

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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同  
無作為化比較試験(第 II 相臨床試験)に関する研究

研究分担者 土岐祐一郎 大阪大学大学院・外科学・消化器外科・教授

研究要旨: 臨床治験の施設 IRB 認可を受け、治験を開始した。症例登録を行った結果、2  
例の一次登録を行った。

と登録を進めていく。

A. 研究目的

がんの克服を目指し、癌に対する専門的・  
学際的さらには総合的な研究を進展させ、  
癌の治療技術を向上させようとしている。  
我々はがんワクチンという技術を通し、医  
学に貢献しようとしている。

E. 結論

2例の一時登録症例を得た。現在二次登録に  
向けて適応性確認のための結果を待ってい  
る。

B. 研究方法

術前化学療法後の食道がん根治術を受けた  
再発の可能性がある症例に対して、  
CHP-NY-ESO-1癌ワクチンを術後早期より投  
与することによる臨床学的な有効性を見る。  
の開始に際して、適応条件の検討を行う。  
適合症例に対して、一時同意を取得後、そ  
の後の適応性の判断のためのNY-ESO-1抗原  
発現解析および手術摘出標本にて癌の進行  
度を検討する。

(倫理面への配慮)

臨床試験部、臨床治験部とともに、適応症  
例に対する説明や登録手法を慎重に検討し、  
同意取得に際しては対象患者への倫理的配  
慮を十分に行っている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Effects of ghrelin administration during  
chemotherapy with advanced esophageal  
cancer patients: a prospective,  
randomized, placebo-controlled phase 2  
study. Cancer (2012)118,4785-4794  
Distinct expression of C4.4A in  
colorectal cancer detected by different  
antibodies. Int J Oncol 2012  
42:197-201.

SSEA-3 as a novel amplifying cancer cell  
surface marker in colorectal cancers.

Int J Oncol 2012 42:161-167.

Ephrin-A1 mRNA is associated with poor  
prognosis of colorectal cancer. Int J  
Oncol 2012 42:549-555.

2. 学会発表

なし

C. 研究結果

2例の適応症例に対して、一次登録を行った。  
この結果を受けて、2次登録に向けて、切除  
標本によるNY-ESO-1抗原解析とがんの進行  
度の解析を現在行っている。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

D. 考察

順調に治験の開始が行われた。2例の一次登  
録を行っているが今後もさらに症例の収集

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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同無  
作為化比較試験(第 II 相臨床試験)

研究分担者 篠田雅幸(愛知県がんセンター中央病院 病院長)

研究要旨:根治切除後の食道癌患者に対して NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の反復皮下投与に対する無病生存期間および安全性を探索的に検討する、医師主導治験を開始した。15名の一次登録を行った。

#### A. 研究目的

根治切除後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間(DFS)および安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 特異的免疫反応誘導効果および全生存期間(OS)を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

#### B. 研究方法

NY-ESO-1 抗原発現陽性例を対象として、施設、病期、リンパ節転移数を割付調整因子とした動的割付を行い、無治療群(IMF-001 非投与群)を対象とした、多施設共同無作為化比較試験。治療群:IMF-001 投与群では IMF-001(200 $\mu$ g) 2 週毎 $\times$ 6 回 + IMF-001(200 $\mu$ g) 4 週毎 $\times$ 9 回投与する。対照群:IMF-001 非投与群では治験薬の投与なし。IMF 投与群の最終症例の二次登録から 2 年間までを追跡期間とし、所定の項目について観察・検査を行う。

(倫理面への配慮)

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し IRB 承認が得られた説明文章を説明する。同意の意志を確認し、同意書に患者、説明医師が署名する。プライバシーの保護を行い、患者名などの第三者が直接患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

#### C. 研究結果

院外 CRC のアシスト体制で治験を開始した。6月に IRB の承認を習得し、8月にスタート

アップ会議を行い、9月より 1 次登録を開始した。H24 年度は 15 名の 1 次登録を行った。

#### D. 考察

今回は外部 CRC を置くことで治験を行うこととなった。しかし CRC が院内に存在しない状況での症例登録は、分担医師の労力が多く、限りある症例中で症例登録に漏れが生じることがあった。今後も開発型医師主導治験をスムーズに行うための院内治験体制構築を引き続き行うことが急務と思われた。

#### E. 結論

食道癌根治切除後の術後補助免疫療法に対する医師主導治験の実施をするにあたっての準備体勢構築、および 15 名の 1 次登録と 1 名の二次登録を行った。医師主導治験を行うにあたって、医師主導治験に対する重要性のさらなる認識と理解が医療現場において必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

安部 哲也, 植村 則久, 設楽 紘平, 高張 大亮, 宇良 敬, 近藤 真也, 田近 正洋, 丹羽 康正, 室 圭, 篠田 雅幸:局所進行食道癌に対する導入 DCF 療法後手術による治療戦略. 第 66 回日本食道学会学術集会 2012. 軽井沢  
安部 哲也, 川合 亮佑, 佐野 力, 金光 幸

