

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 副院長 太田三徳

研究要旨

進行肺癌ではいわゆる集学的治療：放射線、抗がん剤治療、手術を組み合わせる方法が中心となっている。進行 T 因子として肺門部浸潤肺癌と葉間浸潤肺癌の分析を通して免疫療法の必要性を検討した。

A 研究目的 進行肺癌ではいわゆる集学的治療：放射線、抗がん剤治療、手術を組み合わせる方法が中心となっている。進行癌の手術治療で問題となる因子は、T 因子では縦隔浸潤や、肺門部の大血管浸潤であり、N 因子ではリンパ節転移の迅速かつ微小転移の有無、M 因子では胸腔内播種や悪性胸水などである。これらの因子は手術適応、手術術式、予後に大きく影響し、現在も論点となっている。T 因子の分析を通して免疫療法の必要性を検討した。

B 方法

1. 肺門部浸潤癌の典型として気管支と肺動脈に浸潤した自己経験症例のうちで気管支と肺動脈の切除再建術の手術成績をまとめた。
2. 肺葉間裂を越えて浸潤した肺癌の手術後成績を比較して、T 因子の再評価を行った。

C 結果

1. 肺動脈と中枢気管支への浸潤癌の場合、気管支形成術に加え肺動脈形成術を追加することで、過剰な片肺全摘術の回避が可能で、手術後の生存率、早期合併症などの成績も良好であった。
2. 肺葉間裂を越えて浸潤した肺癌の場合は、腫瘍径が T2 であっても、予後は T3 に相当し、完全切除に加えて術後の治療が必要であることが示された。

D 考察

進行肺癌の治療ではなお手術治療が最善の予後を示すが、その成績は決して満足のいく値ではない。集学的治療で抗がん剤、放射線治療が手術前になが適応されても 3 期の肺癌では 30～40%の 5 年生存率が散見されるに留まっている。

リンパ節転移や遠隔転移がある場合の予後を改善させるには腫瘍選択的に働く抗がん剤や生体の免疫機能を制御した治療法の開発が必要である。

E 今回の成績の検討を通して、WT1 ペプチド療法を補助療法とする集学的治療が期待される。

F 論文発表

Kanzaki R, Ikeda N, Okura E, Kitahara No, Shintani Y, Okimura A, Kawahara K and Ohta M. Surgical results and staging of non-small cell lung cancer with interlobar pleural invasion. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 0 (2012) 1-4

G 学会発表

太田三徳、門田嘉久、大倉英司、北原直人、前田元、奥村明之進、松村晃秀. 肺動脈形成術を伴う気管支形成術 肺癌学会誌 51:383,2011

H 知的財産権の出願・登録

なし

肺癌外科治療とその病態に関する研究

研究分担者 国立病院機構刀根山病院 前田 元

研究要旨

肺癌手術後の予後は組織型によって大きく異なることが明らかになった。また、腫瘍の生物学的特徴を調べることによって、悪性度や抗癌剤の感受性を推測することができると考えられた。術後合併症の軽減のためには、高リスク群を術前に判別し、積極的な治療介入を行うことが必要である。

A. 研究目的

肺癌は癌による死因の第1位を占めており、その治療成績の向上が望まれる。外科治療は最も有効な治療法であるが、各組織型の特徴を踏まえた上で集学的な治療戦略を立てる必要がある。また、術後の合併症を克服するために有効な手段を確立する必要がある。これらを明らかにする目的で研究を行った。

B. 研究方法

- ①肺多形癌の接着分子、マトリックスメタプロテアーゼ、上皮間葉転換について検討するために、切除標本を用いて各種免疫染色を行った。
- ②腺扁平上皮癌の予後因子について、多施設データベースを用いて解析した。
- ③肺癌術後合併症の発生に BNP 値が関連するかどうかを分析した上で、介入研究として hANP と landiolol の効果を検討した。

- ④肺腺癌組織内の DPD 活性を測定し、術後 5-FU 投与による予後改善効果との関連性を検討した。

（倫理面への配慮）ヘルシンキ宣言に基づき、介入研究においては患者の同意を得た。施設内倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

