

Extrapancreatic neural invasion as a predictor of shorter DFS in patients with pancreaticoduodenectomy and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. International Symposium on Pancreas Cancer., 京都, 2012.10.

- 131) 酒井健司, 高橋進一郎, 小嶋基寛, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大. Borderline resectable 膵癌に対する術前化学放射線療法後に切除可能となった症例における臨床病理学的検討. Borderline resectable 膵癌に対する術前化学放射線療法後に切除可能となった症例における臨床病理学的検討. 第17回日本外科病理学会各術集会, 仙台, 2012年10月.
- 132) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 齋藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 小林昭広, 西澤雄介, 大津 敦, 吉野孝之. 根治切除不能大腸癌肝転移に対する化学療法後切除の早期再発因子. 第50回日本癌治療学会学術集会, 神奈川, 2012年10月.
- 133) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 膵液漏減少を目指した膵空腸吻合の工夫. 第74回日本臨床外科学会総会, 東京, 2012年11月.
- 134) 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大. 腹腔鏡下肝切除術における手技の変遷と現在の工夫について. 第74回日本臨床外科学会総会, 東京, 2012年11月.
- 135) 北口和彦, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大. 浸潤性膵管癌における術後膵液瘻と長期予後及び再発様式に関する検討. 第74回日本臨床外科学会総会, 東京, 2012年11月29日.
- 136) 西田保則, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西大. TNM分類 第7版による肝門部胆管癌病期分類の評価. 第74回日本臨床外科学会総会, 東京, 2012年11月.
- 137) 宮本英明, 小島隆嗣, 矢野友規, 全田貞幹, 布施望, 吉野孝之, 土井俊彦, 金子和弘, 秋元哲夫, 大津 敦. 臨床病期 I 期食道癌に対する予防照射を加えた根治的放射線療法の治療成績. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, 大阪, 2012年
- 138) 鳩貝 健, 矢野友規, 小島隆嗣, 依田雄介, 柳下淳, 大野康寛, 池松弘朗, 金子和弘, 大津 敦. 当院における食道癌の根治的放射線療法後の局所遺残・再発病変に対する光線力学療法の長期予後の検討. 第66回日本食道学会学術集会, 長野, 2012年.
- 139) Morimoto H, Yano T, Yoda Y, Satake H, Yagishita A, Kojima T, Oono Y, Ikematsu H, Kaneko K. Clinical Impact of Screening for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma., DDW2012, SanDiego, 2012.

H: 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
 - 1) 特願 2012-197917: 画像生成装置及びプログラム
 - 2) 特願 2012-197915: ポジトロン放出核位置検出装置
 - 3) 特願 2012-161830: 画像処理装置及びプログラム
 - 4) 特許第 4984906 号: 荷電粒子線照射装置
 - 5) 登録 10-1152723 (韓国/2012 年): 荷電粒子線照射制御装置及び荷電粒子線照射方法
 - 6) 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、渡辺俊一、吉田幸弘、土屋了介、鎌江春憲、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
 - 7) 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、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)
 - 8) 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、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)
 - 9) 特許第 5112615 号 日本で特許登録済み
発明者: 中面哲也、西村泰治
発明の名称: 癌抗原及びその利用
出願人: (株)メディネット、
出願日: 2003 年 8 月 29 日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
受賞
第 104 回日本医学物理学学会学術大会、「放射線治療装置別プラグイン機能を有した国産治療計画装置の開発」、優秀研究賞、2012年9月

Ⅲ. 分担研究報告

高度進行胃癌化学療法奏効例に対する安全な手術法の開発

分担研究者 木下 平 愛知県がんセンター総長

研究要旨

高度進行胃癌症例に対しては、全身化学療法が第一選択となることが多いが、化学療法のみで根治が得られることはまれである。過去の高度進行胃癌化学療法奏効後手術症例に関する検討の結果、現時点では高度進行胃癌化学療法奏効後に根治切除ができる症例は極めて少なく、その予後も不良であった。StageIV胃癌治療例430例について見ると、組織型分化型、奏効度CR/PR、奏効期間90日以上、などの症例で、より原発巣切除の効果が大きい傾向にあった。また、化学療法後の手術の手術短期成績を比較すると、化学療法後手術症例では、手術時間が有意に長かったが、その他、出血量、術後合併症の頻度には有意な差はなかった。奏効度PR以上、あるいはSD/分化型/奏効期間90日以上を満たす症例では、化学療法奏効後の切除により予後改善が期待されるが、今後、前向き試験により、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の安全性、有効性を検討していく必要がある。

A. 研究目的

高度進行胃癌症例に対しては、全身化学療法が第一選択となることが多いが、化学療法のみでは根治が得られることはまれである。切除不能胃癌が化学療法により切除可能となった場合には、切除により長期生存が期待されるが、その切除の適応、安全性、効果についての情報はほとんどない。本研究は、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する、安全で有効な手術療法の開発を目的とする。

B. 研究方法

国立がん研究センター東病院における過去の高度進行胃癌化学療法奏効後手術症例について検討し、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術における問題点を明らかとするとともに、愛知県がんセンター中央病院における過去の症例の検討から、高度進行胃癌症例における手術の意義を検討、手術療法が有効な可能性のある症例群の抽出を試みる。併せて、愛知県がんセンター中央病院における過去の化学療法後手術症例と手術先行症例との手術短期成績を比較し、化学療法後手術の安全性を確認する。その後、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の安全性、有効性を確認する前向き臨床試験のプロトコルを作成する。

（倫理面への配慮）

研究で得られたデータはすべて統計学的に集計され処理されるため、患者個人の名前が公表されることはない。前向き臨床試験を行う際には、施設IRBの承認を得て、実施する予定であり、倫理面にも十分に配慮している。

C. 研究結果

国立がん研究センター東病院において、化学療法奏効後に根治を目指した手術を行った症例は1992年7月～2008年12月までに17例に過ぎず、同期間の初発胃癌開腹例3222例の0.5%に過ぎなかった。更に、このうち実際に根治切除が可能であった症例は6例に過ぎず、その治療成績も不良であった。

愛知県がんセンターの化学療法施行患者データベ

ースの2001年4月～2008年7月のStageIV胃癌治療例430例について見てみると、原発巣切除ありの症例で有意に予後良好ではあったが、5年以上の長期生存割合は両者で大きな差はなかった。年齢、性別、PS、転移部位数、組織型、化療Regime、ファーストライン治療の奏効度、奏効期間別に、原発巣切除例に対する非切除例のハザード比を比較検討すると、組織型分化型、奏効度CR/PR、奏効期間90日以上、などの症例で、より原発巣非切除・切除のハザード比が大きい傾向にあった。実際に、奏効度PR以上、あるいはSD/分化型/奏効期間90日以上を満たす85例について、非切除例と切除例の予後を年齢、性別、転移部位数、PSによるmatched-pair analysisを用いてretrospectiveに解析すると、非切除例の3年生存23%に対し、切除例では61%と良好であった。

愛知県がんセンターにおける化学療法後手術症例46例と、手術先行群930例とを、年齢、性別、BMI、深達度、cN、遠隔転移の有無、術式、郭清度、脾摘の有無、輸血の有無によるmatched-pair analysisを用いてretrospectiveに解析すると、化学療法後手術症例では、手術時間が有意に長かったが、その他、出血量、術後合併症の頻度には有意な差はなかった。

D. 考察

本研究の結果、現時点では高度進行胃癌化学療法奏効後に根治切除ができる症例は極めて少なく、その予後も不良であること、奏効度PR以上、あるいはSD/分化型/奏効期間90日以上を満たす症例では、化学療法奏効後の切除により予後改善が期待されること、化学療法後の手術は比較的 safely に施行可能であることが判明したが、いずれもretrospectiveな検討であり、今後は更に前向き試験により、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の安全性、有効性を検討していく必要がある。

E. 結論

PR以上あるいはSD/分化型/奏効期間90以上の症例では、切除により生存成績の向上が期待される。今後、前向き試験により、高度進行胃癌化学療法奏

功例に対する手術療法の安全性、有効性を検討していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujita T, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, Daiko H, Nishimura M, Kuwata T, Ochiai A, Kinoshita T. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2):179-87.
- 2) Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Daiko H, Nishimura M, Katsumata K, Sugiyama Y, Kinoshita T. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol.*, 2012, 19(2):677-83.
- 3) Aizawa M, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Predictive value of baseline neutrophil/lymphocyte ratio for T4 disease in wall-penetrating gastric cancer. *World J Surg.*, 2011, 35(12):2717-22.

