Sakuma I.  
Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification. Brain Tumor Pathology 2011, 28(1): 43-51.

#### 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

なし

## 早期胃癌に対する合理的治療法の開発に関する研究

分担研究者 佐野 武 財団法人癌研究会有病病院消化器外科 上部消化管担当部長

### 研究要旨

CT lymphographyによる胃リンパ流およびセンチネルリンパ節（SN）の検出を目的とし、ブタを対象に先行実験を行った。内視鏡下に造影剤を粘膜下注入し16列MDCTにより経時的撮影を行った。また開腹手術下に色素法を併用し解剖学的整合性を確認した。胃リンパ流およびSNの同定と3D画像化に成功した。この術前にリンパ流域を同定するPELM（preoperative endoscopic lymphatic mapping）は早期胃癌に対する合理的縮小手術を行うにあたり郭清範囲や術式の決定に寄与する可能性があると思われる。

### A. 研究目的

早期胃癌に対する合理的縮小手術を目的とした術前内視鏡的リンパ節マッピング（PELM:Preoperative Endoscopic Lymphatic Mapping）の実現に向け、方法論を検討し、臨床試験をめざす。

### B. 研究方法

ブタ全身麻酔下に内視鏡を用いて非イオン造影剤（Iopamidol 1原液）を2ml粘膜下局注し、注入開始から1時間まで経時的に16列MDCTにて撮影する。画像は3D化しリンパ流域およびセンチネルリンパ節のマッピングを試みる。その後開腹し、造影剤注入部位の観察、また同部位に内視鏡を用いてICGを粘膜下注入し、描出されるリンパ流路およびセンチネルリンパ節を直視下に観察・同定する（色素法による追試）。必要であれば組織学的にも確認する。再構築画像と開腹所見との比較を行い、その解剖学的確認する。また画像解析によりCTの至適撮影時相を決定する。

（倫理面への配慮）

本実験にあたっては動物倫理規定に基づき、講習を受講の上で施行した。

### C. 研究結果

- 1) 第一回目実験：ブタ胃体上部小弯前壁に、内視鏡的にIopamidol原液2mlを一括注入した。大部分が漿膜下に漏出したが注入後10分後にリンパ流および60分後にSNが同定された。その後色素法の併用にてリンパ流およびSNを同定し描出した。CTの3D画像化により解剖学的整合性も得られた。
- 2) 第二回目実験：胃体上部小弯前壁側に、内視鏡的Iopamidol原液1mlを注入し造影CTを併用した。しかし造影剤の壁外漏出したため、CTでは描出できなかった。次に造影剤を減量し対側の大弯側に再度粘膜下層注入を行い、5分後にリンパ流およびSNと思われる構造物を同定し得た。

### D. 考察

本実験でトレーサーとしてのIopamidolの有効性は示されたが、再構築画像に影響を与えない至適濃度および容量の選択が課題である。また解剖学的情報を加味するにあたり内視鏡による粘膜下注入後、CT撮影時に血管造影CTを同時施行し胃周囲の脈管をfusionさせることで詳細な解剖学的情報が得られる可能性が示された。至適時相においては少し時間を空けて撮影することでさらに広範囲のリンパ流域の評価ができる可能性が考えられた。

### E. 結論

非イオン造影剤をトレーサーとして用いた内視鏡下粘膜下注入法によるCT lymphographyによってリンパ流域およびセンチネルリンパ節の同定が可能であった。この技術を人間へ応用することで合理的縮小手術のための郭清範囲や術式の決定に寄与できると考えられる。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### 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  
なし

## 前立腺全摘におけるアウトカム向上のための網羅的研究

分担研究者 藤元 博行 国立がん研究センター中央病院泌尿器後腹膜腫瘍科長

### 研究要旨

前立腺の形態とそれを取り巻く静脈の構成に形態に個体差の大きいことが前立腺全摘のアウトカムの向上の妨げになっていると考えられる。3Tesla MRIによる各種の画像を検討した従来の前立腺周囲静脈叢の概念は不正確であることを確認した。また拡散強調画像による勃起神経温存の適応の可否につき検討した。