- ①症例の集積を待ってから、免疫染色の結果と臨床情報を合わせて解析を行う予定である。
- ②腺扁平上皮癌は他の組織型と比較して予後不良であり、早期の症例であっても何らかの補助療法が必要と考えられた。
- ③BNP は肺癌術後の心肺合併症の予測因子であり、特に心房細動の発生と関連していた。hANP を投与することによって心房細動の発生を減少させることができた。landiolol は発生した心房細動の治療に有効であった。
- ④5-FU 投与の予後改善効果は、

DPD 低発現の腫瘍では認められたが、高発現の腫瘍では認められなかった。

D. 考察

肺癌手術後の予後は組織型によって異なることが明らかになった。同一病期であっても、腺扁平上皮癌の予後は明らかに不良であった。また、免疫染色や mRNA の定量により腫瘍の生物学的特徴を調べると、悪性度との関連や抗癌剤の感受性との関連が明らかになると考えられる。

術後の心肺合併症の発生に術前の心機能が関係していることが明らかになった。BNP による評価は有用であった。hANP 投与によって、心機能の改善効果が見られた。

E. 結論

肺癌手術後の予後改善のためには、組織型によって治療戦略を考える必要がある。また、腫瘍の生物学的特徴を調べることによって、悪性度や抗癌剤の感受性を推測することができる。

術後合併症の軽減のためには、高リスク群を術前に判別し、積極的な治療介入を行うことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

①Maeda H. Matsumura A. Kawabata T. Suito T. Kawashima O. Watanabe

T. Okabayashi K. Kubota I. Adenosquamous carcinoma of the lung: surgical results as compared with squamous cell and adenocarcinoma cases. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41:357-61.

②Nojiri T. Yamamoto K. Maeda H. Takeuchi Y. Funakoshi Y. Okumura M. Effect of low-dose human atrial natriuretic peptide on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary resection for lung cancer: A double-blind, placebo controlled study. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143:488-94.

③ Funakoshi Y. Sawabata N. Takeuchi Y. Kusumoto H. Kimura T. Maeda H. Clinical implication of pulmonary excision for undiagnosed peripheral lung cancer. Int Cardiovasc Thorac Surg 2011; 13:486-9.

④Nojiri T. Yamamoto K. Maeda H. Takeuchi Y. Funakoshi Y. Maekura R. Okumura M. Efficacy of low-dose landiolol, an ultrashort-acting β -blocker, on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2011. 59:799-805.

⑤Nojiri T. Inoue M. Yamamoto K. Maeda H. Takeuchi Y. Funakoshi Y. Okumura M. B-type natriuretic peptide as a predictor of postoperative cardiopulmonary

complications in elderly patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:1051-5.

⑥Shintani Y. Inoue M. Funakoshi Y. Matsumura A. Ohta M. Maeda H. Okumura M. Low dihydropyrimidine dehydrogenase correlates with prolonged survival in patients with lung adenocarcinoma treated with 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 2011; 31:4665-72.

2. 学会発表

①Maeda H. Matsumura A. Suito T. Kawabata T. Kawashima O. Watanabe T. Okabayashi K. Kubota I. Adenosquamous carcinoma of the lung: Surgical results compared with squamous cell and adenocarcinoma. *World Conference on Lung Cancer*(14) Amsterdam 2011.7.3-7.

②Nojiri T. Inoue M. Minami M. Sawabata N. Kadota Y. Shintani Y. Nakagiri T. Yamamoto K. Maeda H. Takeuchi Y. Funakoshi Y. Okumura M. Efficacy of low-dose human atrial natriuretic peptide on postoperative cardiopulmonary complications in elderly patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. *American Association for Thoracic Surgery*(91) 2011.5.7-11.

③野尻崇、井上匡美、南正人、澤端章好、門田嘉久、新谷康、中桐伴行、大瀬尚子、船越康信、竹内幸康、前田元、奥村明之進。術前 BNP 値は

高齢者肺癌の術後心肺合併症発生予測に有用か？ 日本外科学会定期学術集会(111) 2011.5.26-28.

④野尻崇、竹内幸康、楠本英則、大瀬尚子、船越康信、前田元、奥村明之進。肺癌術後心房細動に対する低用量ランジオロールの臨床効果。日本呼吸器外科学会総会(28) 2011.5.12-13.

⑤木村亨、前田元、竹内幸康、大瀬尚子、楠本英則、桃實徹、奥村明之進。病理病期 I 期非小細胞肺癌術後再発症例の臨床的検討。日本肺癌学会総会(52) 2011.11.3-4.

⑥新谷康、船越康信、門田嘉久、池田直樹、中桐伴行、井上匡美、澤端章好、南正人、竹内幸康、奥村明之進、前田元、太田三徳。N2 非小細胞肺癌に対する術前導入化学放射線療法後の手術成績。日本胸部外科学会定期学術集会(64) 2011.10.9-12.

⑦澤端章好、前田元、竹内幸康、南正人、井上匡美、新谷康、中桐伴行、奥村明之進。肺癌治療後の残存縦隔リンパ節転移の再病期診断に関して:cyto-pathological restaging の経験。日本肺癌学会総会(52) 2011.11.3-4.

⑧高濱誠、東山聖彦、松村晃秀、前田元、太田三徳、奥村明之進、良河光一、明石章則、斉藤幸人、岡田守人。エビデンスの変遷に基づく非小細胞肺癌術後補助化学療法の現況。日本肺癌学会総会(52) 2011.11.3-4.

⑨桃實徹、楠本英則、大瀬尚子、竹

内幸康, 前田元, 上田佳代. 若年者
に発生した胎児型肺腺癌の1手術例.
日本肺癌学会関西支部会(95)
2012.2.25.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予
定含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する集学的治療に関する研究

研究分担者 吉村雅裕

研究要旨

非小細胞肺癌・完全切除例といえども、今なお満足のいく治療成績は得られていない。本研究においては、治療成績向上を目的として、抗癌剤療法や免疫療法などを併用した集学的治療の研究を行う。

A. 研究目的

原発性肺癌術後の予後因子となるバイオマーカーを検討し、術後に免疫療法や抗癌剤療法を施行すべき症例の選択を行い、集学的治療により予後の改善を目指す。

B. 研究方法

原発性肺癌切除標本を用いた免疫組織学的染色により、バイオマーカーの発現と予後の関連を検討する。

（倫理面への配慮）

倫理委員会で承認され、患者本人からの文書による参加同意を必要とする。

C. 研究結果

cdc45、Wip1 の高発現が予後不良の指標となることが示された。

D. 考察

DNA 複製関連遺伝子群と DNA 損傷応答遺伝子群の高発現が術後再発の危険因子として重要であった。

E. 結論

更なるバイオマーカーの検討を行いつつ、WT1 ペプチドワクチン療法の feasibility, 有用性を第Ⅱ相臨床試験で検討する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Cancer Sci. • 102:1101-6 • 2011

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

早期肺腺癌の悪性度・進行に関与する分子生物学的研究

研究分担者 広島大学 岡田 守人 教授

研究要旨 がんの新規バイオマーカーの同定は悪性度の分類が可能となることが期待され、また新規分子治療標的となる可能性を含んでおり、translational research において非常に重要である。今回のような同一ヒト検体内での浸潤部と非浸潤部の比較は、個人の背景による調整が自動的になされており、選出された候補分子は非常に有望な可能性を秘めている。実際に、選出された2つの転写因子 *Notch2* と *Six1* の発現の有無により置換性増殖優勢浸潤腺癌症例におけるより高悪性度なサブグループを分類可能であった。今後は肺腺癌全体での検討や治療標的の可能性の模索、既知のバイオマーカーとの関連についての解析など実際の臨床応用に向けた更なる研究の発展が期待される。

A. 研究目的 肺腺癌の組織学的分類は複雑である。最近、肺腺癌の新しい分類法が提案されたが、新しい分類法における、上皮内腺癌、微小浸潤腺癌、置換性増殖優勢 (lepidic predominant) 浸潤腺癌を明確に区別することは困難である。置換性増殖優勢浸潤腺癌のすべてまたは一部のサブセットが微小浸潤腺癌から生じることを示す遺伝学的エビデンスを得ること、およびそのようなサブセットの臨床表現型を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法 レーザーマイクロダイセクション法および DNA マイクロアレイを用いて、単一の微小浸潤腺癌の非浸潤性癌細胞と浸潤性癌細胞で発現が異なる遺伝子を探索した。次に、微小浸潤腺癌 11

個における候補遺伝子の発現をスクリーニングし、非浸潤性から浸潤性への進行に対するこれらの候補遺伝子の寄与をトランスフェクションにより評価した。最後に、進行腺癌 64 検体における候補分子の存在を免疫組織化学的に検討した。

C. 研究結果

D. 考察 11 個の微小浸潤腺癌の浸潤性細胞で、2 種類の転写因子、*Notch2* と *Six1* がアップレギュレートされていた。トランスフェクション実験の結果、*Notch2* と *Six1* が腺癌細胞の上皮間葉転換を協同的に誘導することが示された。外因性 *Notch2* により、*Six1*、次いで *Smad3*、*Smad4*、*vimentin* がトランス活性化され、また、NCI-H441 肺上皮細胞の核が巨大化した。臨床

病理学的解析によれば、進行腺癌 64 検体のうち 3 分の 1 では、免疫組織化学染色で浸潤巣において *Notch2* と *Six1* がアップレギュレートされており、これらの腫瘍は悪性度の高い表現型を示していた。置換性増殖および浸潤巣がともに二重陽性 (*Notch2* と *Six1*) の患者、および置換性増殖巣が二重陰性で浸潤巣が二重陽性の患者の無病生存期間 (それぞれ 34.7 および 34.9 ヶ月) は、置換性増殖および浸潤巣がともに二重陰性の患者に比べて有意に短かった。

E. 結論 転写因子 *Notch2* と *Six1* の同時アップレギュレーションが、腺癌の非浸潤性から浸潤性への進行の一因であることが示された。このアップレギュレーションは、進行腺癌における悪性度の高い表現型に寄与していた。

F. 研究発表

1. 論文発表 Mima T, Okada M, Hagiya M, Miyata Y, Tsutani Y, Inoue T, Murakami Y, Ito A. **Upregulation of Notch2 and Six1 Is Associated with Progression of Early-Stage Lung Adenocarcinoma and a More Aggressive Phenotype at Advanced Stages.** Clin Cancer Res 2012;18: 945-55.

2. 学会発表

上記のタイトルで AACR2012

(シカゴ) で発表した。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

WT1 がんワクチンの肺がん治療に関する研究

研究分担者 四国がんセンター 胸部外科 山下素弘

研究要旨

肺がんの治療における診療状況を明らかにし、がんワクチン治療時の対照群としての診療状況を明らかにし、標準化の可能性を検討する。施設内での状況認識を診療録から後ろ向きに検討し、さらに他施設のアンケート調査も行い検討した。施設間及び各担当医師間でも多様性に富むことが明らかになった。

A. 研究目的

肺がん免疫療法に向け、手術対象例を中心にその治療状況および術後補助治療状況を把握し、がんワクチン治療時の対照（コントロール）群としての診療状況を明らかにする。

B. 研究方法

四国がんセンター胸部外科における術後病期別治療状況、術後補助治療状況を後ろ向きに検討した。診療録の記載から情報を抽出し、集計する。集計にあつては患者さんの氏名や生年月日、住所等の患者を特定できる情報は解析の対象としない。解析用の情報と患者を特定できる情報は区別して保管し、必要な場合は登録時に決定される登録番号を用いて匿名化し、データの照合を行うなど倫理面に配慮した。

C. 研究成果

当施設での治療成績の現状と、術後補助治療状況を明らかにした。術後の補療法は診療ガイドラインに従いながら経過観察をするが、病期及び経時的に変化させているが、検査内容・項目・頻度に統一したものは認めなかった。他施設（合計 44 施設）へのアンケート調査でも同様な傾向であることが明らかになった。

D. 考察

同一施設内の担当医師間のみならず、施設間での経過観察における検査内容・項目・頻度などの多様性が大きかった。ワクチンによる免疫療法をはじめ各種臨床試験では検査内容・頻度など統一を図るため、これらをプロトコールで規定し、順守することが大切であることが示唆される。

E. 結論

日常臨床でも、治療後定期経過観察における標準的検査内容・項目・頻度などでは共通化すべきであると考えられる。

F. 1) 誌上発表

1. Motohiro Yamashita, Eisaku Komori, Shigeki Sawada, Hiroshi Suehisa, Isao Nozaki, Akira Kurita, Shigemitsu Takashima. Pulmonary angioplastic procedure for lung cancer surgery. *Gen. Thorac Cardiovasc Surg*; 58; 19-24, 2010.
2. Suehisa H, Yamashita M, Komori E, Sawada S, Teramoto N. Solitary fibrous tumor of the mediastinum. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*.(2010)58(4):205-208
3. 澤田茂樹、山下素弘、小森栄作、末久弘、荻野敦子、野上尚之、畝川芳彦、新海哲・当院の肺癌術後補助化学療法の現状・化学療法・2010・第37巻第3号:439
4. Shigeki Sawada, MD, PhD, Hiroshi Suehisa, MD, PhD, Motohiro Yamashita, MD, PhD, Masao Nakata, MD, PhD, Norihito Okumura, MD, PhD, Kazunori Okabe, MD, Hiroshige Nakamura, MD, PhD, Hirohito Tada, MD, PhD, Shinichi Toyooka, MD, PhD, Hiroshi Date, MD, PhD. Current status of postoperative follow-up for lung cancer in Japan Questionnaire survey by the Setouchi lung cancer study group -A0901-. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 60(2):104-111, 2012.
5. Kazuhiko Shien,, Motohiro Yamashita, Mikio Okazaki, Hiroshi Suehisa, Shigeki Sawada, Shinichiro Miyoshi. Institutional report – Primary lung cancer surgery after curative chemoradiotherapy for esophageal cancer patients. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:1002-1006.
6. Kazuhiko Shien, MD. Motohiro Yamashita, MD. Mikio Okazaki, MD. Hiroshi Suehisa, MD. Shigeki Sawada, MD. Akira Kurita, MD. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a pulmonary arteriovenous fistula. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59:371–375.

2) 学会発表

1. 末久弘, 岡崎幹生、澤田茂樹、山下素弘. VATS 生検で診断した肺クリプトコッカス症の3例. 第23回日本内視鏡外科学会総会 (22年10月 横浜)
2. 山下素弘, 岡崎幹生、末久弘、沢田茂樹. 胸腔鏡手術の結果胸腺

- adenosquamous cell carcinoma と診断された 1 例. 第 22 日本内視鏡外科学会. (22 年 10 月 横浜)
3. 末久弘, 加藤有加, 澤田茂樹, 加藤安津子, 尾上裕子, 村本理美, 岡崎幹生, 山下素弘, 禁煙クリティカルパスを用いた禁煙治療の効果に関する研究. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会. (22 年 10 月 長崎)
 4. 諏澤憲, 山下素弘, 岡崎幹生, 末久弘, 澤田茂樹. 当院における肺多形癌 12 手術症例の検討. 第 51 回日本肺癌学会総会. (平成 22 年 11 月 広島)
 5. 諏澤憲, 山下素弘, 岡崎幹生, 末久弘, 澤田茂樹. 当院における肺多形癌 12 手術症例の検討. 第 51 回日本肺癌学会総会. (平成 22 年 11 月 広島)
 6. 諏澤憲, 平 豊, 小林美恵, 末久弘, 澤田茂樹, 山下素弘. 当院における同時多発肺手術症例の検討. 第 28 回日本呼吸器外科学会総会. (平成 23 年 5 月 別府)
 7. 山下素弘, 平野豊, 小林美恵, 末久弘, 澤田茂樹, 小森栄作, 栗田啓. 根治的放射線化学療法後の肺癌サルベージ手術の検討. 第 28 回日本呼吸器外科学会総会. (23 年 5 月 別府)
 8. 諏澤憲, 山下素弘, 末久弘, 澤田茂樹. 間質性肺炎合併肺癌切除症例の検討. 第 50 回日本肺癌学会 中国・四国支部会. (平成 23 年 7 月 倉敷)
 9. 末久弘, 諏澤憲, 澤田茂樹, 山下素弘, 白山裕子, 寺本典弘. 診断と治療方針に苦慮している子宮平滑筋腫肺転移の 1 例. 第 50 回日本肺癌学会中国・四国支部会 (23 年 7 月 倉敷)
 10. M.Yamashita, H.Suehisa, S. Sawada, Y. Katou, N. Nogami, T.Shinkai. Surgical results of superior sulcus tumors in our institute. 14th World Conference on Lung Cancer. (23 年 7 月 Amsterdam)
 11. 諏澤憲, 末久弘, 澤田茂樹, 山下素弘, 栗田啓. 気管 Fibroepithelial polyp の 1 例. 第 65 回愛媛外科集談会総会 (平成 23 年 8 月 松山)
 12. 諏澤憲, 末久弘, 澤田茂樹, 山下素弘. 胸骨正中アプローチを用いた左肺癌の 4 切除例. 第 34 回愛媛呼吸器外科研究会 (平成 23 年 10 月)
 13. 山下素弘, 豊岡伸一, 奥村典仁, 中村廣繁, 中田昌男, 多田弘人, 梶原伸介, 渡辺直樹, 岡田守人, 三好新一郎, 伊達洋至 非小細胞肺癌術後補助化学療法としての CBDCA+PTX vs UFT による多施

設共同第3相試験報告(SLCG0401) 日本肺がん学会総会 ワークシ
ョップ (H23.11月)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究

研究分担者 国立病院機構九州がんセンター臨床研究センター腫瘍病態研究部長
杉尾 賢二

研究要旨

病理病期 I 期の 256 症例の遺伝子変異の解析を行い、K-ras 変異は再発の予後因子であり、EGFR 変異は再発後の EGFR-TKI に対する治療効果予測因子であることを明らかにした。今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法のデザインのなかの割り付け因子の設定根拠に有用と考えられる。

A 研究目的

EGFR 遺伝子変異、K-ras 遺伝子変異および EML4-ALK 融合遺伝子変異は、肺腺癌の driver mutation であり、治療方針決定の上、不可欠な遺伝子情報である。病理病期 I 期の肺腺癌切除例の予後におけるこれらの遺伝子変異の意義を検討する。

B 研究方法

肺切除を施行した病理病期 I 期の 256 症例を対象とした。EGFR (Exon19, 21) および K-ras (Codon12, 13) は Fragment 解析とシーケンス法。EML4-ALK 遺伝子融合変異は multiplex RT-PCR 法および免疫組織化学染色法にて測定し、臨床病理学的因子及び予後との関連について検討した。

C 研究結果

EGFR 変異は 122 例 (47.6%)、K-ras 変異は 14 例 (5.5%)、EML4-ALK 変異は 7 例 (3%) に認めた。EGFR 変異の有無と術後無再発生存期間 (DFS)・全生存期間 (OS) に有意差はなく、K-ras 変異群は野生群に比し、DFS・OS とともに有意に予後不良であった。41 症例が再発し、EGFR-TKI 投与群 (n=24) において EGFR 変異型 (n=14) は、野生型 (n=10) に比し有意に予後良好であった。

D 考察

I 期肺腺癌切除症例において、K-ras 変異は再発の予後因子であり、EGFR 変異は再発後の EGFR-TKI に対する治療効果予測因子である。EML4-ALK 融合遺伝子に関しては、症例数が少ないこともあり今後の課題である。

E 結論

肺腺癌の I 期 (IA/IB) 症例の遺伝子学的背景と予後解析から、今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法のデザインのなかの割り付け因子の設定根拠に有用と考えられる。

F 研究発表

1 論文発表

- 1) Ohba T, Sugio K, Kometani T, Yamaguchi M, Hamatake M, Nosaki K, Takeoka H, Kitajima H, Hirai F, Seto T, Taguchi K, Nishiyama K, Shida Y, Ichinose Y: Signet ring cell adenocarcinoma of the lung with an *EML4-ALK* fusion gene mimicking mucinous (colloid) adenocarcinoma: A case report. *Lung Cancer* 73:375-378, 2011
- 2) Maruyama R, Hirai F, Ondo K, Kometani T, Hamatake M, Seto T, Sugio K, Ichinose Y. Concurrent chemoradiotherapy using cisplatin plus S-1, an oral fluoropyrimidine, followed by surgery for selected patients with stage III non-small cell lung cancer: a single center feasibility study. *Surgery Today*, 41(11):1492-1497, 2011
- 3) Osoegawa A, Kometani T, Nosaki K, Ondo K, Hamatake M, Hirai F, Seto T, Sugio K, Ichinose Y. LKB1 mutations frequently detected in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 41(9):1132-1137, 2011

2 学会発表

- 1) 2011 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO)
(平成 23 年 6 月 3-7 日, Chicago)
Ohba T, Sugio K, Kometani T, Yamaguchi M, Hamatake M, Nosaki K, Takeoka H, Kitajima H, Hirai F, Seto T, Ichinose Y
Mutations of EGFR, K-ras, and EML4-ALK genes in resected lung adenocarcinoma and their clinical significance
- 2) 14th World Conference on Lung Cancer
(平成 23 年 7 月 3-7 日, Amsterdam)
Yamaguchi M, Ohba T, Kometani T, Hirai F, Maruyama R, Hamatake M, Takeoka H, Nosaki K, Kitajima H, Seto T, Sugio K, Ichinose Y
Induction concurrent chemoradiotherapy followed by surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: A feasibility study
- 3) 第 52 回日本肺癌学会総会
(平成 23 年 11 月 3-4 日, 大阪)
濱武基陽, 大場太郎, 平井文彦, 北島寛元, 山口正史, 丸山理一郎, 瀬戸貴司, 杉尾賢二, 一瀬幸人
非小細胞肺癌切除例の胸腔内洗浄細胞診陽性症例に関する臨床的検討
- 4) 第 52 回日本肺癌学会総会
(平成 23 年 11 月 3-4 日, 大阪)
大場太郎, 杉尾賢二, 平井文彦, 北島寛元, 山口正史, 丸山理一郎, 濱武基陽, 瀬戸貴司, 一瀬幸人
進行再発非腺癌非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 治療効果の検討

5) AACR-NCI-EORTC International Conference:Molecular Targets and Cancer Therapeutics
(平成 23 年 11 月 12-16 日, San Francisco)

Ohba T, Sugio K, Toyokawa G, Hirai F, Yamaguchi M, Maruyama R, Hamatake M, Seto T,
Ichinose Y

G 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特にありません。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法に関する研究

研究分担者 独立行政法人国立がん研究センター東病院
呼吸器腫瘍科 呼吸器外科 吉田 純司 外来医長

研究要旨

術後補助療法を行うべき対象を選定するための予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行い、組織分化度、血管浸潤、臓側胸膜浸潤、線維化間質、喫煙歴などが予後不良因子であることを報告した。将来の T 因子の定義、術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

A. 研究目的

肺癌術後補助療法として化学療法が確立されているが、その absolute benefit は5年生存率で10%程度にとどまり、副作用も看過できない。副作用が少なく紅花の高い WT1 ペプチド免疫療法の臨床治験が待たれるが、術後補助療法を行うべき対象を選定するための予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行う。

B. 研究方法

当院での非小細胞癌完全切除症例を対象として、単変量解析、多変量解析を用いて予後不良因子を同定する。

（倫理面への配慮）既存のカルテから採集するデータを匿名化して検討するのみで、人権に抵触することはない。「疫学研究に関する倫理指針」、第3の1の(2)の[2]

のイ、「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に相当し、対象者からインフォームド・コンセントを受けないが、本研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従って適切に管理し、その保護に努める。

C. 研究結果

別紙に示す論文で発表したように、通常の TNM 分類に加え、組織分化度、血管浸潤、臓側胸膜浸潤、線維化間質、喫煙歴が予後不良因子であることを示した。また、扁平上皮癌と腺癌では全体的に予後が異なり、腺癌では solid subtype の成分が予後不良因子であることを示した。

D. 考察

現在の TNM 分類では、T 因子に

組み込まれている病理学的(顕微鏡的)所見は臓側胸膜浸潤のみであるが、上記した因子の予後に及ぼす影響も組み込んでいくことを検討すべきである。

E. 結論

将来の TNM 分類では、組織型、組織亜型、組織分化度、血管浸潤、線維化間質などの影響も勘案して T 因子を定義すべきである。術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

F. 研究発表 別紙のとおり

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む) なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌の治療効果評価における三次元的CT体積測定法の有用性に関する研究

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 富山憲幸 教授

研究要旨

肺腫瘍は周囲をCT濃度が大きく異なる肺組織に囲まれているため、腫瘍の抽出（セグメンテーション）が容易であり、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いることにより三次元的に体積を測定することができるようになった。三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に大きく寄与できることが予想される。本研究では、非小細胞肺癌の治療効果判定に三次元的体積測定を応用し、RECISTと対比しながら、その有用性を検証する。この手法を確立し、WT1がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する。

A. 研究目的

非小細胞肺癌の治療効果判定には、主に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）が用いられているが、RECISTでは腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次元的に測定する。このため、腫瘍縮小効果を正確に反映していないことが指摘されていた。本研究では、ヘリカルCTから得られたボリュームデータとコンピュータ支援画像診断(computer assisted diagnosis : CAD)の最新技術を駆使して、肺腫瘍の三次元体積を測定し、腫瘍縮小効果を正確に評価してこれを検証することを目的とする。

B. 研究方法

1. 非小細胞肺癌病変の連続ボリュームCTデータを取得後、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いて腫瘍体積の三次元的測定と再現性の評価

- ・ 抗がん剤治療中の非小細胞肺癌症例100例を対象に治療前・1コース治療毎・治療終了後にCTを撮影する。CT装置は大阪大学医学部附属病院に設置されている検出器64列以上のマルチスライスCT（GEヘルスケア株式会社製、あるいは東芝メディカル株式会社製）を用いる。撮影条件は電圧120KV、電流はCT装置に内蔵されている自動被曝低減システムを用いて被曝線量を低減する。腫瘍全体を0.625mm以下の薄いスライス厚で撮影して、腫瘍全体の連続画像を取得する。得られたボリュームデータはPACSシステムを介して、サーバーに保管する。

- ・ サーバーから3Dワークステーション（GEヘルスケア株式会社）（現有）に上記で取得したボリュームデータを転送し、ワークステーションに実装されている肺結節解析ソフト

ト (Lung VCAR) を用いて、腫瘍の体積を三次元的に測定する。

・すべての症例の測定はそれぞれ3人の放射線科医で行い、腫瘍平均体積・標準偏差を計算し相関検定を行い、測定者間の誤差を検証して再現性を評価する。

2. RECIST 1.1 に準じて腫瘍最大径を計測し、三次元的体積測定法との対比・精度検証

・上記症例に対して治療前・1コース治療毎・治療終了後に撮影されたCT画像からRECIST 1.1 に準じて腫瘍最大径を計測する。次に、腫瘍が球形であると仮定し、腫瘍最大径を直径として腫瘍の体積を計算する。このデータを三次元的体積測定法にて計算された結果と対比し、それぞれの症例において両測定の方法の体積差を計算し、検討する。

・治療効果判定においても両測定法を対比する。まず、治療経過中に撮影されたCT画像からRECIST 1.1 に基づいて腫瘍最大径を計測し、治療効果判定を行う。また上述の腫瘍形態が球形であるという仮定を治療効果判定にも適応し、RECIST 1.1 を参考に三次元的体積測定法での治療効果評価を次のように定義する。CR:腫瘍の消失が4週以上持続、PR:腫瘍体積の $65.7\% (=1-0.7 \times 0.7 \times 0.7)$ 以上の縮小が4週以上持続、PD:腫瘍体積の $72.8\% (=1.2 \times 1.2 \times 1.2 - 1)$ 以上の増大、SD:PRにもPDにも該当しない変化。この定義に基づいて治療経過中に撮影されたCT画像から三次元的体積測定法にて計算された体積から治療効果を判定する。最後に両測定法による治療効果判定を対比・検討する。

(倫理面への配慮)

・本研究で扱う画像データ及び臨床データの取得にあたっては患者本人より文書による informed consent を取得する。

C. 研究結果

コンピュータ支援画像診断プログラムを用いた肺腫瘍の三次元的体積測定を腫瘍体積変化率の評価に導入した結果、再現性よく微小な体積変化の検知が可能であった。また、また、人が手で計測するのではなくコンピュータを用いて自動的に計算しているため、算出された腫瘍体積の再現性が大変高かった。三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に有用であった。現在引き続き、さらなる症例を蓄積中である。

D. 考察

抗がん剤に対する腫瘍の客観的な縮小効果を評価する試みは1960年代から開始されているが、代表的な定義は世界保健機関(WHO)が1979年にWHOハンドブックとして公表したものが最初である。しかし、WHO規準を用いるうちにいくつかの問題が生じてきた。これらの問題を解決するために、WHO規準の改訂版を策定することとなり、2000年に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(Response Evaluation Criteria in Solid