2. 学会発表

- 1) 伊藤 誠二, 伊藤 友一, 三澤 一成, 清水 泰博, 木下 平. 胃がん治療の過去と未来 胃がんの集学的治療の近未来. 第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月. 横浜
- 2) 後藤田 直人, 木下 敬弘, 加藤 祐一郎, 高橋 進一郎, 小西 大, 木下 平. 胃癌根治切除不能例における化学療法奏効後の外科的切除成績の検討. 第84回日本胃癌学会総会. 2012年3月. 大阪
- 3) 榎本 直記, 後藤田 直人, 木下 敬弘, 加藤 祐一郎, 高橋 進一郎, 小西 大, 木下 平. 上部胃癌に対する噴門側胃切除術におけるリンパ節転移様式の検討. 第84回日本胃癌学会総会. 2012年3月. 大阪
- 4) 酒井 健司, 加藤 祐一郎, 後藤田 直人, 木下 敬弘, 高橋 進一郎, 小西 大, 木下 平. Stage IV胃癌に対する集学的治療 胃癌肝転移に対する肝切除の治療成績. 第112回日本外科学会定期学術集会. 2012年4月. 千葉

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 西尾 禎治 国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発分野・ユニット長

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きれていない。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、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を目指す。

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。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外部モニターすることで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。

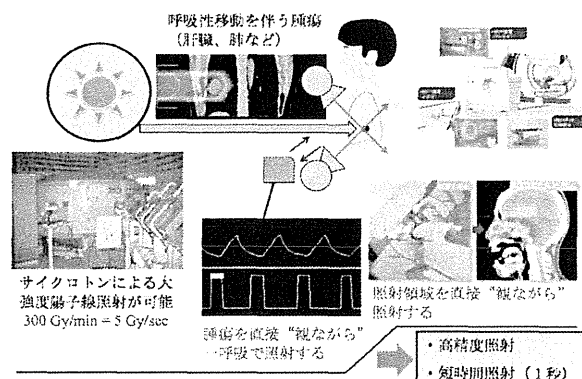


図1：陽子線ワンショット照射法の概念図

そこで、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。図1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、陽子線サイクロトロン加速器から出射される大強度陽子線を用いて、陽子線照射中の腫瘍位置を直接的に観測し、腫瘍位置の同定によるビーム制御を可能とするシステムを主軸として構成する。尚、当センターの陽子線サイクロトロン加速器は10cm照射野で5Gy/secの大強度陽子線が照射可能である。また、陽子線ワンショット照射により腫瘍へ確実に照射したことを確認するために、これまで研究開発してきた照射領域可視化システム（Beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port : BOLPs-RGp）との融合によって、高精度の陽子線治療を提供する統合システムの構築を念頭とする。昨年度までの研究開発において、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を構築（図2参照）し、現在も基礎検証を継続して行っている。

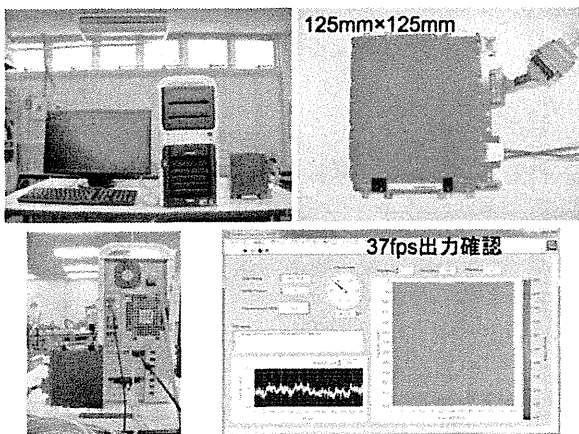


図2：開発したプロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システム。

大強度の陽子線を腫瘍へ短時間で照射する、陽子線ワンショット照射法においては、照射する陽子線の高い線量分布精度が要求される。そこで、本年度の研究では、陽子線ワンショット照射法に適した、正確な線量分布検証が効率良く実施可能な新たな線量分布計測システムの開発と基礎検証の実施を目的とする。

B. 研究方法

陽子線ワンショット照射法での陽子線は大強度であるため、その照射時間は非常に短時間である。そのため、照射中のビーム変動を計測できる線量分布計測システムが開発要素の一つとなる。更に、的確に腫瘍へ照射することが要求されるため、照射される線量分布測定に高い位置分解能が必要となる。そこで、それらの要求を満足する特性を持つプラスチックシンチレータを用いた線量分布計測システムの立案・設計を行い、プロトタイプ製作を行う。製作したプロトタイプ線量分布計測システムを用いた基礎検証を実施する。

C. 研究結果

プラスチックシンチレータ検出器を利用した線量分布計測システムの開発は、大別して2タイプのシステムを考案した。

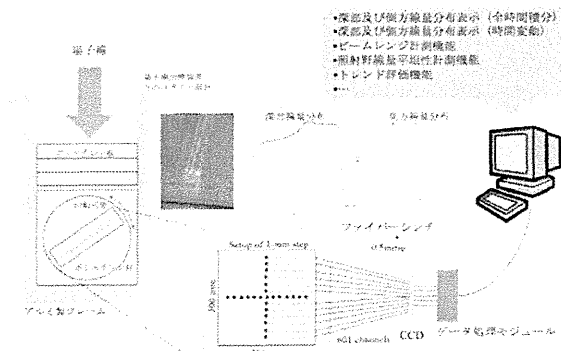


図3：ファイバースチンチレータアレイによる線量分布計測システムの概念図。

一つはプラスチックシンチレータの一つであるファイバースチンチを利用したシステムである。図3にファイバースチンチレータアレイによる陽子線線量分布計測システムの概念図を示す。1mmφ×長さ1mmの小型プラスチックシンチレータに1mmφの光輸送ファイバーを接着し、数百本を1列に隙間無く束ねてある。光輸送ファイバーのもう片方の端には、約1kHzで光量データを読み取り可能な半導体検出器にマウントした。この計測システムでは、1mmの検出位置分解能で、陽子線の深部及び側方の線量分布を計測することができる。陽子線の照射によるシンチレータ光を光輸送ファイバーで転送し、半導体検出器で転送された光量を電荷量に変換した後に、電荷計測用回路で各々のファイバースチンチに対する陽子線線量を計測する。ファイバースチンチが1mmφ×長さ1mmと小型であることから陽子線照射量に対する発光量の検証とファイバースチンチの密着度による光信号のクロストークの検証を製作した10本のプロトタイプファイバースチンチを用いて実施した結果、本システムの仕様で問題ないことを確認した。

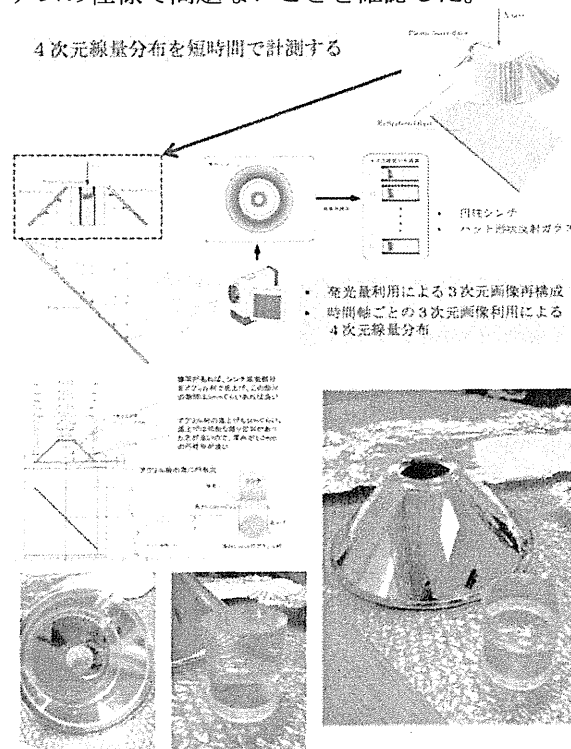


図4：円柱型プラスチックシンチレータとハット型反射鏡を組み合わせた4次元線量計測システムの概念図（上）と製作したプロトタイプシステム（下）。

もう一つは円柱型プラスチックシンチレータとハット型反射鏡を組み合わせた4次元線量計測システムである。図4に4次元線量計測システムの概念図及び製作したプロトタイプシステムの写真を示す。円柱型プラスチックシンチレータは50mmφ×50mmの大きさを持つ。陽子線照射によっ

プラスチックシンチレータで発光したシンチレーション光はハット型反射鏡と板状反射鏡を組み合わせることで高性能CCDカメラによって検出する。プロトタイプ4次元線量計測システムの矩形照射野1- 3cm、6MV、10MVのX線照射による基礎検証のための実験風景とその実験結果を図5に示す。円柱型プラスチックシンチレータの上部からX線を照射し、360度方向から円柱型プラスチックシンチレータの側面の発光をハット形状反射ガラス上への写し込み、CCDカメラから得られる時間変化を伴う光量の強度分布データから画像再構成を行うことで4次元線量分布測定を実現する。検証結果から、システムの仕様通りの光量分布計測が可能であることを確認できた。