### A. 研究目的

前立腺全摘におけるアウトカム向上のための術前診断や手術手技の開発とその検討を行ってきた。この手術のアウトカム向上のためにはさまざまな形態をとる前立腺並びにそれを取り巻く静脈の把握が重要である。3Tesla MRIが前立腺全摘におけるアウトカムを向上させるか検討した。

### B. 研究方法

これまで様々な撮像方法で前立腺静脈の描出を試みてきた。今回、三次元グラディエントエコー法によるGd造影脂肪抑制T1強調画像を用いてisotropic voxel dataを取得し、volume rendering法による再構成を行い、三次元画像を複製した。スライス厚を0.5mm, 0.8mm, 1.0mmの3種類に設定し、各々の三次元画像を比較検討したところ、スライス厚1mmで最も良好な前立腺周囲静脈叢の描出が得られた。この方法を用いて患者の同意のもと2008年11月以降の前立腺全摘症例に対する前向き研究を実施した。MRIは生検などの影響を極力少なくするため、術前の1-2週間前に撮像した。撮影された画像は泌尿器科医によりSiemens社のワークステーションにより3D画像を作成。術中撮影したビデオとの比較を行い静脈叢の構造を検討した。更に同時に撮影された拡散強調画像の局在診断精度を解析し、勃起神経温存手術の適応選択に有用な情報をもたらすかを検討した。

### C. 研究結果

ほとんどの症例では前立腺周囲の静脈叢が良好に描出された。尖部腹側から尿道に分布するdorsal vein complex(DVC)には様々なバリエーションがあることが確認されたが、従来サントリーニ静脈叢を構成していると考えられてきたdorsal vein of penisとDVCの直接的な交通はほとんど確認されなかった。前立腺周囲の静脈は会陰静脈と交通しており、この血管が一部神経血管束とも交通しながら前立腺尖部に分布し、被膜内血管あるいは浅背静脈を形成していた。前立腺尖部周囲の血管の分布状況は従来のサントリーニ静脈の概念とは異なり、その多くの静脈は尾側から前立腺腹側に分布していることが確認された。このことは驚くべきことに従来サントリーニ静脈叢の概念と走行が逆であることを意味した。これまでは血管の走行が逆にあるものとの認識のもと

止血が試みられ、結果的止血が困難となっていたこの手術に対して非常に有用な画期的な所見であった。

一方安全に勃起神経を温存できるか、癌の局在と画像診断の関係を検討したところ拡散強調画像における陽性反応的中率（以下PPV）は178/180（98.9%）と高値であったが、陰性反応の中率(NPV)は21/120（17.5%）であった。神経温存手術の適応選択で問題となる被膜に隣接するがん病変に関しては、164/235領域（69.8%）で予測でき、PPVは164/180（91.1%）、NPVは47/120（39.1%）であった。DWIはPPVが高くDWIでがんの存在が指摘された片側に対して、神経温存はすべきでないと考えられた。

### D. 考察

前立腺周囲の静脈が会陰静脈と交通している事実は、前立腺全摘におけるDVC処理において、時に遭遇する尿道の側方からの出血を十分説明するものであり、実際の血管の走行は長く信じられてきた従来の概念と逆であることが側方止血を困難にしていた原因の一つと考えられた。これまでの解剖的概念はその多くが静的な解剖に基づくものであり、生体の情報については限界があったと思われる。また拡散強調画像でがんの存在が疑われる場合には勃起神経温存はするべきではないという有用な情報をもたらすことを確認した。

### E. 結論

前立腺全摘においては個体差が大きく静脈叢の形成もさまざまであることがこの手術のアウトカム向上の妨げとなってきた。3.0Tesla MRIによる情報の有用性を検討したところ、静脈叢を描出できることを確認し、従来の概念は不正確であったことを明らかにした。また拡散強調画像では勃起神経温存手術の選択に対して貴重な情報を提供することも明らかにし、この手術のアウトカム向上に期待できることを確認した。