秀，伊藤 誠二，小森 康司，波戸岡 俊三，  
清水 泰博，篠田 雅幸：食道がん根治治療後  
肺転移再発に対する 16 切除例の検討．第 66  
回日本食道学会学術集会 2012．軽井沢  
宇良 敬，室 圭，篠田 雅幸，安部 哲也，  
植村 則久：術前化学療法を受けた食道癌切  
除例における遺残例の臨床的特徴と追加治  
療に関する検討．第 66 回日本食道学会学術  
集会 2012．軽井沢  
安部 哲也，植村 則久，川合 亮佑，佐野  
力，金光 幸秀，伊藤 誠二，小森 康司，  
波戸岡 俊三，清水 泰博，篠田 雅幸：胸

部食道癌に対する根治的放射線療法後  
Salvage 手術の問題点と工夫．第 67 回日本  
消化器外科学会 2012．富山

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得  
ありません
2. 実用新案登録  
ありません
3. その他  
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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対する  
IMF-001の多施設共同無作為化比較試験(第II相臨床試験)に関する研究

平野 聡 北海道大学消化器外科II・教授

研究要旨：根治切除術後食道癌症例のうち、登録基準を満たす症例にIMF-001を反復投与し安全性、治療効果および免疫反応を検討する、医師主導治験を開始した。1名の一次登録を行った。

#### A. 研究目的

本研究は癌ワクチン製剤の創薬と臨床応用を最終目的としている。臨床試験(治験)の目的は癌ワクチン製剤である IMF-001 を食道癌患者に反復投与し安全性および臨床効果、免疫反応を検討することである。具体的には、IMF-001 の反復投与が食道癌の治療後の再発抑制に寄与するかどうかを調べることが、安全性を確認することと同時に主たる目的となり、投与に際する免疫反応を調べ、投与の問題点や改良点を模索することが副次的な目的である。

#### B. 研究方法

術前に補助化学療法を施行された食道癌患者のうち、ワクチンの標的である NY-ESO-1 抗原を発現している症例に、手術後全身状態が安定した時点で IMF-001 を6ないし9回投与し、定期的に安全性を評価すると同時に、無再発生存率および採血による免疫学的検討を行う。

(倫理面への配慮)

研究計画は施設内の倫理委員会で審査され、医学的観点や個人情報保護などの面において倫理的に問題がないことが確認され、承認を得ている。

登録症例は登録に際し、本人の自由意志で参加の是非を決定ができ、また参加の是非に関わらず治療上の不利益がもたらされないこと、あるいは治療による有害事象の可能性などを文書と口頭によって説明され、インフォームドコンセントを得ることとする。

#### C. 研究結果

平成25年1月現在、患者1名の一次登録をし、術前化学療法施行中である。切除標本の解析で NY-ESO-1 抗原陽性であれば二次登録に進むことになる。

#### D. 考察

対象者はいまだ一次登録の段階であるが、現時点では患者選択、研究の同意・説明、術前補助化学療法の中では研究遂行の妨げとなる事項を認めず、研究として困難と思われる事象も経験しない。

#### E. 結論

次年度も適宜対象患者を選択し本研究を継続する。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同  
無作為化比較試験 (第 相臨床試験)

古倉 聡 京都府立医科大学消化器内科 准教授

**研究要旨**：根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 (CHP-NY-ESO-1 ワクチン) を反復皮下投与し、無投与群と、無病生存期間(disease free survival :DFS)及び全生存期間(overall survival :OS)を比較検討する。同時に CHP-NY-ESO-1 ワクチンを反復皮下投与の安全性を検討する。また、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及びを副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。平成 24 年には 7 名の一次登録を行った。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間(disease free survival :DFS)及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間(overall survival :OS)を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

本試験は、根治術後の NY-ESO-1 抗原発現陽性症例に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、IMF-001 非投与群を対照として、無病生存期間(DFS)及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

(1) IMF-001 投与群

IMF-001 200 $\mu$ g を 2 週毎の皮下投与を 6 回行い、その後 4 週毎の皮下投与を 9 回行う。最終症例が二次登録されてから 2 年間までを追跡期間とし、所定の項目について観察・検査する。

(2) IMF-001 非投与群

試験薬の投与は行わない。IMF-001 投与群の最終症例の 107 週時点までを追跡期間とし、所定の項目について観察・検査する。

(倫理面への配慮)

本試験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令(GCP)」(厚生省令 第 28 号)を遵守し実施する。

C. 研究結果

院内体制を構築し医師主導試験を開始した。平成 25 年 1 月 22 日現在、7 名の 1 次登録を行っている。

D. 考察

今後、さらに根治術後の NY-ESO-1 抗原陽性の食道癌患者の登録に努力する。

E. 結論

平成 24 年 6 月より今日までに、7 名の 1 次登録を行った。

F. 研究発表

1.論文発表

1) Yoshida N, Naito Y, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Wakabayashi N, Yanagisawa A, Yoshikawa. T.Endoscopic mucosal resection with 0.13% hyaluronic acid solution for colorectal polyps less than 20 mm:A randomized controlled trial.