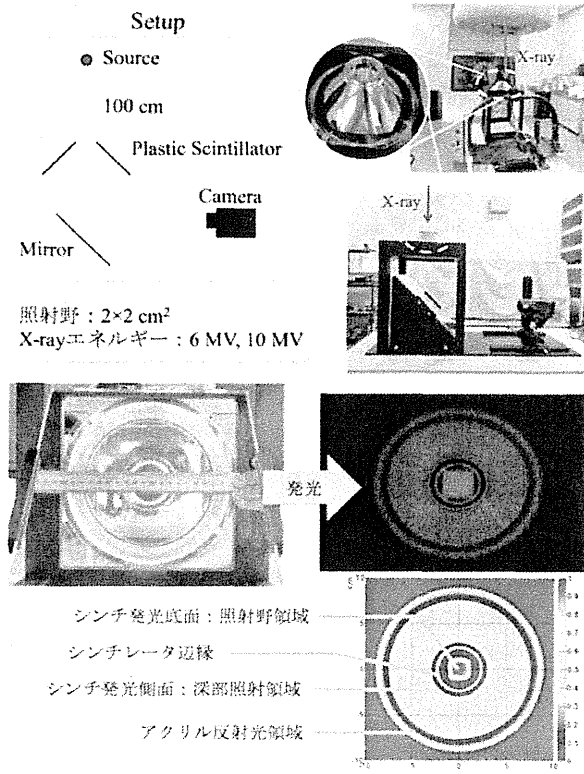


図5：プロトタイプ4次元線量計測システムのX線照射による実験風景（上）と実測された光量分布結果（下）。

D. 考察

本研究において考案した、新たな線量分布計測システムは、陽子線ワンショット照射法の線量分布検証で要求される、高位置分解能で優れた時間特性を持つ計測が可能であるといった機能を有したシステムである。

考案した2タイプのシステムにおいて、ファイバースチレータアレイによる線量分布計測システムでは、シンチレータ部分の大きさが小さいため、シンチレーション光量と計測時間分解能の間にはトレードオフの関係があるため、陽子線照射量及び強度と計測時間の特性の検証を実施する必要があると考える。4次元線量計測システムにおいては、照射野を大きくした場合、本システムで得られた光量分

布の情報から3次元線量分布を導き出す手法の再検討も必要に思われる。まだ多くの研究開発要素が残っているが、プロトタイプシステムの開発と基礎検証を繰り返し実施していくことで、最終的には陽子線ワンショット照射法に最適な線量分布検証システムが開発できると思われる。

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可能とする陽子線ワンショット照射法に適した、陽子線線量分布計測システムの考案、プロトタイプシステム開発及びその基礎検証実験を実施した。陽子線線量分布計測システムの実機開発用の基礎データを取得でき、今後の開発にとって有用な研究成果を得ることができた。今年度の研究目的は十分に達成された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Egashira Y, Nishio T, Hotta K, Kohno R, Uesaka M. Application of the pencil-beam redefinition algorithm in heterogeneous media for proton therapy. Phys. Med. Biol., 2013.
- 2) Matsuo Y, Onishi H, Nakagawa K, Nakamura M, Arijii T, Kumazaki Y, Shimbo M, Tohyama N, Nishio T, Okumura M, Shirato H, Hiraoka M. Huidelines for respiratory motion management in radiation therapy. J. Rad. Res., 2013
- 3) Hojo H, Zenda S, Akimoto T, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, Nishio T, Tahara M, Hayashi R, Sasai K. Impact of early radiological response evaluation on radiotherapeutic outcomes in the patients with nasal cavity and paranasal sinus malignacies. J. Rad. Res., 2012, 53: 704-709.
- 4) Egashira Y, Nishio T, Matsuura T, Kameoka S, Uesaka M. Experimental evaluation of a spatial resampling technique to improve the accuracy of pencil-beam dose calculation in proton therapy. Med. Phys., 2012, 39(7): 4104-4114.

2. 学会発表

- 1) M. Yamada, D. Amano, T. Tachikawa, M. Hirabayashi, T. Nishio, "On-line PET imaging for proton therapy system," 22nd International Conference on the Application of Accelerators in Research and Industry (CAARI 2012), August 5-10, 2012.
- 2) T. Nishio, A. Miyatake, K. Matsushita, M. Sekine, "Performace of beam ON-LINE PET system constructed with two opposing planar-type detector heads in proton therapy," The 31st Sapporo International Cancer Symposium / Advanced Radiation Therapy and Cancer Research Up-to-Date, July 23-24, 2012.
- 3) N. Miyamoto, Y. Hirata, K. Naoe, R. Suzuki, C. Toramatsu, S. Shimizu, Y. Miyabe, S. Kaneko, T. Nishio, M. Ishikawa, M. Hiraoka, H. Shirato, "Development of dynamic phantom for quality control in four-dimensional radiotherapy," The 31st Sapporo International Cancer Symposium / Advanced Radiation Therapy and Cancer Research Up-to-Date, July 23-24, 2012.
- 4) 西尾禎治, "Beam ON-LINE PET system における

- planar 検出器の問題点と解決案”、平成24年度次世代 PET 研究会 特別講演、2013年1月21日
- 5) 西尾禎治、“Study of Beam On-Line PET system for proton therapy”、群馬大学博士課程教育リーディングプログラム「重粒子線医工学グローバルリーダー養成プログラム」公開シンポジウム、2012年12月7日
 - 6) 西尾禎治、玉木聖一、中村哲志、畑中星吾、橋本成世、“動的放射線照射に対応した4次元線量分布計測システムの開発”、日本放射線腫瘍学会第25回学術大会、2012年11月23日-25日
 - 7) 石橋京、西尾禎治、福士政広、江頭祐亮、須釜裕也、中村哲志、“陽子線に対するガフクロミックフィルムの阻止能特性の検証”、日本放射線腫瘍学会第25回学術大会、2012年11月23日-25日
 - 8) 西尾禎治、“陽子線がん治療における原子核反応の重要性”、2012年度 RCNP 研究会、2012年9月28-29日
 - 9) 西尾禎治、松下慶一郎、関根雅晃、宮武彩、川端麻莉子、鈴木達彦、谷森達、窪秀利、株木重人、“陽子線治療のための hybrid Beam ON-LINE PET/Compton Camera system の研究”、日本医学物理学会第104回学術大会、2012年9月14-15日
 - 10) 西尾禎治、宮部結城、菅原浩一郎、上原和之、脇坂隆史、白土博樹、“放射線治療装置別プラグイン機能を有した国産治療計画装置の開発”、日本医学物理学会第104回学術大会、2012年9月14-15日
 - 11) 中村哲志、浅井博之、秋田峻吾、上窪純史、青山結樹、横澤淳司、須釜裕也、武居秀行、西尾禎治、丸山浩一、早川和重、“深部方向の線量測定簡便化装置の開発”、日本医学物理学会第104回学術大会、2012年9月14-15日
 - 12) 松下慶一郎、西尾禎治、宮武彩、関根雅晃、家城和夫、“ON LINE PET system の基礎測定”、日本医学物理学会第104回学術大会、2012年9月14-15日
 - 13) 玉木聖一、中村哲志、畑中星吾、栗田和好、橋本成世、西尾禎治、“プラスチックシンチレータを用いた4次元線量分布測定器の開発”、日本医学物理学会第104回学術大会、2012年9月14-15日
 - 14) 関口敬雄、照沼利之、西尾禎治、福原理恵、秋田経理、田代秀典、田室陽介、榮武二、“呼吸同期CT撮影時の遅延時間の測定”、日本医学物理学会第104回学術大会、2012年9月14-15日
 - 15) 西尾禎治、“がんの陽子線照射において人体内での原子核反応を観る”、基研主導研究会2012—原子力・生物学と物理、2012年8月8-10日
 - 16) 西尾禎治、“陽子線照射による患者体内での生成
- ポジトロン放出核の強度分布シミュレーションの研究”、第2回 OpenPET 研究会、2012年7月30日
- 17) 西尾禎治、宮武彩、松下慶一郎、関根雅晃、秋元哲夫、“前立腺陽子線治療における膀胱へのリアルタイム照射線量計測法の研究”、日本医学物理学会第103回学術大会、2012年4月12-15日
 - 18) 西尾禎治、江頭祐亮、阿蘇司、小澤修一、小泉哲夫、中川恵一、“陽子線連続可変 SOBP 照射法のプロトタイプ装置の開発”、日本医学物理学会第103回学術大会、2012年4月12-15日
 - 19) 西尾禎治、中井陽一、宮武彩、上田隆司、“治療計画用 CT 画像のメタルアーチファクト除去機能ソフトの開発”、日本医学物理学会第103回学術大会、2012年4月12-15日
 - 20) 中村哲志、浅井博之、秋田峻吾、青山結樹、上窪純史、須釜裕也、野口綾太、武居秀行、西尾禎治、丸山浩一、早川和重、“治療用陽子線の飛程及びビームプロファイル測定簡便化装置の開発”、日本医学物理学会第103回学術大会、2012年4月12-15日
 - 21) 須釜裕也、西尾禎治、大西洋、荒木力、“陽子線の線量測定における指頭型電離箱の実効中心位置の算出”、日本医学物理学会第103回学術大会、2012年4月12-15日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- 1) 特願 2012-197917：画像生成装置及びプログラム
- 2) 特願 2012-197915：ポジトロン放出核位置検出装置
- 3) 特願 2012-161830：画像処理装置及びプログラム
- 4) 特許第 4984906 号：荷電粒子線照射装置
- 5) 登録 10-1152723 (韓国/2012年)：荷電粒子線照射制御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