### F. 研究発表

なし

### G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

## 局所再発癌に対する合理的な手術法の開発

分担研究者 森谷亘皓 国立がん研究センター中央病院 下部消化管外科 科長

### 研究要旨

根治的治療法は完全切除である。FRTに対するTPESは一括切除かつ切除断端の確保が可能な合理的術式である。TPESを82例に実施し、適応拡大をした症例の成績に言及した。抗がん剤治療に比較し治療コストも低く、QOLが向上した症例も経験された。Double stomasでの生活ではあるが長期生存例は職場復帰しほぼ満足な生活の質を保っていた。

### A. 研究目的

直腸癌局所再発の唯一の根治的治療法は再発巣の完全切除である。骨盤内進展程度と遠隔転移の有無により治療方針特に手術適応が決定される。骨盤壁固定浸潤再発癌（fixed recurrent tumor, FRT）に対して仙骨合併骨盤内臓全摘術（total pelvic exenteration with distal sacrectomy, TPES）は、一括切除かつR0手術が可能な発育進展様式に適合した手術法である。今日まで積極的に採用してきた。過大な手術侵襲やダブルストーマでの生活を余儀なくされるなどの理由により術式の評価は必ずしも確立していない。そこで侵襲度と合併症の軽減を図る術式の改良、遠隔成績、病理組織学的検討を行い、FRTに対するTPESの意義の確立と適応の拡大を図ることを目的とする。

### B. 研究方法

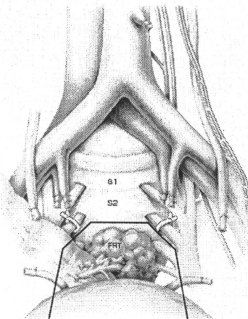
1985年～2010年の期間、外科治療をうけた局所再発直腸癌204例で、手術術式の内訳は、試験開腹または人工肛門造設が16例、再発巣切除・低位前方切除・腹会陰式直腸切断術（以下、Limited surgery；LS）62例、骨盤内臓全摘（以下、TPE）44例、骨盤内臓全摘・仙骨合併切除（以下、TPES）82例である。TPEの一例に小線源治療を行い手術適応の拡大を行った。手術時間、出血量、合併症から見た手術侵襲、摘除標本の病理学的検討、予後因子、仙骨切除レベルとの遠隔成績に及ぼす関係などを検討した。倫理面への配慮は以下の如く行った：TPESは超拡大手術の範疇に入る。また術後はダブルストーマで生活することになる。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。自己決定権が行使できる環境を患者および家族に提供するため、拡大手術以外の、例えば放射線化学療法や集学的治療法などについても、知りうる限りの情報を与えるように努め、この手術療法に強い希望がある患者のみにTPESを実施した。

### C. 研究結果

#### 1) 手術適応の確立

FRTに対する手術適応を確立した。：1. 骨盤内

に局限する単発再発巣 2. Sciatic notchやsacral promontoryなど高位に再発巣が進展していない。3. 外腸骨動脈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。6. 高位仙骨切除は行わずS2仙骨下縁にとどめる（下図参照）以上6項目を適応基準とした。65Gy照射例やS1下縁に浸潤が及ぶなど適応外の4例にも適応を拡大し外科治療を実施した。



#### 2) 適応を拡大した症例について

症例1：両側側方郭清後の局所再発。再発癌に対し45Gyの術前照射後にTPESを実施した。側方郭清後の手術野は予想以上の高度繊維化に覆われ内腸骨動脈静脈と再発巣の進展範囲の認識が全く不可能で、S2仙骨上部で切断を行ったが残念ながらR2に終えた。側方郭清後の郭清領域での再発は手術適応から除外すべきと考えられた。

症例2：仙骨神経叢高位（S1、S2神経）への浸潤を認めたため再発巣を可及的に切除し神経周囲遺残癌巣に対して4本のアフターローディングチューブを装着し術後小線源治療＋外照射を行った。早期に肺転移の出現を見たが7か月間の疼痛のコントロールは可能であった。