J. of Gastroenterology and Hepatology27:  
1377-1383, 2012

2 ) Dohi N, Yagi T, Wada N, Yamada N, Bito  
S, Yamada Y, Gen N, Yoshida  
K, Uchiyama T, Ishikawa T, Takagi O, Handa  
H, Konishi N, Wakabayashi  
S, Kokura S, Naito T, Yoshikawa.

Recognition of Endoscopic Diagnosis in  
Differentiated-Type Early Gastric Cancer  
by Flexible Spectral Imaging Color  
Enhancement with Indigo Carmine.  
Digestion 86: 161-170, 2012

3 ) Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Ando  
T, Imamoto E, Hattori T, Oyamada H,  
Yoshinami N, Sakamoto M, Kitagawa K,  
Okumura Y, Yoshida N, Kamada K, Katada K,  
Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yasuda H,  
Sakagami J, Konishi H, Yagi N, Naito Y,  
Yoshikawa T. Phase II trial of combined  
regional hyperthermia and gemcitabine for  
locally advanced or metastatic  
pancreatic cancer. Int.J.HyperThermia.  
28: 597-604, 2012

2.学会発表  
なし

G.知的所有権の出願・取得状況

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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした  
多施設共同前期第 相臨床試験に関する研究

研究分担者 上田修吾 田附興風会医学研究所 北野病院 主任研究員

研究要旨：術前化学療法後に根治切除された食道癌を対象に、治療用がんワクチンを投与する前期第 相試験、医師主導治験を開始した。

A. 研究目的

食道癌は治療後再発が多く、再発後に有効な治療法に乏しい予後不良癌であり、新規治療法の開発が望まれる。術前補助化学療法と根治手術を行った食道癌患者に、治療用がんワクチンを単剤で投与し、アジュバント効果を探る前期第 相試験を行う。

B. 研究方法

多施設共同医師主導治験として前期第 相試験を実施し、安全性と、無再発生存期間および全生存期間の延長効果を確認する。

(倫理面への配慮)

各施設の治験審査委員会で倫理的観点からも審議されることになっている。

C. 研究結果

医師主導治験を当施設で実施するための手順書SOPを作成した。治験審査委員会で審議され、承認を得た。その後当施設における治験実施を届け出て、実施許可を得た。

治療開始前に6名の患者より一次同意を取得した。現在3名は術前補助化学療法と食道癌手術を受けた。そのうち2名は手術後の病理組織検査結果治験対象外であることが判明した。3例目は切除された食道癌組織を用いて、がん抗原発現検査を実施しているところである。残り3症例は、現在術前補助化学療法を終了し、食道癌手術を予定している段階である。

各症例より化学療法前後で採血し、後に抗

体免疫反応解析、プロテインアレイ解析に用いるため、血清を分離保存した。

D. 考察

医師主導治験が実施承認され、患者登録が開始された。

E. 結論

医師主導治験が実施承認され、患者登録が開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer

Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, Tsuji A, Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y Gastric Cancer 15(1):61-69, 2012.

2) Adrenal Cavernous Hemangioma with Subclinical Cushing's Syndrome: Report of a Case

Oishi M, Ueda S, Honjo S, Koshiyama H, Yuba Y, Takabayashi A Surgery Today 42(10):973-937, 2012.

## 2.学会発表

### 1) 食道癌における galectin-7 発現

上田修吾

第 71 回日本癌学会学術総会、札幌

### 2) CHP-MAGEA4 ワクチンにより誘導される 抗体エピトープと抗原拡散の検討

堀早穂子、宮原慶裕、影山慎一、池田裕明、  
藤田知信、河上裕、上田修吾、宮本正樹、  
土川貴裕、平野聡、川上和孝、五島直樹、  
珠玖洋

第 71 回日本癌学会学術総会、札幌

### 3) 食道癌を対象とした TCR 遺伝子導入リ ンパ球輸注療法における輸注細胞の血中動 態

影山慎一、池田裕明、宮原慶裕、今井奈緒  
子、石原幹也、斎藤佳菜子、片山直之、上  
田修吾、戸村大助、糠谷育衛、峰野純一、  
竹迫一任、珠玖洋

第 71 回日本癌学会学術総会、札幌

## G. 知的所有権の出願・取得状況

### 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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の  
多施設共同無作為化比較試験(第 相臨床試験)に関する研究

研究分担者 永田康浩 国立病院機構長崎医療センター 外科医長

**研究要旨:** 食道癌根治術後の患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する、医師主導治験を開始した。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目とする。

本試験を遂行する上でプロトコール上の支障は認められなかった。

B. 研究方法

食道癌根治術後の NY-ESO-1 抗原発現陽性症例に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、IMF-001 非投与群を対照として、無病生存期間(DFS)及び安全性、さらに NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を多施設共同無作為化比較試験として実施する。

(倫理面への配慮)

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守し実施する。

E. 結論

次年度以降の症例の集積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito S, Nagata Y, Susumu S, Yoneda A, Matsuo M, Yui K, Udono H, Eguchi S, Kanematsu T. Phenotypic analysis of monocyte-derived dendritic cells loaded with tumor antigen with heat-shock cognate protein-70. *Anticancer Res. Nov*;32(11):4897-4904. 2012
- 2) Yoneda A, Ito S, Susumu S, Matsuo M, Taniguchi K, Tajima Y, Eguchi S, Kanematsu T, Nagata Y. Immunological milieu in the peritoneal cavity at laparotomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol. Apr* 7;18(13):1470-1478. 2012

C. 研究結果

試験の適格基準に基づき 1 次登録を 4 名に行った。そのうち 2 次登録の適格基準を満たした 1 名について、試験薬の投与を行っている。この 1 名についてはこれまでのところ有害事象は認められず試験継続中である。NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果については検討中である。

2. 学会発表

- 1) 当院における食道癌術前化学療法 -これまでの成績と今後の展開- : 永田康浩、釘山統太、渡邊健人、町野隆介、朝長哲生、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、藤岡ひかる 第31回長崎DOCCフォーラム、2012.2.4、長崎
- 2) 食道癌鏡視下手術における工夫と治療成績 : 永田康浩、朝長哲生、釘山統太、渡邊

D. 考察

健人、町野隆介、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、藤岡ひかる 第67回日本消化器外科学会総会、2012.7.18-20 富山

3) 胸腔鏡下食道癌手術における側臥位アプローチと腹臥位アプローチの比較検討：永田康浩、平山昂仙、土肥良一郎、渡海由貴子、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、北島知夫、原口正史、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、藤岡ひかる 第25回日本内視鏡外科学会総会、2012.12.6-8、横浜

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

##### 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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

CHP-NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした  
多施設共同前期第 II 相臨床試験

伊藤信一郎 長崎大学病院 移植・消化器外科 准教授

研究要旨：食道癌は治療後再発が多く、再発後は有効な治療が乏しい予後不良癌である。初回治療後の再発・転移抑制に有効な新規治療法が望まれる。治療用がんワクチンは少ない腫瘍量で効果的であり、再発、転移抑制効果が期待される。本研究では、既に進行食道癌を対象に第 I 相臨床研究及び第 I 相試験を実施している CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に投与しアジュバント効果を探索する前期第 II 相試験を行う。平成 24 年度は本医師主導試験を開始した。

A. 研究目的

食道癌は IIb 期以上で 5 生率 35% 未満と予後不良。再発が多く、再発後は有効な治療が乏しいため初回治療後の再発・転移抑制に有効な新規治療法が必要。

B. 研究方法

腫瘍組織に NY-ESO-1 抗原を発現し、術前化学療法と根治手術を受けた食道癌患者を対象に CHP/NY-ESO-1 ポリペプチド複合体 (200  $\mu$ g/回) を 2 週間隔で 6 回皮下投与し、その後、4 週間隔で 9 回投与する。実薬投与群 35 症例、がんワクチン非投与対照群 35 症例を設定する。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令 (GCP)」

(厚生省令 第 28 号) を遵守し実施する。試験実施に先立ち、試験実施計画書、患者への同意文書及びその他の説明文書、試験薬概要書及びその他の必要な文書を審議し、本試験が倫理的及び科学的に妥当であることを審査した。被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、症例報告書等被験者を特定する場合には氏名等の被験者の特定に係る情報を被験者識別コードに変更して用いる。なお、作成された症例報告書等は本試験の目的以外には使用しない。

C. 研究結果

ワクチン保存および検体保存の環境整備、関係スタッフへの研究内容の周知を行った。また当院における倫理委員会での承認を受けた。症例の登録はなし。

D. 考察

治験が順調に開始されたので今後症例の登録を行う。

E. 結論

治験が順調に開始されたので今後症例の登録を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

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 ( がん関係研究分野 ) )  
 分担研究報告書

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する  
 IMF-001 の多施設共同無作為比較試験における統計解析

五島直樹、( 独 ) 産業技術総合研究所、主任研究員

研究要旨：転移・再発固形腫瘍例に対する化学療法を始めとする薬物治療の限界を改善するため、宿主の免疫反応を利用する免疫的治療が注目されている。近年、Tリンパ球に認識される腫瘍抗原が多数同定されてきているが、これら同定抗原を免疫源とする「癌ワクチン」が有望な特異的癌免疫療法の一つとして期待されている。これまでに癌ワクチン投与後に抗原特異的免疫反応が患者体内で誘導され、また低頻度ながら腫瘍縮小反応がみられることが挙げられる。癌ワクチン投与後の免疫反応として、免疫源に対する抗体産生だけでなく種々の抗体産生が誘導されることが報告されている。本研究では、癌ワクチン投与後に生じる体内での免疫反応をプロファイリングし、対象群と比較することによって治験研究の補助的データとする。

A. 研究目的

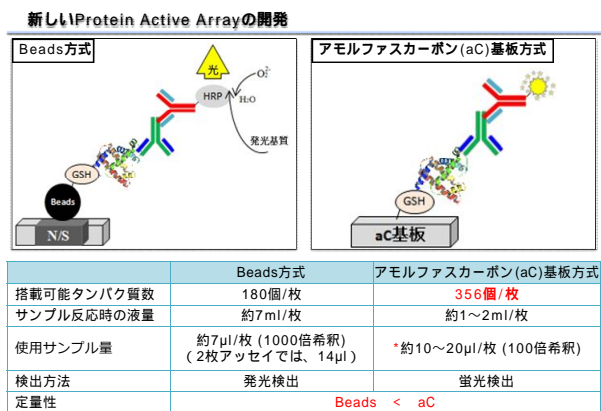
根治切除術後食道癌患者に対するがんワクチン ( NY-ESO-1 ) 投与前、投与後の免疫応答の変化を、血清中の抗体の変化として捉え、経時的に抗体プロファイリングを行う。癌ワクチンが直接的に誘導する抗体および細胞破壊による抗原拡散によって2次的に誘導される抗体をプロファイリングし、癌ワクチンの治療効果と関連付けることによって治験研究の補助的データとする。

B. 研究方法

我々が開発した世界最大のヒトタンパク質発現リソース ( HuPEX ) から cancer / testis antigen ( CTA : 癌と精巣のみに

発現する遺伝子群 ) の 240 種を選択し、コムギ無細胞タンパク質合成系で合成する。タンパク質のアレイ化は、従来から開発していた Beads 方式と新規開発のアモルファスカーボン ( aC ) 基板方式によって行った ( 図 1 参照 ) 。

図 1



どちらのアレイ化方法も、タンパク質の高次構造を維持し、ネイティブなタンパク質を基板上に整列化する我々オリジナルのものである。プロテインアレイの評価として、傍腫瘍性神経疾患患者の血清をテストサンプルとして使用し、血清中に含まれている自己抗体の解析結果を指標に行う（（独）産業技術総合研究所の倫理委員会で承認を得ている。）

（倫理面への配慮）

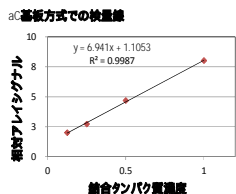
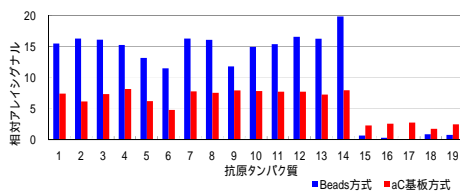
（独）産業技術総合研究所のヒト由来資料実験申請書を提出し、倫理委員会で承認を得ている。また、医師主導治験におけるプロテインアレイ測定機関に対する治験前監査を実施を実施した。治験における検査実施に必要な組織や手順書等は整備されていることを確認した。

### C. 研究結果

傍腫瘍性神経疾患患者の血清を使用し、血清中の自己抗体のプロファイリングを、Beads 方式と aC 基板方式によって作製したプロテインアレイを使用して検出を行った（図 2 参照）。

図 2

癌患者血清での検出比較：数値定量化



これまで、Beads 方式では蛍光で検出しているため数値での定量化が難しかったが、aC 基板方式は蛍光で検出していることから、数値での定量化が Beads 方式よりも容易に行うことができる。

がんワクチン投与による自己抗体の変化をより詳細に調べることが可能。

Beads 方式のアレイは 240 種の CTA タンパク質に対して 14 種のタンパク質に対する自己抗体を検出した。一方、aC 基板方式のアレイは 19 種のタンパク質に対する自己抗体を検出した。また、aC 基板方式のアレイは、基板上のタンパク質量と比例してアレイシグナルが得られた。

### D. 考察

Beads 方式のアレイは 1 基板あたり 180 種のタンパク質を搭載しており、aC 基板方式は 356 種のタンパク質を搭載可能であり、今後さらに高密度にタンパク質をアレイ化可能である。また、Beads 方式のアレイは基板表面に Beads を固定するために浅いディンプルがあり、完全に平板の aC 基板方式に比べて基板全体を満たすためのプローブ溶液の液量は 1/7 となる。したがって同量の血清を使用しても、Beads 方式よりも aC 基板方式のほうが高濃度のプローブ溶液で反応させることが可能であり、検出感度の点で有利になる。図 2 で示すように、弱い抗体シグナルの検出には、Beads 方式よりも aC 基板方式のほうが有利であることがわかる。さらに aC 基板方式は基板のカーボン素材の特徴により自家蛍光がほとんどなく、蛍光検出において高感度検出が可能であり、測定の定量性も非常に良い。

### E. 結論

疾患患者の血清中の自己抗体プロファイリングを行う方法として、高いシグナルを示す抗体検出には、Beads 方式と aC 基板方式は共に良い結果であるが、低い

シグナルの抗体検出には aC 基板方式が有効である。また、結果には示していないが aC 基板方式では弱いシグナルの検出の再現性も非常に高い結果を示した。したがって、本治験での血清中の自己抗体プロファイリングには aC 基板方式が適していると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tadashi Yamamoto, Keiichi Nakayama, Hisashi Hirano, Takeshi Tomonaga, Yasushi Ishihama, Tetsushi Yamada, Tadashi Kondo, Yoshio Kodera, Yuichi Sato, Norie Araki, Hiroshi Mamitsuka, and Naoki Goshima: Integrated View of the Human Chromosome X-centric Proteome Project. *J. Proteome Res.*, 12, 58–61, (2013)
- 2) Takeshi Chujo, Takayuki Ohira, Yuriko Sakaguchi, Naoki Goshima, Nobuo Nomura, Asutaka Nagao and Tsutomu Suzuki: LRPPRC/SLIRP suppresses PNPase-mediated mRNA decay and promotes polyadenylation in human mitochondria. *Nucleic Acids Res.*, 40(16), 8033-47. (2012)
- 3) Makoto Kobayashi, Toshihide Matsumoto, Shinichiro Ryuge, Kengo Yanagita, Ryo Nagashio, Yoshitaka Kawakami, Naoki Goshima, Shi-Xu Jiang, Makoto Saegusa, Akira Iyoda, Yukitoshi Satoh, Noriyuki Masuda, Yuichi Sato.: CAXII Is a Sero-Diagnostic Marker for Lung Cancer. *PLoS ONE*, Vol. 7 (3), e33952 (2012)
- 4) Saito, M., Kato, Y., Ito, E., Fujimoto, J., Ishikawa, K., Doi, A., Kumazawa, K., Matsui, A., Takebe, S., Ishida, T., Azuma, S., Mochizuki, H., Kawamura, Y. Yanagisawa, Y., Honma, R., Imai, J., Ohbayashi, H., Goshima, N., Semba, S., Watanabe, S.: Expression screening of 17q12-21 amplicon reveals GRB7 as an ERBB2-dependent oncogene. *FEBS Letters*, 586(12), 1708-14 (2012)
- 5) Takao Naganuma, Shinichi Nakagawa, Akie Tanigawa, Yasunori F Sasaki, Naoki Goshima, and Tetsuro Hirose: Alternative 3' -end processing of long noncoding RNA initiates construction of nuclear paraspeckles. *EMBOJ.* 31, 4020 - 4034 (2012)
- 6) Okabayashi K, Fujita T, Miyazaki J, Okada T, Iwata T, Hirao N, Noji S, Tsukamoto N, Goshima N, Hasegawa H, Takeuchi H, Ueda M, Kitagawa Y, Kawakami Y. Cancer-testis antigen BORIS is a novel prognostic marker for patients with esophageal cancer. *Cancer Sci.* 103(9), 1617-24. (2012)
- 7) Keisuke Okita, Tatsuya Yamakawa, Yasuko Matsumura, Yoshiko Sato, Naoki Amano, Akira Watanabe, Naoki Goshima, and Shinya Yamanaka: An Efficient Non-viral Method to Generate Integration-Free Human iPS Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells. *Stem Cells* (in press)

### 2. 学会発表

- 1) Takao Isogai, Ai Wakamatsu, Tadakazu Yamauchi, and Naoki Goshima: FLJ Human Full-length cDNAs and the Use for Analyzing the Interactions between Drugs and Proteins .:WDD-2011: BIT 's 2nd World DNA and Genome Day , April 25-30, 2011, Dalian, China
- 2) Naoki Goshima: Construction of Human in vitro Proteome and its Application. PepTalk2013, Jan. 22, 2013. Palm Springs, CA, US
- 3) 五島直樹: In vitro proteome analysis by using genome-wide human proteome expression resources (HUPEX) ワークショップ 第35回日本分子生物学会年会 Dec. 12, 2012 福岡
- 4) 山川達也、五島直樹、山中伸弥: The screening for new factors involved in

cellular reprogramming within a human cDNA library. 第35回日本分子生物学会年会 Dec. 11, 2012 福岡

## G. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

出願日: 2012/11/21

出願番号: PCT/JP2012/080133

発明の名称: プロテインタグ、タグ化タンパク及びタンパク精製方法

発明者: 五島直樹、森正敏、福田枝里子

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし



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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

臨床試験での利用を目的とした, NY-ESO-1 免疫組織化学の検討

佐藤永一 東京医科大学 人体病理学講座 講師

**研究要旨:**「CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 II 相臨床試験」で, 候補症例の切除検体を用いて, NY-ESO-1 発現を免疫組織化学で検出した. 2 名の病理医が一次判定を行い, 判定が一致しない場合にさらに 1 名の病理医による二次判定を行う体制で評価を行った. 14 例の評価を行ったうち, 一次判定で評価が一致する症例はなく, 判定体制に問題はないと考えた. ただし強い背景染色のため, 再染色を行った症例が 3 例あった. より安定し, 背景染色を抑制できる染色法を開発する必要が示唆された.

A. 研究目的

ホルマリン固定・パラフィン包埋された食道癌の切除検体で NY-ESO-1 の発現を免疫組織化学によって検出する.

B. 研究方法

「CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 II 相臨床試験」で, 術前療法後に根治切除術が施行された食道癌 14 例について, ホルマリン固定・パラフィン包埋された切除検体を用いて, 免疫組織化学により NY-ESO-1 の発現の有無を評価した. 染色には自動染色装置(ベンタナ ベンチマーク: ロシュダイアグノスティック株式会社)を用いた. 抗原発現の有無を 2 名の病理医による一次判定で評価し, 判定が一致しない場合, さ

らに 1 名の病理医が二次判定を行って評価を決定するものとした.

(倫理面への配慮)

本研究に用いられた検体は, 標準操作手順書にしたがい, 識別コードによって匿名化されている.

C. 研究結果

結果判定について, 2 名の病理医による判定は常に一致し, 第三の病理医による判定が必要となることはなかった.

14 例のうち 3 例では, 背景染色が強く判定が困難と評価された. これらについては再染色を行ったところ背景染色が抑えられ, 再染色標本によって判定がなされた.

D. 考察

食道癌での NY-ESO-1 抗原発現の有無を評価するには、評価する病理医間での不一致はほとんどないものと考えられた。ただし自動染色装置を用いた染色では時に背景染色が強調される場合があることが見いだされた。おそらに参加する施設間での、固定時間や固定方法などの標本処理過程の違いが染色結果に影響を与えたものと想定される。

今回の検討範囲では再染色によって背景染色は抑制されたが、自動染色装置に依存しない染色法を含め、背景染色を抑制するための変法を開発する必要がある。

#### E. 結論

背景染色を抑制するために、染色プロトコルの再検討が必要と考えられる。判定体制について、現行体制に問題はないと考える。

#### F. 研究発表

該当事項なし

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

該当事項なし

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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同  
無作為化比較試験(第 II 相臨床試験)

毛利靖彦 三重大学医学部附属病院 消化管外科、准教授

**研究要旨**：根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行ない、無病生存期間および安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する、医師主導治験を開始した。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

根治術後の NY-ESO-1 抗原発現陽性症例に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、IMF-001 非投与群を対照として、無病生存期間(DFS)及び安全性、さらに NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を多施設共同無作為化比較試験として実施する。

(倫理面への配慮)

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守し実施する。

C. 研究結果

今年度は、順調に医師主導治験を開始した。適応となる食道癌 4 症例に対し、術前治療および手術を施行し、一次登録した。

D. 考察

4 症例を登録した。2 例はリンパ節転移陰性、1 例は NY-ESO-1 抗原陰性の為 2 次登録に至らなかった。

E. 結論

今後も症例集積に努める

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 大井正貴、北嶋貴仁、石野義人、安田裕美、森本雄貴、田中光司、毛利靖彦、楠正人 「高齢者食道癌に対する胸腔鏡下食道切除術」 第66回日本食道学会学術集会
- 2) 田中光司、毛利靖彦、大井正貴、森本雄貴、安田裕美、石野義人、北嶋貴仁、問山裕二、井上靖浩、楠正人 「化学放射線療法後の遺残食道癌細胞における抗癌剤感受性遺伝子発現」 第66回日本食道学会学術集会

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究

山田 知美 三重大学大学院医学系研究科 助教

**研究要旨:** がんワクチンの効果を正しく評価するためには、試験デザインの工夫と臨床的効果観察の遅延を考慮した統計解析手法を確立する必要がある。平成 23 年度に引き続き情報収集を行い、理論およびシミュレーションの両面から検討を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、がんワクチンの効果を正しく検証するための統計学的問題点を解決することである。

がんワクチンはその作用機序から、再発や生命予後に関して抗がん剤同様の解析手法を用いることはできず、がんワクチン開発に適した統計解析手法を確立する必要がある。

B. 研究方法

比例ハザード性が成り立たない場合およびワクチン関連の試験について情報収集を行い、モデルの改良案を探索する。また、第 Ⅰ 相試験で集積したデータを用いてシミュレーションを行い、候補となった統計モデルの妥当性を比較検討する。

「根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同無作為化比較試験(第 Ⅰ 相臨床試験)」では Simon の選択デザインを採用したので、改良モデルは主解析には用いないが、データ固定前までに最適なモデルを決定する。

(倫理面への配慮)

第 Ⅰ 相試験のデータを用いるが、データに個人情報に含まれない。

C. 研究結果

情報収集の結果、免疫応答作動までの時間を境とした 2 段階モデル、Harrington-Fleming 法、ランドマーク解

析、Boag モデル等の適用可能性が見出された。第 Ⅰ 相試験のデータに基づくシミュレーションでは、各手法の特性や傾向は掴めたが、最適な手法の特定には至っていない。

D. 考察

候補に挙げた解析手法には一長一短があり、適用にはさらなる工夫が必要である。

E. 結論

最も効率よくがんワクチンの効果を評価できると考えられる試験デザインと、がんワクチンの評価に適用可能な統計手法についての検討を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishimura A, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Kato K, Yamada T, Uchida A and Sudo A: Prevalence and characteristics of unilateral knee osteoarthritis in a community sample of elderly Japanese: do fractures around the knee affect the pathogenesis of unilateral knee osteoarthritis? J Orthop Sci 17, 556-561, 2012.

2) Tanemura A, Mizuno S, Wada H, Yamada T, Nobori T and Isaji S: Donor Age Affects Liver Regeneration during Early Period in the Graft Liver and

Late Period in the Remnant Liver after Living Donor Liver Transplantation. World J Surg 36, 1102-1111, 2012.

- 3) Hirano K, Wagner K, Mark P, Gabel R, Furlani D, Li W, Vollmar B, Yamada T, Steinhoff G and Ma N: Erythropoietin attenuates the sequels of ischemic spinal cord injury with enhanced recruitment of CD34 (+) cells in mice. J Cell Mol Med 16 (8), 1792-1802, 2012.

2.学会発表

なし

G.知的所有権の出願・取得状況

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(がん関係研究分野))  
分担研究報告書

研究課題名：根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対する  
IMF-001の多施設共同無作為化比較試験(第 相臨床試験)

研究分担者 大津 敦 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター センター長

**研究要旨**：根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間(disease free survival : DFS)及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間(overall survival : OS)を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を計画し、研究を継続している。平成24年6月より登録が開始され、目標症例数は70例(IMF-001投与群35例、非投与群35例)である。本試験は候補患者に対して術前化学療法の実施前に試験の参加に対する一次同意を取得し、根治切除後に選択基準に合致し除外基準に抵触しないことを確認した上で二次同意を取得、試験に登録、IMF-001投与群と非投与群のいずれかに割り当てられる。平成25年2月7日現在、全施設で2例の新規症例登録(一次同意 50例)があり、当院からは1例の二次同意(一次同意 11例)が登録された。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間(disease free survival : DFS)及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間(overall survival : OS)を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

多施設共同研究としてプロトコル作成、共通プロトコルでの症例集積および試験治療を実施している。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言に則った試験実施計画書に基づいて計画され、参加全施設の倫理審査の承認と患者本人からの文書での同意を得てから登録を行う。また、個人情報等の保護も十分に配慮して試験を遂行する。

C. 研究結果

本試験は、平成24年6月より登録が開始。平成25年2月7日現在、全施設で2例の新規症例登録(一次同意 50例)があり、当院からは1例(一次同意 11例)が登録された。

当院で一次同意が得られた11例中、根治切除が終了し、二次同意登録の判断可能な症例は2例であり、1例は選択基準が合致せず、1例に二次同意が得られ登録された。

これまでのところ当院から登録された症例および全症例で重篤な有害事象は見られていない。

D. 考察

再発のリスクが高い根治術後の食道癌症例に対してIMF-001の反復投与による有効性及び安全性が評価されれば、食道癌の治療成績の向上をもたされることが期待される。

E. 結論

根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間(disease free survival : DFS)及び安全

性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間（overall survival：OS）を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施しており、平成25年2月7日までに2例が登録された。目標症例数の達成まで試験を継続する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nakajima Y, Zenda S, Minashi K, Yano T, Tahara M, Doi T, Onozawa M, Nihei K, Fujii S, Ohtsu A. Non-surgical approach to small cell carcinoma of the esophagus: does this rare disease have the same tumor behavior as SCLC? Int J Clin Oncol 17:610-5, 2012.

2) Yoda Y, Yano T, Kaneko K, Tsuruta S, Oono Y, Kojima T, Minashi K, Ikematsu H, Ohtsu A. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer. Surg Endosc. 26:2877-83,

2012.

##### 2. 学会発表

1) 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 期食道癌に対する予防照射を加えた根治的化学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。

2) 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化学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。

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