受賞

第104回日本医学物理学会学術大会、「放射線治療装置別プラグイン機能を有した国産治療計画装置の開発」、優秀研究賞、2012年9月

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 医長

研究要旨

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が、本年度は線量計算アルゴリズムと臨床研究における精度管理システムの運用に関し検討した。強度変調放射線治療（以下、IMRT）の新たな線量計算アルゴリズムについて、計算時間短縮の可能性について検討し、臨床試験計画を対象にシステムの運用および評価を行った。

IMRT専用アルゴリズムであるAcuros XBの導入により、線量計算精度の向上とともに計算範囲の狭い対象については計算時間短縮が可能であったが、広範な対象では時間短縮効果を認めなかった。今後は治療計画および線量検証に要する時間に関連する事項について精査し、最適化を試みる事で臨床試験実施に関する時間的課題の解決を図り、臨床研究の円滑な推進を図る。

A. 研究目的

放射線治療では新たな治療技術（方法・装置）の開発により、安全かつ有効な治療の実施を保證する精度管理内容も変化し、新たな精度管理項目の追加や精度管理内容の複雑化・重要性への対応が必要となっている。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。さらに精度管理のシステム化により、新技術への対応と臨床研究を迅速化することも目的の一つとしている。

本年度は線量計算アルゴリズムと臨床研究における精度管理システムの運用に関し検討した。

B. 研究方法

強度変調放射線治療（以下、IMRT）を用いた臨床試験において、精度管理システムを運用・評価し、問題点の解決を検討している。IMRTの治療計画より検証過程を検証し、必要な清楚管理を十分実施しつつ、必要な時間の短縮を検討している。

今年度は新たなIMRT線量計算アルゴリズムについて計算時間短縮の可能性について検討した。さらにIMRTの臨床研究を進行中の①前立腺癌、②転移性脳腫瘍の全脳照射に加え、③新たな多施設共同臨床試験計画中のEwing肉腫を対象にシステムの運用および評価を行った。

（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 IMRTを含む臨床試験における課題とその解決

臨床試験への同意取得後、治療開始までの期間が週単位で必要であることが臨床試験実施時の解決が必要な課題となっている。新たなIMRT方法であるVMATの臨床導入により、治療時間の短

縮が可能となったが、治療計画時間の長さが課題であった。VMAT専用アルゴリズムであるAcuros XBの導入により、線量計算精度の向上とともに計算時間短縮の可能性が期待されている。本研究では電離箱法、Delta4、フィルム法を用いて頭頸部、前立腺、全骨盤、骨の主要部位を対象にAcurosの線量計算精度について評価した。測定結果の検証により、臨床を行うにあたり十分な計算精度があることが確認された。次に計算時間の検討では、前立腺局所照射など計算領域が狭い部位ではAcurosによる計算時間の短縮が可能であった。すなわち従来法で平均12分を必要とした計算過程を平均9分で可能とした。しかし、計算領域が広い部位においては計算時間短縮が困難であることも明らかとなった。全骨盤照射の治療計画では従来法で平均33分を必要とした計算過程が平均45分と延長していた。

② 臨床研究の進捗

転移性脳腫瘍に対する海馬線量低減全脳照射と局所同時boostの第2相試験はIRBを通過し臨床試験が開始されたため、精度管理システムの運用と評価をすすめる。Ewing肉腫に対する新たな臨床試験では、治療期間短縮による予後の改善を目指す放射線治療に関しては、腫瘍に対する線量の最適化による治療成績の向上と正常組織の線量低減による副作用の減少を期待してIMRTと陽子線治療の応用を許容しており、品質管理活動の重要性が高まっている。IMRT症例については本研究で開発しているシステムの運用による臨床試験の精度管理を計画している。前立腺局所を対象とするIMRTでは、昨年より導入したVMATによる線量増加を検討している。金属マーカー使用が保険適用となり、画像誘導併用による照射体積の低減が可能となった。本臨床試験は縮小照射体積を使用したIMRTの、安全性と有効性を評価することを目的としており、精度管理の評価が特に重要となる臨床試験となっている。

D. 考察

高精度放射線治療は、効果的かつ副作用の少ない放射線治療を実施するためには重要な手段であるが、有用性の検証や治療の標準化過程における位置づけの検討などが不十分である。これらの課題の解決には臨床試験による情報の蓄積が必要であるが、臨床試験実施上問題となる治療時間及び品質管理・品質保証に要する時間が課題となっている。IMRTの実施においては、各施設におけるマンパワーや使用可能な装置・設備により治療計画より検証過程までのプロセスが工夫され、必要時間の短縮に努めているのが現状である。しかし臨床研究では一定のレベル以上の治療計画および線量検証は、試験治療の質を保持するために不可欠な内容であり、効率化は慎重に実施すべき項目となっている。本研究では今後治療計画および線量検証に要する時間に関連する事項について精査し、最適化を試みる事で臨床試験実施に関する時間的課題の解決を図り、臨床研究の円滑な推進に寄与することを計画している。

E. 結論

高精度放射線治療のひとつであるIMRTで使用される計算アルゴリズムについて検討を行った。VMAT専用アルゴリズムであるAcuros XBの導入により、線量計算精度の向上とともに計算範囲の狭い対象については計算時間短縮が可能であったが、従来法でも長時間を必要とする全骨盤照射など広範な対象では時間短縮効果を認めなかった。本研究では今後治療計画および線量検証に要する時間に関連する事項について精査し、最適化を試みる事で臨床試験実施に関する時間的課題の解決を図り、臨床研究の円滑な推進に寄与することを計画する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mayahara H, Sumi M, Ito Y, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Kuroda Y, Murakami N, Morota M, Itami J. Effect of chemotherapy on survival after whole brain radiation therapy for brain metastases: a single-center retrospective analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2012, 138 (7) : 1239- 1247.
- 2) Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T. Brain metastases after definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III lung adenocarcinoma: carcinoembryonic antigen as a potential predictive factor. Cancer Sci. 2012, 103(4):756-759.
- 3) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kubota K, Tamura T. Phase I Study of Concurrent High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Chemotherapy Using Cisplatin and Vinorelbine for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012, 82(2) :953-959.

2. 学会発表

角美奈子、陳基明、淡河恵津世、秋元哲夫、牧本敦、石田剛、尾崎敏文、横山良平、麦島秀雄. 限局性ユーイング肉腫に対する第II相臨床試験の最終解析結果と放射線治療QA. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会、2012、東京

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熱凝固療法に関する研究

分担研究者 渡辺 俊一 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科 医長

研究要旨

外科切除・放射線治療非適応と判断された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した。重篤な合併症はみられず、良好な局所制御率を得ており、本治療法は外科切除・放射線治療非適応の肺悪性腫瘍に対する有望な局所療法と考えられる。

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、低肺機能などの理由で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、その局在や数から手術も定位放射線治療も非適応となる症例に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。局所麻酔の後、CT透視下に病変の位置を同定、穿刺針を挿入し焼灼を行う。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。治療終了後にCTにて気胸、出血の有無を確認する。翌日の胸部x線写真にて問題がなければ退院とする。その後外来にてCT、採血による経過観察を3か月ごとに3年間以上行う。本治療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療法の臨床試験”の実施計画書を院内倫理審査委員会に送り、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96病変に対してRFA治療を施行した。年齢は18～93歳（中央値73歳）。腫瘍径0.7～6.5cm（中央値2.0cm）、同時に治療された結節数は最大3病変（2症例）。手術非適応の理由としては低肺機能が最も多かった。中間観察期間は2.6年。RFA治療後局所再発は23病変（24%）に認められ、うち8例、8結節に局所再発巣に対する再RFAが施行され、3例に摘出手術、1例に陽子線治療が施された。治療後合併症は30例に認められ、うち26例は気胸、ほかに肺炎2例、出血1例、膿胸1例があったがすべて保存的に軽快していた。治療関連死亡例はなかった。在院日数は2～12日（中央値3日）であった。

D. 考察

間質性肺炎（肺線維症）、多発性転移性肺腫瘍など、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ラジオ波熱凝固療法は問題なく施行可能であり局所制御率も比較的良好であった。また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った。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。本治療法は外科切除不能、放射線治療非適応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。

E. 結論

これまでのところ重篤な合併症はなく、また放射線治療と違い、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大きな利点である。従来はやむなく緩和ケアに回っていた患者を救済することができ、可能性があり、本研究の社会的貢献度は相当高いと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiraishi K, Kunitoh H, Daigo Y, Takahashi A, Goto K, Sakamoto H, Ohnami S, Shimada Y, Ashikawa K, Saito A, Watanabe S, Tsuta K, Kamatani N, Yoshida T, Nakamura Y, Yokota J, Kubo M and Kohno T. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nature Genetics*, 2012, 44(8):900-903.
- 2) Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, Oike T, Enari M, Schetter AJ, Okayama H, Haugen A, Skaug V, Chiku S, Yamanaka I, Arai Y, Watanabe S, Sekine I, Ogawa S, Harris CC, Tsuda H, Yoshida T, Yokota J and Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature Medicine*, 2012, 18(3):375-377.