症例3：62歳男性直腸切断術後、局所再発巣はS1下縁に及ぶためS1仙骨部分切除を伴うTPE Sを実施。術後中等度の左側跛行を残したが、社会

復帰可能であった。術後2年目単発肺転移巣が出現し根治的肺切除を行い、TPES後6年の現在再発なく生存中である。

症例4：低位前方切除術後の再発に対し、約2年間に及ぶ化学療法が他院で行われた。その間抗がん剤のコストは数百万円に達していた。本術式の適応と判断されTPESが実施された。double stomaでのQOLの低下が心配されたが、抗がん剤の副作用（しびれ、手足症候群）に比較すれば許容できQOLは著しく向上した。

#### 4) 再々発様式と術後QOL

64%に再発を来した。うち骨盤内は20%であったが肺転移が56%と高率で治療成績向上のためには肺転移例の対策が不可欠である。また本術式ではdouble stomaでの生活となりQOL低下が危惧される。しかし、再発や拡大手術などを経験したこのpopulationでは必ずしも、double stomaでの生活はQOL低下に結びつかず、長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。また神経切除に伴う術後疼痛は一定期間高度で、術後6ヶ月ないし一年間の緩和ケアが必要であった。歩行に関してはS2以下の仙骨神経が両側温存されていれば支障はないが、S1やS2仙骨神経が切除されると歩行補助器が必要となる。

### D. 考察

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RO手術ができるかどうかである。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。適応拡大を試みた症例の検討をおこなった。効果の得られた症例もあったが合併症を引き金に二次癌を誘発したと思われた症例もあった。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。抗がん剤治療に比較し治療コストも低く、QOLが向上した症例も経験された。

### E. 結論

1. 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79例に実施し、手術適応の確立と適応の拡大を図った。
2. 抗がん剤治療に比較し治療コストも低く、QOLが向上した症例も経験された。
3. Double stomasでの生活ではあるが長期生存例は職場復帰し、ほぼ満足な生活の質を保っていた。

### F. 研究発表

- 1) Kok-Yang Tan, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Improving prediction of lateral node spread in low rectal cancers – multivariate analysis of clinicopathological

factors in 1,046 cases. Langenbecks Arch Surg 395: 545-549, 2010

- 2) Kusters M, Moriya Y, Harm J.T. Rutten, Cornelis, J.H. van de Velde.: Total Mesorectal Excision and Lateral Pelvic Lymph Node Dissection. Rectal cancer: International Perspectives on Multimodality Management. Humana Press (出版社), 2010
- 3) Kusters M, Wallner C, lange MM, DeRuiter MC, van de Velde CJ, Moriya Y, Rutten HJ.: Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment. Br J Surg 97(10): 1582-1587, 2010

## 科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究

分担研究者 中面 哲也 国立がん研究センター東病院 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

我々は、進行肝細胞がんを対象として、自ら同定したがん特異的抗原glypican-3(GPC3)を標的抗原としたペプチドワクチン療法の臨床第I相試験を実施して安全性と有効性を検討してきた。GPC3に続くHSP105由来ペプチドワクチン療法の臨床試験を実施する準備が整いつつある。免疫組織化学的解析により、様々ながんでHSP105蛋白が高率に発現していることを再確認するとともに、それらのがんにおけるHLAクラスI抗原の発現率も低くないことがわかった。

もう一つのがん抗原候補のSPARCに関しては、HLA-A2拘束性CTLエピトープペプチドの候補は同定できたものの、臨床応用に向けて有望なものか引き続き検証中である。

### A. 研究目的

我々は、進行肝細胞がんを対象として、自ら同定したがん特異的抗原glypican-3(GPC3)を標的抗原としたペプチドワクチン療法の臨床第I相試験を実施して安全性と有効性を検討してきた。本研究では、GPC3以外の我々が同定した様々ながん特異的抗原を用いて、その他のがんの免疫療法の開発を目指す。

膵がんのSEREX法により同定したHSP105は、正常では精巣でのみ高発現し、膵、大腸、食道、乳がん、メラノーマなど多様ながんに高発現することを発見し、報告してきた。HSP105はがん細胞のアポトーシスの抑制に関わっており、siRNAでHSP105の発現を落とすと様々ながん細胞がアポトーシスに陥る事も報告した。マウスモデルでHSP105が腫瘍拒絶抗原としても有用なことを証明してきたが、HLA-A24および-A2それぞれ2種類ずつ有望なCTLエピトープペプチドを同定している。これらの4種類のペプチドを用いた臨床試験の可能性を検討する。

SPARCは分泌糖タンパクで、細胞と細胞外マトリックスとの相互作用の調節、増殖因子の活性調節、MMPの発現制御に関わっている。発生過程や成人において組織の再構成が盛んな部位で発現が亢進する。メラノーマやグリオーマでは、がん細胞自身がSPARCを過剰に産生することが知られているが、それ以外の多くのがん種では腫瘍内部の間質細胞を中心に高発現が認められる。メラノーマやグリオーマ、あるいは様々ながん組織中の線維芽細胞を標的としたSPARC由来がんペプチドワクチン療法の開発も目指している。HLA-A24のエピトープペプチドは既に同定されており、HLA-A2のエピトープペプチドの同定を試みる。

### B. 研究方法

- 1) 免疫組織化学的解析によるヒトの様々ながん種におけるHSP105とHLA class Iの発現の検討を実施した。
- 2) SPARC由来HLA-A2拘束性CTLエピトープペプチドの同定

ヒトHLA-A2トランスジェニックマウスに候補ペ

プチドを免疫して、免疫後の脾細胞やリンパ節細胞を回収して、ELISPOTアッセイにより、HLA-A2のエピトープペプチドの同定を試みた。

(倫理面への配慮)

国立がん研究センターでは、教育研究に関わる生命倫理ならびに安全管理に関する問題を審議して、これらが適切に遂行されるように、国立がん研究センター倫理審査委員会が設置され規則が整備されている。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。その際、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。

さらに動物実験に際しては、各施設の動物実験指針を遵守し、動物愛護にも留意して研究を遂行するよう努めている。

### C. 研究結果

膵がんで6例中6例（100%）、大腸がんで7例中6例（85.7%）、食道がんで6例中6例（100%）、乳がんで8例中8例（100%）、胆道がんで5例中5例（100%）、咽頭がんで5例中5例（100%）、メラノーマで5例中5例（100%）と、いずれのがんでもHSP105蛋白が高率に発現していることがわかった。また、これらがんにおけるHLAクラスI抗原の発現率は、膵がんで6例中4例（67%）、大腸がんで7例中2例（29%）、食道がんで6例中4例（67%）、乳がんで8例中3例（38%）、胆道がんで5例中5例（100%）、咽頭がんで5例中1例（20%）、メラノーマで5例中5例（100%）であった。

SPARC由来HLA-A2拘束性CTLエピトープペプチドの候補を同定した。このペプチドの免疫により誘導されたCTLはペプチド特異性は示されているものの、がん細胞由来の内因性に提示されるペプチドへの反応性がまだ示されていない。



## D. 考察

HSP105由来HLA-A24および-A2それぞれ2種類ずつ計4種類のペプチドを用いたペプチドワクチンの臨床試験の計画書を作成し、一方では製薬企業への導出に向けたアプローチを展開中である。