2. 学会発表

1. 海外学会発表

招請講演 (Invited presentation)

- 1) Watanabe S. Surgical techniques for advanced thoracic malignancies: Resection of superior vena cava. The 2nd International Joint Meeting on Thoracic Surgery (7th International Meeting on General Thoracic Surgery, 6th International Workshop on Surgical Exploration of the Mediastinum and Systematic Nodal Dissection, 1st

Scientific Meeting of the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery II), Video Forum 5, Barcelona, Spain, 2012 Nov.

- 2) Watanabe S. Intraoperative nodal assessment: Precise dissection of intrapulmonary and hilar lymph nodes: how to use the electrocautery. The 2nd International Joint Meeting on Thoracic Surgery (7th International Meeting on General Thoracic Surgery, 6th International Workshop on Surgical Exploration of the Mediastinum and Systematic Nodal Dissection, 1st Scientific Meeting of the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery II), Video Forum 4 Barcelona, Spain, 2012 Nov.
- 3) Watanabe S. Multimodality treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: When to operate on N2 disease?: The Japanese view. The 2nd International Joint Meeting on Thoracic Surgery (7th International Meeting on General Thoracic Surgery, 6th International Workshop on Surgical Exploration of the Mediastinum and Systematic Nodal Dissection, 1st Scientific Meeting of the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery II), Session 2, Barcelona, Spain, 2012 Nov.
- 4) Watanabe S. Surgical management: New advances in surgical management of NSCLC. The 5th Asian Pacific Conference: Perspectives in Lung Cancer, Invited presentation, Hong Kong, 2012 Aug.

II. 国内学会発表

- (1) セミナー, 招請講演, 教育講演, 等
 - 1) 渡辺俊一. 安全な肺がん手術の基本と応用, みんなで学ぼう肺がん手術上達のコツ ~ 安全な手術手順と自動縫合器 (echelon) の安全使用 ~. 招請講演・司会, 東京都, 2012年12月.
 - 2) 渡辺俊一. 肺癌に対する根治的的区域切除の基本的考え方とテクニック. 第50回徳島呼吸器外科研究会, 招請講演, 徳島市, 2012年10月.
 - 3) 渡辺俊一. 巨大胸腔内腫瘍の切除. Best of 5th General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 京都市, 2012年9月.
 - 4) 渡辺俊一. 最新の肺がん治療について, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2012, 招請講演, 東京都, 2012年9月.
 - 5) 渡辺俊一. 肺癌に対する区域切除 ~私の工夫 ~. 第29回日本呼吸器外科学会総会, ランチョンセミナー, 秋田市, 2012年5月.
 - 6) 渡辺俊一. 巨大胸腔内腫瘍の切除. 第5回 General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2012年2月.
 - 7) 川後光正, 渡辺俊一. 葉切: 左肺下葉切除術の一例. 第5回 General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2012年2月.
- (2) シンポジウム, ワークショップ 等
 - 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 渡辺俊一, 浅村尚生. 腫瘍径1cm以下の原発性肺癌切除例の臨床病理学的検討. 第53回日本肺癌学会総会, ワークショップ, 岡山市, 2012年11月.
- (3) 一般演題等

- 1) 牧野崇, 渡辺俊一, 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 吉田朗彦, 蔦幸治, 浅村尚生. 肺血管内に進展する特異な発育様式を呈した骨肉腫肺転移の2例. 第165回日本肺癌学会関東支部会, 東京都, 2012年12月.
- 2) 渡辺俊一, 中川加寿夫, 櫻井裕幸, 浅村尚生. 粘液産生性腺癌に対する肺葉切除術: 再発予防のためのコツとテクニック. 第53回日本肺癌学会総会, 一般演題(ビデオ), 岡山市, 2012年11月.
- 3) 牧野崇, 櫻井裕幸, 渡辺俊一, 吉田朗彦, 蔦幸治, 浅村尚生. 補助体外循環下に完全切除し得た巨大後縦隔腫瘍の1例. 第164回日本肺癌学会関東支部会. 東京都, 2012年7月.
- 4) 谷山智子, 笹田真滋, 政井恭兵, 土田敬明, 櫻井裕幸, 渡辺俊一, 浅村尚生. ITナイフを用いた全層胸膜生検が有用であったDesmoplastic malignant mesotheliomaの一例. 第35回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 一般口演, 東京都, 2012年5月.

G. 知的財産等の出願・登録状況

1. 特許取得

〈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、渡辺俊一、吉田幸弘、土屋了介、鎌江春憲、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、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、哇元将吾、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、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、哇元将吾、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)
- ### 2. 実用新案登録
- なし
- ### 3. その他
- なし

Precision-guided surgery(PGS:精密誘導手術)を誘導する技術の開発に関する研究

分担研究者 伊関 洋 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 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Precision-guided 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・可視化するナビゲーション技術を開発し、機能領域を温存し腫瘍組織のみを摘出するPrecision-guided surgeryを実現する。具体的には術中MRI画像ベースの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)・覚醒下手術の導入により、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

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、覚醒下手術により機能領域を可視化同定することで守るべき神経線維を同定し温存する。覚醒下手術では支援システムIEMAS(一般へ普及を目指す経産省平成23年度課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業を実施中)を用いる。

また受注迅速病理診断に加え、術中フローサイトメトリーにより腫瘍細胞のDNA Aneuploidy(DNA量が正常と異なる腫瘍細胞)の検出により、正常と腫瘍の悪性度を検出することで、腫瘍と正常組織の不明瞭な境界を特異的に可視化する。用手的に最大限の腫瘍摘出を行うが、残存腫瘍の治療を可能にすべく光線力学療法を行う(医師主導治験を実施中。今後薬事承認申請を行い、光線力学療法の普及を目指す。)

また残存腫瘍の再発部位パターンを自験例で調査研究し、残存腫瘍の再発部位を考慮した光線力学療法最適化や放射線治療計画への応用を行う。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

「術中MRI・ナビゲーション」

2000年3月から2013年1月までに、術中MRIを使用した脳神経外科手術は、1,100例(機械トラブルにより4例中断)であった。これまでに術中腫瘍内出血・バッキングに伴う急激な頭蓋内圧上昇の迅速な発見、Bar破損による金属遺残の描出による残留物摘出があり、術中MRIのメリットとして示された。

「覚醒下手術」

覚醒下手術時の提示タスク・患者応答・術野画像

・刺激位置を示すナビゲーション画像・覚醒度を示すBISモニタの情報を画像上で統合するツールとして、IEMASを開発した。覚醒下手術ガイドラインを策定し、麻酔科と共同で、学会のガイドラインとして発行するところまで来た。

「ケミカルナビゲーション(PDD/PDT)」

PDD・PDT用の三次元ハイビジョンビデオ顕微鏡を開発し、蛍光検出下でのマイクロ操作を可能とし、5-ALA(臨床研究)とレザフィリン(医師主導治験中)にて、臨床応用中である。顕微鏡画像は光ファイバを経由して手術室外に送出し、フルハイビジョン画像として録画可能である。また手術ナビゲーション画面と統合し、同様にフルハイビジョンで録画する。

「術中フローサイトメトリーによる悪性脳腫瘍迅速診断技術の開発」

病理診断の困難さは、凍結切片による診断では、スピードと正確性が求められるだけでなく、アーチファクトの影響も存在する。Randomize study では中央病理判定と各施設判定が16%異なるという報告もある。そこで摘出組織を迅速解析し、腫瘍組織と正常組織の判別・腫瘍悪性度の数値化と、迅速病理診断との併用により、診断精度を向上させる必要がある。術中フローサイトメトリーにより、腫瘍細胞のDNA Aneuploidy(DNA量が正常と異なる腫瘍細胞)の検出により、正常と腫瘍の悪性度を検出できるシステムを開発した。

「Grade IIの治療成績」

2000から2010年間の術中MRIを使用し、90%以上摘出し得たGrade II 151症例を解析し、Grade IIの5年生存率(97%)において、Johns Hopkins 170症例(95%)、UCSF 216例(97%)と遜色ない成績を実現した。

D. 考察

Precision-guided surgeryを実現するための基盤技術として映像システムの統合を進め、術中MRI手術室に特化した光ファイバ化やフルハイビジョン録画システムを実装した。

覚醒下手術を支援するためのIEMASおよび術中フローサイトメトリーによる悪性脳腫瘍迅速診断技術は製品化に向けて、メーカーとともに開発を継続中である。また残存腫瘍を対象としたPDTは治験期間を終了し、承認申請を行なっている。

これら技術の成果としてGrade IIの治療成績は

Johns HopkinsやUCSFといった機関と比較しても遜色のない結果が得られ、Precision-guided surgeryの有用性がうかがわれた。

E. 結論

脳腫瘍摘出術における治療戦略最適化のために多種情報を統合し、Precision-guided surgeryを実現するための基盤となる要素技術の開発を行った。今後はさらなる情報統合を進めるだけでなく、その情報の応用的な利用方法として手術工程解析やインシデント検出等に展開し、さらなる高品質な治療の実現を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Konishi Y, Muragaki Y, Iseki H, Mitsuhashi N, Okada Y; Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012, 52(8):577-86.
- 2) Liao H, Fujiwara K, Ando T, Maruyama T, Kobayashi E, Muragaki Y, Iseki H, Sakuma I; Automatic laser scanning ablation system for high-precision treatment of brain tumors. *Lasers Med Sci*. 2012 Aug 4.
- 3) Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, Tanaka M, Shinohara C, Suzuki T, Yoshimitsu K, Ikuta S, Hayashi M, Chernov M, Hori T, Okada Y, Takakura K. Information-guided surgical management of gliomas using low-field-strength intraoperative MRI. *Acta Neurochir Suppl*. 2011, 109:67-72.
- 4) Chernov M, Muragaki Y, Taira T, Iseki H. 1H-MRS-Guided Stereotactic Brain Biopsy, Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2012, 90:63-5
- 5) Guidelines Committee of The Japan Awake Surgery Conference(Kayama T, Iseki H, Yamada Y, Abe T, Fukaya C, Furutani H, Hongo K, Itakura T, Kajiwara K, Kamada K, Kawaguchi M, Kawamata M, Kumabe T, Kuratsu J, Kurimoto Y, Mikuni N, Morimoto Y, Muragaki Y, Nagata O, Sakurada K, Sato K, Sato S, Shinoura N, Sugishita M, Sumitani M, Suzuki K, Takaoka S). The Guidelines for Awake Craniotomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(3):119-141.

2. 学会発表

- 1) Yoshimitsu K, Muragaki Y, Maruyama T, Saito T, Suzuki T, Ikuta S, Tamura M, Okamoto J, Endo H, Iseki H: Clinical trials of the non-touch intraoperative image controllable interface system using KINECT(TM). *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 7(Suppl 1):S209-S210, 2012.
- 2) Liao H, Fujiwara K, Ando T, Maruyama T, Kobayashi E, Muragaki Y, Iseki H, Sakuma I: Automatic laser ablation system for high-precision treatment of brain tumors. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 7(Suppl 1):S125-S126, 2012.
- 3) Muragaki Y, Yoshimitsu K, Suzuki T, Iseki H, Maruyama T, Chernov M, Tamura M, Ikuta S, Nitta M, Watanabe A, Saito T, Okamoto J, Niki C, Hayashi M, Takakura K. Advanced Information-guided Surgery of Brain Tumors: Summary of Tokyo Women's Medical University Experience, 2012 World Congress Medical

Physicas and Biomedical Engineering, May 26-31, Beijing, China, 2012.

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 公益財団法人がん研究会有明病院 消化器外科部長

研究要旨

早期胃癌に対する合理的な治療法開発の一環として、正確な深達度診断のための拡大内視鏡検査の開発を企画した。粘膜下層浸潤胃癌（T1b）で特異的に見られると考えられる大型不規則血管（caliber variation, CV）を、赤外線およびNarrow bandによる拡大内視鏡にて診断し、切除胃の病理標本との詳細に比較する。200名の早期胃癌患者を対象とする第2相試験のプロトコールを作成し、登録を開始した。

A. 研究目的

早期胃癌に対して低侵襲治療を適用するには正確な深達度診断が求められる。特に粘膜内癌（T1a）と粘膜下層癌（T1b）の識別は、内視鏡治療、手術あるいは縮小リンパ節郭清の適応決定のための重要な因子であるが、従来の内視鏡や超音波内視鏡

（EUS）の診断精度には限界がある。赤外線拡大内視鏡（ME-IRI）およびNarrow-band imaging併用拡大内視鏡（ME-NBI）を用いてT1bの診断精度の改善を目指した。

B. 研究方法

拡大内視鏡で大型不規則血管（caliber variation, CV）を認める症例ではT1b浸潤の可能性がきわめて高く、ME-IRIを用いるとそのpoolingの発色パターンにより診断できる可能性がある。これを検討するため、前向き第2相試験を計画した。早期胃癌患者200例に対し、通常の内視鏡観察の後、ME-IRI監視下にICGを静注して標的病変付近の蛍光を観察する。IRIの発光が認められた部位ではME-NBI画像に切り替えて撮像し、静止画像と動画をファイリングする。2人以上の医師により診断を行い、手術後の切除標本病理結果と正確に対比する。

（倫理面への配慮）研究に使用する器機、薬剤ともに広く臨床に用いられており、安全性には問題がない。研究は施設倫理委員会の承認を得て行われ、患者への十分な説明の後に文書による同意を得て実施される。

C. 研究結果

我々はME-NBIによる検討により、CVを認めるT1b病変では、VEGFの強発現および粘膜浅層にsmooth muscle Actin陽性血管が認められることを報告してきた。CVがT1b浸潤に関連した腫瘍血管である可能性があり、これを内視鏡的に診断できれば有用である。

昨年度に、内視鏡器機および画像ファイリングシステムに関してオリンパス社と協議を行いプロトコールを完成させてがん研有明病院倫理審査委員会に提出し、2012年5月に承認が得られた。2012年11月現在で同意が得られた4症例に対し、ICGを静脈注射し、経時的に赤外光観察を行い、同時にME-NBI観察を行った。全例深達度はT1bであり、NBIでは4例に

CVが確認でき、CVへのpoolingは1例、病巣内のpoolingは4例で見られた。

D. 考察

ME-IRIとME-NBIの併用によりCVの存在を確実に診断でき、かつそれがT1bの浸潤診断に対して非常に高い特異度・陽性反応的中率を示せば、無駄な診断的内視鏡切除を省略することが可能となる。

E. 結論

早期胃癌に対する合理的な治療法開発の一環として、正確な深達度診断のための赤外線およびNarrow bandを用いた拡大内視鏡検査を開発すべく臨床研究を開始した。現段階では慎重に登録を行っているが、診断手順が安定すれば短期間に症例登録を終了することができる予定である。また合わせて病巣内のICGのpoolingについても検討していく。

F. 研究発表

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

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

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

前立腺全摘に伴う勃起神経温存の安全な適応基準を 3.0-Tesla MRI 所見ならびに、他の術前因子を検討した結果、安全な神経温存の基準は Gleason score、片葉における陽性本数、生検標本における癌の占拠率、拡散強調画像所見により選択が可能であることを確認した。また da Vinci 手術支援前立腺全摘手術における検討では外科治療に対する優位性に関するエンドポイントを検討し、偏差が大きい手術内容の偏差が減少することに意味があるとの結論に到達し、前向き試験として研究を開始した。

A. 研究目的

泌尿器科癌手術に対するアウトカム向上を目的として MRI による構造解析とナビゲーション、静脈叢に対する止血方法の研究とデバイス開発、広汎前立腺全摘の手術法確立、などを多くの成果を上げてきた。一方、前立腺全摘に伴う勃起神経温存の安全な適応基準についてはまだはっきりしたものはない。安全な基準が示せるか?その可能性を研究した。更に da Vinci 支援前立腺全摘の有効性について phase II 試験を計画した。

B. 研究方法

前立腺全摘に対する術前検査として 3.0-Tesla MRI を実施。その後、実施された前立腺全摘による病理結果と拡散強調画像の陽性所見と比較。系統的生検における Gleason score、や陽性本数、占拠率など所見、術前 PSA 値、触診所見など術前因子を検討し、いくつかの因子を組み合わせることで、神経温存が危険と判断される被膜外浸潤の有無の予想が可能か検討した。

一方、当センターに da Vinci 手術支援ロボットが導入された。手術療法においては手術法の優劣を検討するランダム化試験が実施しにくく、症例選択のバイアスや術者の技量などもあり、新しい技術を優位性だとする根拠は乏しいまま臨床の現場に導入されていく傾向がある。手術療法の優劣を決定するために必要なエンドポイントについて検討を行い、手術療法における偏差に着目した。偏差が多いことは症例の体型や術者の技量の結果としてその手術手技の難易度が高いと考えられ、逆に偏差が少ない手術方法は安定した難易度の低い優位な手術と判断できると考え、研究計画を立案した。

(倫理面への配慮)

今回使用した 3.0-Tesla MRI は既に前立腺癌診断の医療機器として承認されている。治療においてはその内容を説明して同意を得て実施された。

da Vinci 手術支援ロボットに関する研究は倫理委員会に提出され、倫理性も含め承認された。

C. 研究結果

神経温存が安全に行えるかどうかの基準に関する研究では因子を多変量解析したところ、生検時の Gleason score が 8 かそれ以上、片葉における陽性本

数 2 本かそれ以上、生検標本における癌の占拠率 30%以上、そして片葉における拡散強調画像陽性所見が、神経温存が危険と判断される被膜外浸潤の予想因子であった。この 4 つの因子がすべて陰性の場合には神経温存が危険と判断される被膜外浸潤が起こりうる可能性は 6.1%であった。しかしこれらの 4 つの因子がすべて陽性でも被膜外浸潤陽性率の適中率は 33.8%と予想に限界があった。

da Vinci 手術支援前立腺全摘手術に対するエンドポイントの検討では開腹による前立腺全摘 887 例におけるばらつきを検討した。ばらつきの多かった項目の平均(μ)と標準偏差(σ)は出血量 720cc, 530cc、カテーテル留置期間 9.8 日、13.1 日、入院期間 13.1 日、15.0 日であった。比較的正規分布していると思われる出血量について約 3 分の 2 の症例($\mu \pm \sigma$)の範囲は 200-1200cc と広範囲にわたる。またカテーテル留置期間、入院期間も 3 分の 1 の症例($\mu + \sigma$)において平均の倍近い日数が必要となっていた。出血やカテーテル留置を規定する尿道吻合は前立腺全摘において、まさに技量が必要な項目であり、この点が da Vinci 手術支援前立腺全摘手術で改善するなら本技術は優位性があるとして研究計画を立て倫理委員会で承認された。

D. 考察

前立腺全摘術後の勃起機能不全は前立腺被膜を温存することで回避できる可能性が、被膜に浸潤したがんを取り残す危険性がある。これまでのアプローチはノモグラムなどによる確率を算出するものが主体であり、今回検討で拡散強調画像陰性所見ならびに生検所見を総合することで安全な神経温存基準が可能と考えられる。

da Vinci 手術支援前立腺全摘手術における優位性を強調する報告は、あくまで施設における多数例を実施した結果の報告が大多数である。しかし手術技術の評価においては症例選択のバイアスや術者の技量などにより結論のエビデンスレベルの限界があり今回の試験は成果が期待される。

E. 結論

もっとも安全な神経温存の基準は Gleason score、片葉における陽性本数、生検標本における癌の占拠率、拡散強調画像所見により選択が可能である

da Vinci 手術支援前立腺全摘手術における検討では外科治療に対する優位性に関するエンドポイントを検討し、ある程度の結論を持って前向き試験として研究を開始したことは今後の成果が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara T, Nakanishi H, Nakagawa T, Komiyama M, Kawahara T, Manabe T, Miyake M, Arai E, Kanai Y and Fujimoto H. Ability of preoperative 3.0-Tesla magnetic resonance imaging to predict the absence of side-specific extracapsular extension of prostate cancer. International journal of urology, 2013 Jan. [Epub ahead of print]
- 2) Nakagawa T, Kanai Y, Nakanishi H, Komiyama M, Fujimoto H. Characteristics of lymph node metastases defining the outcome after radical cystectomy of urothelial bladder carcinoma. Japanese journal of clinical oncology, 2012, 42(11): 1066-1072.
- 3) Nakagawa T, Hara T, Kawahara T, Ogata Y, Nakanishi H, Komiyama M, Arai E, Kanai Y, Fujimoto H. Prognostic Risk Stratification of Patients with Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder who Developed Recurrence after Radical Cystectomy. International journal of urology, 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 藤元博行: 断端陽性、合併症を減らす根治的前立腺全摘除術. Tokyo Expert Urology Seminar, 2012.
- 2) 藤元博行: シーリングデバイスでは止血困難な出血への対処 ―原理の理解と確実な手術への応用―. 第 100 回日本泌尿器科学会総会[ランチョンセミナー], 2012.
- 3) 藤元博行: 局所前立腺癌に対する前立腺全摘. 第 62 回日本泌尿器科学会中部総会[サテライトシンポジウム], 2012.

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 免疫療法開発分野長

研究要旨

我々は、Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン療法の開発を行ってきた。その成果により製薬会社への導出も実現し、企業治験もスタートしたところであるが、全ての患者に十分なCTLの誘導が可能であったわけではない。今年度の成果として、Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン投与後のがん組織中に、ペプチド特異的CTLが浸潤することを証明できた。また、ペプチドワクチン療法によって臨床効果が得られたと考えられる症例も存在したが、現時点では、ペプチドワクチン単独の腫瘍効果は限られていると言わざるを得ない。さらなる強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発も必要であり、来年度は、免疫細胞療法の臨床応用と、GPC3ペプチド特異的免疫療法・抗PD-1抗体併用療法の有効性の検討、さらにはHSP105ペプチドワクチン療法の臨床試験の3つの研究に取り組み、新規ペプチドワクチン療法、さらに強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発を目指す。

A. 研究目的

我々は、Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン療法の開発を行ってきた。その成果により製薬会社への導出も実現し、企業治験もスタートしたところであるが、全ての患者に十分なCTLの誘導が可能であったわけではない。またペプチドワクチンによりがんの完全寛解をきたす症例はまれである。進行がんに対するペプチドワクチン療法の効果は限定的であると言わざるを得ず、さらに強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発が必要である。

B. 研究方法

- 1) 肝細胞がん根治的治療後の再発予防目的のGPC3ペプチドワクチン療法臨床試験
- 2) 進行肝細胞がんを対象としたGPC3ペプチドワクチン療法臨床試験
- 3) 卵巣明細胞腺がんを対象としたGPC3ペプチドワクチン療法臨床試験
- 4) さらに強力な免疫細胞療法の開発—ペプチド特異的CTLと γ δ T細胞大量培養法の確立
- 5) マウスモデルを用いたGPC3ペプチド特異的免疫療法・抗PD-1抗体併用療法の有効性の検討
- 6) 進行食道がん・大腸がんを対象にした新規ペプチドワクチン療法の臨床試験の計画

(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研究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

- 1) 肝細胞がん根治的治療後の再発予防目的のGPC3ペプチドワクチン療法臨床試験は40例の登録を完了した。今後、1年再発率、2年再発率の経過観察を行う。
- 2) 進行肝細胞がんを対象としたGPC3ペプチドワクチン療法臨床試験においては、GPC3ペプチドワクチン投与後、抗腫瘍効果も見られた肝細胞がんの1例を経験した。腫瘍栓が右心房の大半を占拠し、腫瘍栓による循環不全死と診断されたが、2回のワクチン投与後に肝内腫瘍の大部分は壊死に陥り、残存腫瘍近傍にはワクチン投与前には認めなかったCD8陽性リンパ球の著明な浸潤を認めた。別の症例では、ワクチン投与後のがん部組織中に、GPC3ペプチド特異的CTLが浸潤していることを確認でき、そのGPC3ペプチド特異的CTLのクローニングに成功した。
- 3) 卵巣明細胞腺がんを対象としたGPC3ペプチドワクチン療法臨床試験では、著明な抗腫瘍効果をきたした症例を経験した。
- 4) さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的に、ペプチド特異的CTLと γ δ T細胞大量培養法の確立を目指してきたが、ほぼ完成に近づきつつある。
- 5) マウスモデルを用いたGPC3ペプチド特異的免疫療法・抗PD-1抗体併用療法の有効性の検討においては、単に組み合わせるだけではなかなか相乗効果が得られなかったが、ようやく相乗効果を示唆するデータが得られ始めた。
- 6) 進行食道がん・大腸がんを対象にした新規ペプチドワクチン療法の臨床試験の計画はほぼ完了し、マウスでの非臨床試験を追加して、臨床試験の実施を目指す。

D. 考察

進行がんに対するペプチドワクチン療法の効果はまだ限定的であると言わざるを得ず、さらに強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発が必要である。来年度は、さらに強力な新規免疫治療を目指して、免疫細胞療法の臨床応用と、GPC3ペプチド

特異的免疫療法・抗PD-1抗体併用療法の有効性の検討、さらにはHSP105ペプチドワクチン療法の臨床試験の3つの研究に取り組み、新規ペプチドワクチン療法、さらに強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発を目指す。

E. 結論

Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン投与後のがん組織中に、ペプチド特異的CTLが浸潤することを証明できた。ペプチドワクチン療法によって臨床効果が得られたと考えられる症例も存在するが、ペプチドワクチン単独では抗腫瘍効果は限られていると言わざるを得ない。さらなる強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発も必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwama T, Horie K, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shimomura M, Sawada Y, Nakatsura T. Identification of an H2-Kb or H2-Db restricted and glypican-3-derived cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide. *Int. J. Oncol.* 2013,42(3):831-838.
 - 2) Nobuoka D, Yoshikawa T, Takahashi M, Iwama T, Horie K, Shimomura M, Suzuki S, Sakemura N, Nakatsugawa M, Sadamori H, Yagi T, Fujiwara T, and Nakatsura T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement of antigen-specific cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2012 Nov 11. Epub ahead of print.
 - 3) Nobuoka D, Yoshikawa T, Sawada Y, Fujiwara T and Nakatsura T. Peptide vaccines for hepatocellular carcinoma. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* in press.
 - 4) Sawada Y, Sakai M, Yoshikawa T, Ofuji K and Nakatsura T. A glypican-3-derived peptide vaccine against hepatocellular carcinoma. *Oncol Immunology.* 2012,1(8):1448-1450.
 - 5) Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. *Hum. Pathol.* 2012 Oct 16. Epub ahead of print.
 - 6) Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagori T, Takahashi S, Gotoda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, Nakatsura T. Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma showed immunological evidence and potential for improving overall survival. *Clin. Cancer Res.* 2012,18(13):3686-3696.
- ### 2. 学会発表
- 1) Zoledronate induce expansion of Glypican-3 (GPC3) peptide specific Cytotoxic T Lymphocytes sufficient for adoptive cancer immunotherapy. Yoshikawa T, Takahara M, Tomiyama M, Kuroda A, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Sakemura N, Nieda M, Maekawa R, Nakatsura T. AACR 103rd Annual Meeting 2012 (Chicago), March 31-April 4, 2012
 - 2) Immune correlates of survival in advanced

hepatocellular carcinoma patients treated with glypican-3-derived peptide vaccine: Results from phase I trial. Sawada Y, Nobuoka D, Yoshikawa T, Shimomura M, Saito K, Mizuno S, Nakatsura T. AACR 103rd Annual Meeting 2012 (Chicago), March 31-April 4, 2012

- 3) Cancer Immunotherapy using ideal tumor-associated antigenic peptides and human iPS cell-derived dendritic cells. Nishimura Y, Nakatsura T, Nakamura Y, Senju S. 第16回国際HLA学会(Liverpool), July 1-3, 2012
- 4) がん免疫療法の開発とバイオマーカーの探索(シンポジウム1「バイオマーカー」)、中面哲也、第16回日本がん分子標的治療学会(福岡)、2012年6月27日~29日
- 5) がん免疫療法の臨床橋渡し研究の進展-我々の経験から-(ワークショップ3「臨床橋渡し研究の進展」)、中面哲也、吉川聡明、澤田雄、水野正一、下村真菜美、齊藤桂吾、大藤和也、酒井麻友子、高橋真理、多田好孝、岩間達明、藤波紀洋、須貝詩織、本吉正、小林裕太、粕谷匡史、鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆、細野亜古、牧本敦、千住寛、西村泰治、第16回日本がん免疫学会(札幌) 2012年7月26日~28日
- 6) Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者における細胞傷害性T細胞クローンの樹立と解析、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、須貝詩織、鈴木利宙、安部良、中面哲也、第16回日本がん免疫学会(札幌) 2012年7月26日~28日
- 7) C57BL/6 マウスを用いた glypican-3 由来 CTL エピトープペプチドの同定、岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、藤波紀洋、粕谷匡史、中面哲也、第16回日本がん免疫学会(札幌) 2012年7月26日~28日
- 8) HLA-binding peptidome 解析による CTL エピトープ探索、本吉正、齊藤桂吾、信岡大輔、吉川聡明、澤田雄、中面哲也、第32回日本分子腫瘍マーカー研究会(札幌) 2012年9月18日
- 9) 個別化医療におけるがん免疫療法の可能性 (Potential of Cancer Immunotherapy for Personalized cancer medicine) (シンポジウム16「バイオマーカーによるがん個別化治療」)、中面哲也、第71回日本癌学会(札幌) 2012年9月19日~21日
- 10) 新規モノクローナル抗体を用いたメラノーマ診断ツールの開発、齊藤桂吾、小林裕太、岩間達章、得光友美、木庭幸子、松下茂人、福島聡、賛田美江、中面哲也、第71回日本癌学会(札幌) 2012年9月19日~21日
- 11) 肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する glypican-3 ペプチドワクチンの臨床第II相試験における免疫学的解析、澤田雄、吉川聡明、信岡大輔、水野正一、中面哲也、第71回日本癌学会(札幌) 2012年9月19日~21日
- 12) Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者における細胞傷害

- 性 T 細胞の解析 (Analysis of CTLs from the patient showed remarkable clinical effect by Glypican-3 (GPC3) peptide vaccination)、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、鈴木利宙、安部良、中面哲也、(Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Suzuki T, Abe R, Nakatsura T,) 第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 13) H2-Kb または H2-Db 拘束性 glypican-3 由来 CTL エピトープペプチドの同定、岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、中面哲也、第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 14) リンパ球減少の誘導を利用した癌抗原特異的免疫療法の増強を目指した検討、藤浪紀洋、吉川聡明、下村真菜美、澤田雄、岩間達章、中面哲也、第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 15) 肝細胞がんに対する $\gamma \delta$ T 細胞の細胞傷害性の検討、須貝詩織、吉川聡明、下村真菜美、中面哲也、第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 16) 消化器癌における、テロメラーゼ特異的アデノウィスルを用いた血中循環癌細胞 (CTC) の検出およびその評価、藪崎実奈、佐藤淳、神山篤史、小島隆嗣、信岡大輔、澤田雄、合田圭吾、伊藤雅昭、金子和弘、中面哲也、第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 17) がんセルラインと CAF(cancer-associated fibroblasts)の三次元共培養システムの構築、坂本るり子、下村真菜美、新井一也、伊藤学、中面哲也、第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 18) 卵巣明細胞腺癌に対する GPC3 ペプチドワクチン療法における免疫モニタリングおよび GPC3 ペプチド特異的 CTL の誘導、鈴木史朗、柴田清住、吉川聡明、中面哲也、吉川史隆、第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 19) 乳癌担癌患者における腫瘍免疫応答の解明、井本滋、伊東大樹、伊坂泰嗣、酒村智子、伊美健太郎、中面哲也、第 71 回日本癌学会 (札幌) 2012 年 9 月 19 日～21 日
- 20) 肝がんワクチン：基礎から臨床まで (シンポジウム 1「免疫疾患の Bench-to-Bedside」)、中面哲也、第 40 回日本臨床免疫学会総会 (東京)、2012 年 9 月 27 日～29 日
- 21) ペプチドワクチン投与後患者生検組織での Glypican-3(GPC3)ペプチド特異的 CTL の検出、吉川聡明、酒井麻友子、大藤和也、高橋真理、下村真菜美、澤田雄、信岡大輔、中面哲也、第 25 回日本バイオセラピー学会 (岡山)、2012 年 12 月 13 日～14 日
- 22) GPC3 ペプチドワクチン投与後、顕著な抗腫瘍効果をきたした肝細胞癌の 1 剖検例、澤田雄、吉川聡明、信岡大輔、藤井誠志、山内稚佐子、水野正一、中面哲也、第 25 回日本バイオセラピー学会 (岡山)、2012 年 12 月 13 日～14 日
- 23) 新規がんワクチン療法の開発を見据えた癌部・非癌部の HLA class I 発現強度の検討、信岡大輔、中面哲也、高橋真理、吉川聡明、澤田雄、八木孝仁、藤原俊義、第 25 回日本バイオセラピー学会 (岡山)、2012 年 12 月 13 日～14 日
- 24) Glypican-3 ペプチドワクチン療法により抗腫瘍効果が得られた進行卵巣明細胞腺がんの 1 例、鈴木史朗、柴田清住、中面哲也、第 25 回日本バイオセラピー学会 (岡山)、2012 年 12 月 13 日～14 日

G. 知的財産等の出願・登録状況

1. 特許取得
 - 特許第 5112615 号 日本で特許登録済み
 - 発明者：中面哲也、西村泰治
 - 発明の名称：癌抗原及びその利用
 - 出願人：(株)メディネット、
 - 出願日：2003年8月29日
2. 実用新案登録
 - なし
3. その他
 - なし