SPARCにおいては、候補のペプチドが真のエピトープペプチドになりうるか、さらに検討を続けている。

## E. 結論

GPC3に続くHSP105由来ペプチドワクチン療法の臨床試験を実施する準備が整いつつある。

SPARC由来HLA-A2拘束性CTLエピトープペプチドの候補は同定できたものの、臨床応用に向けて有望なものか検証中である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Tanaka Y, Hayashi S, Nakatsura T. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci.* in press, 2011.
- 2) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol. Rep.* 24(2):521-528, 2010.
- 3) Saito Y, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, Nakatsura T. Identification of B2-microglobulin as a candidate for early diagnosis of imaging invisible hepatocellular carcinoma in patient with liver cirrhosis. *Oncol. Rep.* 23(5): 1325-1330, 2010.
- 4) Horie K, Tsuchihara M, Nakatsura T. Silencing of secreted protein acidic and rich in cysteine inhibits the growth of human melanoma cells with G<sub>1</sub> arrest induction. *Cancer Sci.* 101(4):913-919, 2010 Apr.
- 5) 中面哲也, 第5章がんワクチン がん抗原の同定法と種類、それを用いた免疫療法, 次世代ワクチンの産業応用技術 (神谷齊監修), シーエムシー出版, 213-218, 2010.
- 6) 中面哲也, ペプチドワクチン 国内で臨床試験の行われているペプチドワクチン療法 GPC3 (特集: がん免疫療法の進歩と問題点—ペプチドワクチン療法、抗体療法、細胞療法—), 月刊Mebio 2010年12月号 (vol.27 No.12), メジカルビュー社, 49-55, 2010.
- 7) 中面哲也, 免疫療法 (特集: がん治療の最前線), 理大科学フォーラム2010年11月号, 東

京理科大学, 32-35, 2010.

### 2. 学会発表

- 1) Prognostic value of postoperative alpha-fetoprotein level on recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. Daisuke Nobuoka, Yuichiro Kato, Naoto Gotohda, Shinichiro Takahashi, Masaru Konishi, Taira Kinoshita, Tetsuya Nakatsura. AACR 101th Annual Meeting 2010 (Washington, DC), April 17-21, 2010.
- 2) 肝細胞がん免疫療法で立ち向かう、中面哲也 ランチョンセミナー6、第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (仙台)、2010年5月26~28日
- 3) Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン後の患者PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立、吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、土原昌己、白川博文、黒沼俊光、中面哲也 第14回日本がん免疫学会総会 (熊本)、2010年7月22、23日
- 4) Expression of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> regulatory T cells in patients with breast cancer. Sakemura N, Nakatsugawa M, Yoshikawa T, Imoto S, Isaka H, Itoh H, Imi K, Tasaki E, Shimada T, Wada N, Nakatsura T. 14th International Congress of Immunology (第14回国際免疫学会議) (神戸)、2010年8月22~25日
- 5) Identification of HLA-A\*0201-restricted CTL epitope of a novel tumor-associated antigen, Lengsin. Nakatsugawa M, Yoshikawa T, Sakemura N, Horie K, Shimomura M, Saito Y, Kikuchi Y, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato N, Nakatsura T. 14th International Congress of Immunology (第14回国際免疫学会議) (神戸)、2010年8月22~25日
- 6) Simple and useful ex vivo expansion of antigen-specific CTLs and V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells simultaneously without DCs. Tomiyama M, Takahara M, Yoshikawa T, Sakemura N, Nakatsura T, Nieda M, Maekawa R. 14th International Congress of Immunology (第14回国際免疫学会議) (神戸)、2010年8月22~25日
- 7) Glypican-3-derived peptide vaccine therapy for cancer. (Workshop 3: The present status and the future perspective in cancer vaccine) Tetsuya Nakatsura. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society (第9回アジア臨床腫瘍学会学術集会) (岐阜)、2010年8月25~27日
- 8) 三次元細胞培養プレートと画像観察装置による新規薬剤感受性試験法、坂本るり子、中面哲也、酒村智子、下村真菜美、平川昇、渡辺博忠、田中覚、吉田かおり 第30回日本分子腫瘍マーカー研究会 (大阪)、2010年9月21日
- 9) 三次元細胞培養プレートでの初代がん細胞培養法の確立、下村真菜美、小澤ふじ子、坂本

るり子、小沢智、欠塚杏奈、吉田かおり、信岡大輔、酒村智子、菊池大和、白川博文、中面哲也 第30回日本分子腫瘍マーカー研究会(大阪)、2010年9月21日

- 10) 肝細胞癌における血清腫瘍マーカーとしてのGlypican-3の有用性、鈴木史朗、土原昌巳、齋藤由美、熊田卓、中面哲也 第30回日本分子腫瘍マーカー研究会(大阪)、2010年9月21日
- 11) The effect of SPARC-specific siRNA on the growth of cancer-associated fibroblasts. (SPARC特異的siRNAの腫瘍関連線維芽細胞増殖に対する効果)、堀江和峰、下村真菜美、中面哲也 第69回日本癌学会学術総会(大阪)、2010年9月22～24日
- 12) The new method for drug sensitivity assay with imaging device by the use of 3D cell culture plate. (三次元細胞培養プレートを用いた、画像観察装置による新規薬剤感受性試験法)、坂本るり子、中面哲也、酒村智子、下村真菜美、平川昇、渡辺博忠、田中覚、吉田かおり 第69回日本癌学会学術総会(大阪)、2010年9月22～24日
- 13) 国立がん研究センター東病院でのがんペプチドワクチン療法臨床試験の取り組み、中面哲也 第7回DIA日本年会(東京)、2010年10月28～29日
- 14) Glypican-3を標的としたがんワクチン、中面哲也 シンポジウム20「がん免疫療法」第48回日本癌治療学会学術集会(京都)、2010年10月28～30日
- 15) 国立がん研究センター東病院におけるがんペプチドワクチン療法臨床試験の経験から、中面哲也 日本がん免疫学会緊急シンポジウム「がんワクチン治療の現状と臨床」(東京)、2010年10月30日
- 16) 肝がんの免疫療法、中面哲也 特別企画【最近の話題】1、第38回日本肝臓学会東部会(東京)、2010年12月2～3日
- 17) The Frequency of Glypican-3 Peptide-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes Changes after Treatment for Hepatocellular Carcinoma. Daisuke Nobuoka, Yutaka Motomura, Hirofumi Shirakawa, Toshiaki Yoshikawa, Toshimitsu Kuronuma, Mari Takahashi, Shiro Suzuki, Munehide Nakatsugawa, Noriko Sakemura, Manami Shimomura, Kazutaka Horie, Toshiyoshi Fujiwara, Tetsuya Nakatsura. The 3rd JCA-AACR Special Joint Conference (浦安)、2011年3月1日～3日
- 18) Establishment of High Avidity CTL Clones from PBMCs of Patients Vaccinated with Glypican-3 Peptide. Toshiaki Yoshikawa, Shiro Suzuki, Munehide Nakatsugawa, Hirofumi Shirakawa, Daisuke Nobuoka, Noriko Sakemura, Yutaka Motomura, Tetsuya Nakatsura. The 3rd JCA-AACR

#### 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  
なし

## 科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発に関する研究

分担研究者 平家 勇司 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長

### 研究要旨

- ① 標準治療抵抗性進行腎細胞がんに対する $\alpha$ GalCer+IL2刺激単核球療法の臨床第I相試験が倫理審査委員会に承認された。その実施に向け、体制を整備中である。
- ② 純度、並びに高い抗腫瘍活性を持つNK細胞を効率よく増殖・活性化させる培養法を確立した。現在、臨床使用可能な閉鎖系培養システムの開発を行っている。

### A. 研究目的

本研究の目的は、既存の治療法に抵抗性を示すがんに対する新たな細胞免疫療法を、科学的並びに行政的視点を踏まえて開発することである。具体的には、標準治療抵抗性進行腎細胞がんに対する $\alpha$ GalCer+IL2刺激単核球療法の臨床開発を行うことと、NK細胞を用いた新たな細胞免疫療法の開発を行うことである。

### B. 研究方法

#### ① 標準治療抵抗性進行腎細胞がんに対する

$\alpha$ GalCer+IL2刺激単核球を用いた受動免疫療法腎細胞がんに対する分子標的薬剤が承認されたものの、治療関連合併症が強いうえ、耐性となった後の予後は極めて悪い。本細胞療法研究では、患者さんの同意のもとに、標準治療開始前に細胞を凍結保存しておき、標準治療抵抗性となった段階で解凍、培養を行い投与することを計画している。本年度は、左記臨床研究の倫理審査委員会への対応を行うと共に、承認後は体制整備を急ぎ行い、症例登録を行うことを目標とする。また、本研究に関連して行っている、細胞培養液・培養バッグを含む臨床用細胞培養システムの開発研究で生まれた培養装置・器具の、特許申請を行う。

#### ② 培養NKを用いた新たな細胞免疫療法の開発

NK細胞を効率よく増殖させるための培養方法を確立する。その際、複数の培養液を用いて、最適化された培養方法の確立を行う。その上で、培養NK細胞の純度並びに抗腫瘍活性を評価する。臨床応用可能な、閉鎖系バッグ培養システムを確立する。研究実施に際しては、臨床研究倫理指針等の関連指針を踏まえた研究計画を作成し、国立がん研究センター内の倫理審査委員会の承認を受けた上で行うこととする。

### C. 研究結果

① 標準治療抵抗性腎細胞がんに対する $\alpha$ GalCer+IL2単核球療法の臨床研究計画が、国立がん研究センターの倫理審査委員会に承認された。

現在、臨床試験実施に備えた体制整備を行っており、体制が整い次第、症例登録を開始する予定である。また、本研究に関連して開発した、培養細胞洗浄・濃縮装置の国際特許の申請を行った。

② NK細胞を効率よく培養するために、新たな培養方法の確立研究を行った。最適化された培地を使用することで、NK細胞を効率よく増殖させることができると共に、高い抗腫瘍活性のあるNK細胞が得られた。このNK細胞は、今までにない高い殺細胞効果を呈しているため、抗体を用いたADCC効果は明確ではなかった。この結果を踏まえ、培養NK細胞を用いた受動免疫療法を開発することとし、臨床応用を目指した検討に着手した。現在、臨床を想定した閉鎖系システムを用いた細胞培養法の検討を行っている。

### D. 考察

標準治療抵抗性進行腎細胞がんに対する $\alpha$ GalCer+IL2培養単核球療法の臨床研究計画が倫理審査委員会に承認された。左記研究は、標準治療に入る前の段階で、標準治療抵抗性になった後に行う探索的臨床研究に対する同意を取り、あらかじめ細胞採取・保存をしておくという、今までにない意欲的な試験計画となっている。今後の細胞免疫療法の一つの開発モデルとなると考えられる。また、新たな研究テーマとなった培養NK細胞は、遺伝子導入効率を高める研究過程で得られた副産物ではあるが、今までにない高い抗腫瘍活性を呈しており、臨床での効果が期待できると考えている。

### E. 結論

治療抵抗性進行腎細胞がんに対する $\alpha$ GalCer+IL2培養単核球療法の臨床研究計画が倫理審査委員会に承認された。現在、臨床応用へ向けた体制の確立を行っている。

新たなNK細胞療法の開発を行った。我々の培養法を用いることで、高い純度で、高い抗腫瘍活性をもつNK細胞を培養することができた。臨床使用可能な、閉鎖系での培養システムを開発中である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Soeda A, Morita-Hoshi Y, Kaida M, Wakeda T, Yamaki Y, Kojima Y, Ueno H, Kondo S, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Heike Y. Long-Term Administration of Wilms Tumor-1 Peptide Vaccine in Combination with Gemcitabine Causes Severe Local Skin Inflammation at Injection Sites. Jpn J Clin Oncol. 2010, Jul 22. Liu B, Ohishi K, Yamamura K, Suzuki K, Monma F, Ino K, Nishii K, Masuya M, Sekine T, Heike Y, Takaue Y, Katayama N. A potential activity of valproic acid in the stimulation of interleukin-3-mediated megakaryopoiesis and erythropoiesis. Exp Hematol. 2010, 38: 685-695.
- 3) Morita-Hoshi Y, Mori SI, Soeda A, Wakeda T, Ohsaki Y, Shiwa M, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaue Y, Heike Y. Identification of molecular markers for pre-engraftment immune reactions after cord blood transplantation by SELDI-TOF MS. Bone Marrow Transplant. 2010, 45: 1594-1601.
- 4) Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, Fukuda T. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2010, 45:405-406.

## G. 知的財産等の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特願2009-288141 遠心分離容器、遠心分離用容器の姿勢保持用アダプター及び遠心分離用具（PCT国際出願中）

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし