

みやかに新規エントリーおよびすべてのワクチン治療を中断するとともに、新規エントリーの再開および試験全体の継続の可否については、効果・安全性評価委員による審議により決定するとしていたが、治療を担当する医師からの提案により、明らかに本治療と因果関係がないと担当医師が判断した場合、新規エントリーは中止するが、他に実施中のワクチン治療は継続し、新規エントリーの再開および試験全体の継続の可否については、効果・安全性評価委員による審議により決定する、と修正した計画書類を自主臨床試験研究倫理審査委員会に提出し、審議の結果承認された。

がんワクチン治療を実施した、被験者の免疫モニタリングを行った。その結果、ワクチン投与後、大腸癌28例について抗腫瘍免疫応答を評価したところ、26例においてSurvivin抗原特異的な抗体価の上昇、25例において投与ペプチド特異的にIFN- γ を産生するTh1細胞応答、また10例においてTc1細胞応答を認めた。

ペプチドワクチン臨床試験の付随研究として、北海道大学遺伝子病制御研究所と連携し、被験者の腫瘍組織、治療の過程で得られる血液検体について抗腫瘍免疫応答に係る血清サイトカインレベルや免疫担当細胞の細胞表面マーカーなど各種候補バイオマーカーの解析を行なうとともに、各被験者の診療情報との比較検討を実施した。

D. 考察

本研究において、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化させるハイブリッドロングペプチドを用いた第II相臨床試験を実施し、革新的次世代がん免疫治療用ワクチンを開発することを目指している。

前年度に引き続き、北海道大学病院、北海道大学遺伝子病制御研究所、および近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、実際に各被験者についてSurvivinがん抗原の解析、抗Survivin抗体価、抗原特異的T細胞応答、RECIST基準による画像解析および腫瘍マーカー測定が可能であったことから、本体制による臨床研究の実施が十分に可能であると考えている。

ワクチン投与により、投与部位における皮膚応答が散見されたことは、本ワクチンが強い反応性を有することを示唆するものと考えている。実際に、被験者の免疫モニタリングの結果から、ワクチン投与後、非常に早期に抗原ペプチド特異的抗体価の上昇とT細胞応答が認めら

れ、今後のワクチン投与と治療効果との相関について解析が望まれる。

本ワクチン治療については、原疾患の増悪による離脱が散見されるものの、これまで試験全体を中止すべき重篤な有害事象の発生はなく、一部の症例で、長期投与例も散見され、かつワクチンの安全性の再確認がなされていることから、今後の完遂例による抗腫瘍効果の判定も望まれる。

本試験デザインは非対照・非盲検・探索的第II相臨床試験であり、本試験全体で対象被験者は合計35症例としたが、今年度末までに20症例を完遂し、効果・安全性評価委員会による中間審査を行っている。最終的に、本試験薬の有効性の有無を判断する予定である。

そこで今後、全ての完遂症例を抗腫瘍効果の有無で二つにグループ分けし、グループ間で見られる遺伝子、タンパク質等の発現の違いから、高い抗腫瘍効果を誘導するための鍵となりそうな因子(バイオマーカー)を同定することで、日本発のハイブリッドロングペプチドを用いた革新的次世代がん免疫治療用ワクチンの開発に繋がると考えている。

E. 結論

進行・再発大腸癌を対象に、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療による抗腫瘍効果を評価する探索的第II相臨床試験の実施体制が整った。本年度末までに35例のエントリーがあり、内所定の基準を満たした、29例に対してワクチン投与を行った。

ワクチン投与後、大腸癌28例中26例においてSurvivin抗原特異的な抗体価の上昇、25例において投与ペプチド特異的にIFN- γ を産生するTh1細胞応答、また10例においてTc1細胞応答を確認した。

本ワクチン治療については、原疾患の増悪による離脱が散見されるものの、これまで試験全体を中止すべき重篤な有害事象の発生はなく、一部の症例で、長期投与例も散見され、かつワクチンの安全性の再確認がなされていることから、完遂例による抗腫瘍効果の判定も期待される。

今後、本試験の完遂症例について抗腫瘍効果に関する中間評価および追跡調査を実施し、より精度・効果の高いがんワクチン治療の開発に繋げる事が可能と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohtake J, Ohkuri T, Togashi Y, Kitamura H, Okuno K, Nishimura T. Identification of novel helper epitope peptides of Survivin cancer-associated antigen applicable to developing helper/killer-hybrid epitope long peptide cancer vaccine. *Immunol Lett.* 161(1): 20-30, 2014
- 2) Okuno K, Sugiura F, Inoue K, Sukegawa Y: Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* in press.
- 3) Nakai T, Okuno K, Kitaguchi H, Ishikawa H, Yamasaki M: Unresectable colorectal liver metastases: the safety and efficacy of conversion therapy using hepatic arterial infusion immunochemotherapy with 5-fluorouracil and polyethylene glycol-interferon alfa-2a. *World J. Surg.* 37(8): 1919-1926, 2013.
- 4) Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int.* 29(11): 1147-52, 2013
- 5) Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa J, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, Taketomi A, Nishimura S, Todo S. Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis. *Hepatology.* 57(6): 2314-25, 2013
- 6) 奥野清隆: 13. 大腸癌 c. 直腸進行癌. 消化器疾患最新の治療2013-2014 (編) 菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫、南江堂、p.232-235, 2013
- 7) 奥野清隆: がんに効く薬. がん医療の今. 第3集. 旬報社. 監修、西尾正道、p.114-119, 2013
- 8) 奥野清隆、杉浦史哲、助川 寧、井上啓介: 大腸癌における免疫療法 臨床外科 68(8): 934-940, 2013
- 9) 裕 彰一、岡 正朗、奥野清隆: Oncoantigen を用いたがんワクチン療法の現状と課題. 腫瘍免疫学とがん免疫療法 実験医学 (増刊) 31(12): 1975-1978, 2013
- 10) 武富紹信: DAA による治療困難例への挑戦 HCV 肝移植前後の抗ウイルス療法 肝・胆・膵 67(6): 1021-1028, 2013
- 11) 折茂達也, 神山俊哉, 横尾英樹, 柿坂達彦, 若山顕治, 敦賀陽介, 蒲池浩文, 武富紹信:

肝細胞癌に対する治療法. 北海道外科雑誌 58(1): 2-6, 2013

- 12) 下國達志, 高橋典彦, 皆川のぞみ, 本間重紀, 崎浜秀康, 西田睦, 武富紹信: 虫垂炎の診断 病理・画像診断 外科 75(6): 576-584, 2013
- 13) 武富紹信: 肝癌の治療 肝切除 臨牀と研究 90(2): 204-208, 2013

2. 学会発表

- 1) 奥野清隆、中居卓也、北口博士、山崎満夫、所 忠男、肥田仁一: 切除不能大腸癌肝転移に対するバイオセラピー肝動注と肝切除併用の長期予後. 第113回日本外科学会定期学術集会 福岡市 2013年4月
- 2) 奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川 寧、吉田浩二、角田卓也、中村祐輔: シンポジウム「がんペプチドワクチンの現状と展望」: 多種カクテルによる標準療法抵抗性の進行再発大腸癌に対するペプチドワクチン療法 第38回 日本外科系連合学会 東京 2013年6月
- 3) 奥野清隆、中居卓也、北口博士、山崎満夫、所 忠男、肥田仁一、上田和毅、大東弘治: シンポジウム「大腸癌肝転移の集学的治療」: 切除不能大腸癌肝転移に対する conversion therapy としてのバイオセラピー肝動注の意義と集学的治療デザイン 第68回 日本消化器外科学会総会 宮崎 2013年7月
- 4) 奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川 寧: Core Symposium “Recent Advances and Clinical Application of Cancer Peptide Vaccine”: Phase I/II clinical trial of a peptide vaccine in combination with UFT/LV for refractory metastatic colorectal cancer. 第72回 日本癌学会学術総会 横浜市 2013年10月
- 5) 奥野清隆、杉浦史哲、助川 寧、井上啓介、小北晃弘、裕 彰一、所 忠男、肥田仁一: がんペプチドワクチン+UFT/LVによる Stage III大腸癌の術後補助療法. 第51回 日本癌治療学会学術集会 京都市 2013年10月
- 6) 奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、吉岡康多、小北晃弘、吉藤竹仁、所 忠男、肥田仁一: 標準的治療に抵抗性となった再発大腸癌に対するペプチドワクチン療法 名古屋 2013年11月
- 7) 奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川 寧、

大竹淳矢、北村秀光、西村孝司：シンポジウム「がんワクチンの新規工夫」、ヘルパー/キラーハイブリッド型ロングペプチド (H/K HELP)ワクチン投与による抗腫瘍免疫誘導とその臨床効果 第26回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 盛岡 2013年12月

- 8) 武富紹信：肝細胞癌に対する分子標的治療と外科治療 第113回 日本外科学会定期学術集会 福岡 2013年4月
- 9) 武富紹信：大腸癌肝転移症例に対する肝切除の適応とタイミング 第 25 回日本肝胆膵外科学会 宇都宮 2013年6月
- 10) Akinobu Taketomi, Takasuke Fukuhara, Yoshihiko Maehara. Symposium. Role of IL28B polymorphism in living donor liver transplant patients with chronic hepatitis C. The

13th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST), Kyoto, Sep, 2013

- 11) 武富紹信：肝臓外科専門医からみた大腸癌肝転移に対する治療戦略 第14回 西さっぽろ癌談話会 札幌 2013年9月
- 12) 武富紹信：Stage IV大腸癌の根治を目指して 第1回 道東外科集談会 釧路 2013年10月19日、

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

進行・再発乳癌に対するハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療 に関する研究

研究分担者 菰池 佳史 近畿大学医学部外科 教授

研究分担者 山下 啓子 北海道大学大学院医学研究科乳腺外科学分野 教授

研究要旨

ヘルパーT細胞とキラーT細胞を同時に活性化することのできるハイブリッドロングペプチドを用いた革新的がんワクチン治療法の開発を目指し、探索的の第II相臨床試験を実施する。本試験では、Survivinがん抗原を発現している進行・再発乳癌40例を対象にがんワクチン試験薬を腫瘍近傍皮下に反復投与し、臨床的有用率（CR+PR+6ヶ月以上のSD）の評価を主要エンドポイントとする。また副次目的として安全性の再確認、抗腫瘍免疫応答の評価を行うとともに、抗腫瘍効果と免疫応答性との相関を確認する。

前年度までに整備した試験計画について各施設での倫理審査委員会承認後、乳癌被験者の募集を開始した。平成25年度末までに、3例のエントリーがあり、内所定の基準を満たした、2例に対してワクチン投与を行った。共同研究施設と連携し、実際にワクチン投与を行った症例の免疫モニタリングを開始し、ワクチン投与後、がん抗原特異的な抗体価の上昇を1例、Th1細胞応答を2例、またTc1細胞応答を1例にて確認した。また本臨床試験の付随研究として、ワクチン治療の過程で得られる被験者のがん組織、血液検体を使用し、抗腫瘍免疫応答および治療効果と関連するバイオマーカーの探索を行った。

最終的に、本治療試験において抗腫瘍効果を判定し、抗腫瘍免疫応答および臨床効果を予見し得るバイオマーカーを同定することで、より精度・効果の高いがんワクチン治療の開発に繋げる。

A. 研究目的

本プロジェクトでは、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化させるハイブリッドロングペプチドを用いた臨床試験を実施し、日本発の革新的次世代がん免疫治療用ワクチンの開発を目指している。

本臨床試験において、Survivin抗原を発現する乳癌患者に対して、ワクチンを腫瘍組織の近傍皮下に反復投与した後、CT画像診断によりRECIST規準で最良総合効果を判定し、がんワクチン治療の有効性を評価する。またワクチンの投与による有害事象の確認、Survivin特異的免疫応答性の評価、および抗腫瘍効果と免疫応答性との相関を検証する。さらに本臨床試験に伴い、全ての完遂症例について、抗原特異的免疫応答あるいは抗腫瘍効果の有無で二つにグループ分けし、グループ間で差異の見られる標的分子を探索するバイオマーカー研究も実施する。

最終的に、本ペプチドワクチンの臨床効果を

判定するとともに、抗腫瘍効果と関連する抗腫瘍免疫応答の精査と治療効果を予見し得るバイオマーカーを同定することで、より精度・効果の高いがんワクチン治療法の開発に繋ぐ。

B. 研究方法

前年度までに整備し、各施設の倫理審査委員会にて承認された研究計画に基づき、進行・再発乳癌を対象に、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の探索的の第II相臨床試験を北海道大学遺伝子病制御研究所と連携して行う。

本臨床試験において、同意の得られた被験者に対し、Survivinがん抗原、HLAタイプなど適格基準を確認した後、ハイブリッドロングペプチド（1mg）、ピシバニール（OK-432：0.02KE）、モンタナイド（Montanide™ ISA51VG オイルアジュバント）の混和物を試験薬とし、腫瘍近傍皮下に2週間隔で8回（治療期間1および2）、4週間隔で4回（治療期間3）投与す

る。

今回の臨床試験では、まず治療期間 1 におけるワクチン 4 回投与後の画像診断および抗原特異的免疫応答の結果をもとに、次のワクチン治療(治療期間 2)を実施するか否かを判定し、さらに 2 週間間隔で 4 回腫瘍近傍皮下に投与する。治療期間 2 の終了時点で再度、腫瘍効果と抗原特異的免疫応答を解析し、適格と判定されれば、4 週間間隔で 4 回腫瘍近傍皮下に投与する。

本臨床試験の実施中に重篤な副作用(有害事象)を示した場合、効果・安全性評価委員会の審議により本試験の中止か継続の判断を行なう。

ハイブリッドロングペプチドワクチン試験薬の投与による抗腫瘍効果について、RECIST 基準で最良総合効果による臨床的有用率(CR+PR+6ヶ月以上のSD)を評価する。

さらに本臨床試験における付随研究として、被験者の腫瘍組織を用いたがん抗原発現解析、治療の過程で得られる血液検体を使用し、抗腫瘍免疫応答に関係するバイオマーカーの解析を実施する。

(倫理面への配慮)

がんワクチン治療臨床試験は、北海道大学遺伝子病制御研究所と連携し、北海道大学病院および近畿大学医学部附属病院で実施する。本臨床試験は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、患者説明文書、試験参加同意書、さらに倫理委員会申請書、臨床試験計画書、試験薬概要書、症例報告書、手順書等を準備し、各大学、各施設倫理委員会の承認を得た上で実施している。

本研究に用いるヒト検体については、本研究の趣旨を十分に説明し、文書による同意を得た上で、提供される。検体の提供者、その家族、血縁者および関係者の人権および利益の保護の取り扱いに十分に配慮し、研究を遂行する。本研究は、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

また、北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御分野に臨床試験研究事務局を置き、北海道臨床開発機構や北海道大学病院高度先進医療支援センターと連携しながら、健康危険情報を含む全ての情報について各施設の研究者と共有できるシステムを組んでいる。

C. 研究結果

前年度に引き続き、進行・再発乳癌を対象にした、ヘルパー/キラーハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の探索的Ⅱ相臨床試験を北海道大学遺伝子病制御研究所と連携して行った。今年度末までに、乳癌 3 例のエントリーがあり、内所定の適格基準を満たした、2 例に対してワクチンの投与を行った。今年度、新たにエントリーした被験者 1 例については、CT 画像検査の結果、多発肝転移(新規病変)が確認されたため、本試験より離脱した。最終的に、1 回ワクチン投与例 1 名、2 回投与例 1 名を得た。

これまでワクチンの投与により、直ちに試験全体を中止する必要があるCTCAEv4.0においてグレード3度以上の非血液学的毒性もしくはグレード4の血液学的毒性などの重篤な有害事象の発生は認められなかった。

また、これまで重篤な有害事象は発生した際の対応として、すみやかに新規エントリーおよびすべてのワクチン治療を中断するとともに、新規エントリーの再開および試験全体の継続の可否については、効果・安全性評価委員による審議により決定するとしていたが、治療を担当する医師からの提案により、明らかに本治療と因果関係がないと担当医師が判断した場合、新規エントリーは中止するが、他に実施中のワクチン治療は継続し、新規エントリーの再開および試験全体の継続の可否については、効果・安全性評価委員による審議により決定する、と修正した計画書類を自主臨床試験研究倫理審査委員会に提出し、審議の結果承認された。

ワクチン治療を実施した、被験者2例の免疫モニタリングを行った結果、うち1例にTh1型の抗体価(IgG1およびIgG3)の上昇を認めた。またワクチン投与後、乳癌2例についてSurvivin抗原ペプチド特異的なIFN- γ の産生によるTh1細胞応答が確認され、1例にTc1細胞応答が確認された。

本ペプチドワクチン臨床試験の付随研究として、北海道大学遺伝子病制御研究所と連携し、被験者の腫瘍組織、治療の過程で得られる血液検体について抗腫瘍免疫応答に関係する血清サイトカインレベルや免疫担当細胞の細胞表面マーカーなど各種候補バイオマーカーの解析を実施するとともに、各被験者の診療情報との比較検討を行った。

D. 考察

本研究において、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化させるハイブリッドロングペプチドを用いた第II相臨床試験を実施し、革新的次世代がん免疫治療用ワクチンを開発することを目指している。

今年度、北海道大学病院、北海道大学遺伝子病制御研究所、および近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、実際に各被験者についてSurvivinがん抗原の解析、抗Survivin抗体価、抗原特異的T細胞応答を解析・評価できたことから、多施設による本臨床研究の推進が十分に可能であると考えている。

本試験デザインは非対照・非盲検・探索的第II相臨床試験であり、本試験全体で対象被験者は合計40症例としたが、20症例を完遂し、各評価が終わった段階で、効果・安全性評価委員会による中間審査を行い、有効性の有無を判断することとした。

大腸癌に比べ乳癌において、エントリー数が少ないが、これは、他の有効な制がん剤、ホルモン治療薬等による数多くの標準治療の存在の影響が考えられる。今後、参画した医師と協力・連携し、引き続き募集を継続するとともに、エントリー基準や標準治療との併用などの必要性について検討を行っている。

今後、全ての完遂症例を追跡調査するとともに、抗腫瘍効果の有無で二つにグループ分けし、グループ間で見られる遺伝子、タンパク質等の発現の違いから、高い抗腫瘍効果を誘導するための鍵となりそうな因子(バイオマーカー)を同定することで、エントリー基準の再検討とともに、より精度・効果の高い日本発のハイブリッドロングペプチドを用いた革新的次世代がん免疫治療用ワクチンの開発に繋がるものと期待される。

E. 結論

進行・再発乳癌を対象に、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療による抗腫瘍効果を評価する探索的第II相臨床試験を開始した。本年度末までに3例のエントリーがあり、内所定の基準を満たした、2例に対してワクチン投与を行うことができ、実施体制が整った。

ワクチン投与を行なった被験者の免疫モニタリングを開始し、ワクチン投与後、がん抗原特異的な抗体価の上昇を1例、Th1細胞応答を2例、またTc1細胞応答を1例にて確認した。

引き続き、完遂症例数を蓄積し、ハイブリッ

ドロングペプチドワクチン投与による抗腫瘍効果および抗腫瘍免疫応答性を評価するとともに、新規バイオマーカーの同定により、より精度・効果の高い革新的がんワクチンの開発が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizoo T, Taira N, Nishiyama K, Nogami T, Iwamoto T, Motoki T, Shien T, Matsuoka J, Doihara H, Ishihara S, Kawai H, Kawasaki K, Ishibe Y, Ogasawara Y, Komoike Y, Miyoshi S. Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a case-control study in Japanese women. *BMC Cancer* 13: 565, 2013
- 2) Okita Y, Narita Y, Suzuki T, Arita H, Yonemori K, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tsuda H, Komoike Y, Nakagawa H, Tamaki Y, Tomita Y, Shibui S, Maruno M. Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases. *Mol Clin Oncol* 1(6): 995-1001, 2013
- 3) Endo Y, Toyama T, Takahashi S, Yoshimoto N, Iwasa M, Asano T, Fujii Y, Yamashita H. MiR-1290 and its potential targets are associated with characteristics of estrogen receptor α -positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 20(1): 91-102, 2013
- 4) Ohno S, Chow LWC, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, Bando H, Iwata H, Morimoto T, Kamigaki S, Nakayama T, Nakamura S, Kuroi K, Aogi K, Kashiwaba M, Yamashita H, Hisamatsu K, Ito Y, Yamamoto Y, Ueno T, Fakhrejehani E, Yoshida N, Toi M: Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluoracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC) in early stage breast cancer: Exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 142(1): 69-80, 2013
- 5) 菰池佳史：小川道雄 監修 新癌についての質問に答える 第2章 VIII 乳腺の癌へるす出版 東京 p.316, 317, 370, 371, 2013
- 6) 菰池佳史：木下貴之 戸井雅和 編集 オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法 第II章 乳癌薬物療法の実際 転移・再発乳癌に対する薬物療法 5-2 ビノレルビン 南山堂 東京 p.206-211, 2013

- 7) 山下啓子：術後内分泌療法 7. 効果予測因子「オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法」木下貴之、戸井雅和編、南山堂 p157-162, 2013
 - 8) 山下啓子：晩期再発を意識した補助ホルモン療法の至適投与期間. 癌と化学療法 40(13): 2514-2517, 2013
2. 学会発表
- 1) 菰池佳史, 橋本幸彦, 安積達也, 藤島成, 濱田美佳, 乾浩己, 北条敏也 片側乳癌術後患者における対側乳癌の検討 第 21 回日本乳癌学会学術総会 浜松 2013 年 7 月
 - 2) 菰池佳史, 濱田美佳, 新崎亘, 安積達也, 橋本幸彦, 奥野清隆, 石飛真人, 稲治英生 乳房内再発治療に際して考慮すべき因子 第 75 回 日本臨床外科学会総会 名古屋 2013 年 11 月
- 3) Yamashita H, Toyama T, Yoshimoto N, Endo Y, Takahashi S: MicroRNAs associated with characteristics of estrogen receptor-positive breast cancer. 第72回 日本癌学会学術総会 横浜 2013年 10月
 - 4) 山下啓子、遠山竜也、吉本信保、遠藤友美、田口和典、細田充主、山本 貢：エストロゲンレセプター陽性乳癌の発症メカニズムと生物学的特性の解明に関する研究. 第113回日本外科学会定期学術集会 福岡 2013年 4月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥野清隆	13. 大腸癌 c. 直腸進行癌.	菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫	消化器疾患最新の治療2013-2014	南江堂	東京	2013	232-235
奥野清隆	がんに効く薬	監修：西尾正道	がん医療の今第3集	旬報社	東京	2013	114-119
菰池佳史	乳腺の癌	小川道雄 監修	新癌についての質問に答える 第2章 VIII	へるす出版	東京	2013	316, 317, 370, 371
菰池佳史	第II章 乳癌薬物療法の実際 転移・再発乳癌に対する薬物療法 5-2 ビノレルビン	木下貴之、戸井雅和	オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法	南江堂	東京	2013	206-211
山下啓子	術後内分泌療法 7. 効果予測因子	木下貴之、戸井雅和	オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法	南江堂	東京	2013	157-162

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻(号)	ページ	出版年
Ohtake J, Ohkuri T, Togashi Y, Kitamura H, Okuno K, Nishimura T	Identification of novel helper epitope peptides of Survivin cancer-associated antigen applicable to developing helper/killer-hybrid epitope long peptide cancer vaccine.	Immunol Lett	161(1)	20-30	2014
Shiohama Y, Ohtake J, Ohkuri T, Noguchi D, Togashi Y, Kitamura H, Nishimura T	Identification of a meiosis-specific protein, MEIOB, as a novel cancer/testis antigen and its augmented expression in demethylated cancer cells.	Immunol Lett	158(1-2)	175-182	2014
Okuno K, Sugiura F, Inoue K, Sukegawa Y	Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer.	Anticancer Res			2014 in press
Nakai T, Okuno K, Kitaguchi H, Ishikawa H., Yamasaki M	Unresectable colorectal liver metastases: the safety and efficacy of conversion therapy using hepatic arterial infusion immunochemotherapy with 5-fluorouracil and polyethylene glycol-interferon alfa-2a	World J. Surg	37(8)	1919-1926	2013

Mizoo T, Taira N, Nishiyama K, Nogami T, Iwamoto T, Motoki T, Shien T, Matsuoka J, Doihara H, Ishihara S, Kawai H, Kawasaki K, Ishibe Y, Ogasawara Y, Komoi Y, Miyoshi S	Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a case-control study in Japanese women.	BMC Cancer	13	565	2013
Okita Y, Narita Y, Suzuki T, Arita H, Yonemori K, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tsuda H, Komoike Y, Nakagawa H, Tamaki Y, Tomita Y, Shibui S, Maruno M	Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases.	Mol Clin Oncol	1(6)	995-1001	2013
Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaoka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A	RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients	Pediatr Surg Int	29(11)	1147-1152	2013
Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa J, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, Taketomi A, Nishimura S, Todoroki S	Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis.	Hepatology	57(6)	2314-2325	2013
Endo Y, Toyama T, Takahashi S, Yoshimoto N, Iwasa M, Asano T, Fujii Y, Yamashita H	MiR-1290 and its potential targets are associated with characteristics of estrogen receptor α -positive breast cancer.	Endocr Relat Cancer	20(1)	91-102	2013
Ohno S, Chow LWC, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, Bando H, Iwata H, Morimoto T, Kamigaki S, Nakayama T, Nakamura S, Kuroi K, Aogi K, Kashiwaba M, Yamashita H, Hisamatsu K, Ito Y, Yamamoto Y, Ueno T, Fakhrejahani E, Yoshida N, Toi M	Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluoracil-epidubicin-cyclophosphamide (FEC) in early stage breast cancer: Exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy.	Breast Cancer Res Treat	142(1)	69-80	2013
北村秀光、富樫裕二、西村孝司	革新的癌ワクチン, helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開発とその作用	日本臨床増刊号2	72	303-308	2014
寺田 聖、喜多俊行、北村秀光、西村孝司	IL-17の各種疾病における役割と樹状細胞を介した新たな免疫抑制機構	臨床免疫・アレルギー科	59(6)	746-756	2013
奥野清隆、杉浦史哲、助川 寧、井上啓介	大腸癌における免疫療法	臨床外科	68(8)	934-940	2013
碓 彰一、岡 正朗、奥野清隆	Oncoantigenを用いたがんワクチン療法の現状と課題. 腫瘍免疫学とがん免疫療法.	実験医学 (増刊)	31(12)	1975-1978	2013

武富紹信	DAAによる治療困難例への挑戦 HCV肝移植前後の抗ウイルス療法	肝・胆・膵	67(6)	1021-1028	2013
折茂達也、神山俊哉、横尾英樹、柿坂達彦、若山顕治、敦賀陽介、蒲池浩文、武富紹信	肝細胞癌に対する治療法	北海道外科雑誌	58(1)	2-6	2013
下國達志、高橋典彦、皆川のぞみ、本間重紀、崎浜秀康、西田 睦、武富紹信	虫垂炎の診断 病理・画像診断	外科	75(6)	576-584	2013
武富紹信	肝癌の治療 肝切除、臨床と研究	臨床と研究	90(2)	204-208	2012
山下啓子	晩期再発を意識した補助ホルモン療法に至適投与期間	癌と化学療法	40(13)	2514-2517	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

♣ 患者への説明のポイント

- 根治のためにはリンパ節郭清を伴う外科切除が必要であり、ステージⅠ～Ⅲであれば約60%以上の5年生存率が見込まれる
- 合併症として術後早期には出血、縫合不全、腸閉塞、創感染などがあり、長期にわたる後遺症として排便障害、排尿障害、男性性機能障害が残る場合がある。
- ストーマ造設が予定されている場合はその意義や術後のケアにつき十分な説明を行う。
- 遠隔転移（肺転移、肝転移）を伴うステージⅣの場合、全身化学療法を含めた集学的治療が行われる。
- これらの内容を解説した『大腸癌治療ガイドラインの解説』が市販されている。

疾患の解説

主症状は下血と排便異常であることが多いが、腫瘍が壁外に進展すれば男性では精囊、前立腺、膀胱に女性では子宮、膣、膀胱などに直接浸潤し、神経症状や血流障害による症状をきたす。治療はリンパ節郭清を伴う外科切除であるが、近年は機能温存を重視した術式が選択される。

再発、転移は局所、肝、肺に同程度にみられるが、下部直腸癌では血流の関係から局所再発、肺転移の頻度が高く、上部直腸癌より予後は不良である。

手術適応

完全切除を目指した手術を行う。たとえ周辺臓器への浸潤（膀胱、前立腺、子宮、膣）があっても遠隔転移がなく、合併切除が可能なら骨盤内臓全摘を目指す。その場合でも40～50%の5年生存率が得られる。完全切除が不可能であっても、癌進展によるイレウス、出血、疼痛がみられる場合には、姑息的切除や人工肛門造設も手術適応となりうる。

標準的術式の選択

腫瘍占居部位に応じて括約筋温存術（前方切除術）、直腸切断術のいずれかが選択される。いずれもtotal mesorectal excision (TME)とD3リンパ節郭清が原則である¹⁾。TMEとは本来、全直腸間膜切除であるが、上部直腸癌（Ra）で3cm、下部直腸癌（Rb）で2cmの肛門側間膜切除が行われれば根治性が保たれ、血流障害による縫合不全の危険性も回避できる（tumor-specific mesorectal excision : TSME）。

1 括約筋温存術

原則的には腫瘍下縁から肛門管上縁まで2cm以上あれば、換言すれば肛門側の切離断端が外科的肛門管より上部であれば前方切除、double stapling technique (DST)による器械吻合が安全に施行できる。

しかし単純な距離だけでなく、腫瘍の大きさ、位置（前壁側、後壁側）、深達度、さらには患者の年齢、社会的背景等を考慮して、従来なら切断術の適応であった症例にも最近では積極的な肛門温存術が行われている。すなわち内括約筋切除を行うintersphincteric resection (ISR)や、さらに内

外括約筋の大半を切除し、外括約筋皮下部のみを残存させる external sphincter resection (ESR) である。これらは難易度が高いため、この手術に習熟した大腸外科専門施設で実施されることが望ましい（トピックス参照）。

2 再建

低位前方切除が施行された場合は下部直腸あるいは肛門管との吻合になるが、その吻合が術後排便機能（排便回数、我慢の可否、便漏れ、等）と大きく関係する。筆者らは吻合位置が肛門縁から4~5 cmになる低位吻合では、術後排便機能の点からJ型結腸パウチ再建を勧めている²⁾。

3 側方リンパ節郭清

下部直腸のリンパ流は下腸間膜動脈に沿う中枢方向のリンパ流に加え、内腸骨動脈に沿う側方向のリンパ流が存在する。したがって下部進行直腸癌では10~20%に側方リンパ節転移がみられることから、わが国では側方リンパ節郭清による根治性の追求がなされている。

大腸癌研究会のプロジェクト研究2916例の分析では、腫瘍下縁が腹膜翻転部より肛門側にあり、かつ直腸壁を貫通している癌の側方リンパ節転移率は20.1%であり、この適応のもと側方郭清を行うと骨盤内再発リスクを50%減少させ、5年生存率を8~9%改善した³⁾、とされる。

一方、欧米では側方リンパ節は遠隔転移という発想から手術による郭清は行われず、TMEと化学放射線療法が標準療法である。

術前処置

術前診断は腫瘍の深達度、リンパ節転移、遠隔転移（肝、肺転移、遠隔リンパ節転移など）を正確に評価することが必要である。深達度は直腸指診、骨盤MRIでほぼ正確に診断可能で、遠隔転

移診断には体幹部造影CTが有用である。腫瘍マーカー（CEA, CA19-9）も参考にしながら必要となれば適宜PET/CTを追加する。

術前の腸管内容処置は一切不要という考えもあるが、一般的には下剤（polyethylene glycol electrolyte solution）による機械的処置とSSI対策としての抗菌薬投与がなされている。筆者らは手術開始時に広域セフェム系抗菌薬を投与、さらに3時間後に追加投与を行っている。

ストーマ造設が予定される場合は永久、一時的を問わず、WOCナースによるストーマサイトマーキングとストーマの管理、説明を追加してもらう。医師の手術説明とは異なる観点から患者の不安軽減に役立つ。

遠隔成績の概要

わが国での地域がん登録は2010年9月現在、38都道府県と1市でしか、実施されておらず、現状では癌罹患数、癌死亡統計に精度の高いデータは得られていない。ここではこれまでの大腸癌研究会の集計結果を紹介する¹⁾。

Stage別治癒切除率はStage I：98.9%、Stage II：95.5%、Stage IIIa：89.0%、Stage IIIb：74.7%、全Stageで79.8%とおおむね良好な治癒切除率が得られている。累積5年生存率を表1に示す。初発再発部位別再発率では局所が8.8%、肺7.5%、肝7.3%といずれも高く、全体で24.3%と結腸癌に比較して再発率が高い。

集学的治療

術後補助療法としての化学療法や術前ネオアジュバント（NAC）として手術と組み合わせた集学的治療は盛んに行われ、実績も集積されているが、ここでは手術不能、再発直腸癌に対する集学的治療につき言及する。

表1 直腸癌のStage別累積5年生存率

Stage	0	I	II	IIIa	IIIb	IV	全Stage
上部直腸 (Ra)	94.2%	93.1%	77.7%	69.5%	53.7%	9.8%	68.8%
下部直腸 (Rb)	92.2%	87.3%	75.2%	60.6%	43.7%	12.3%	66.9%

1 化学療法

5-FU, LV をベースに oxaliplatin を加えた FOLFOX, irinotecan を加えた FOLFIRI を中心に腫瘍の *K-ras* 遺伝子発現に応じて分子標的薬 (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) を上乘せするレジメンが標準療法であり、一次治療から二次、三次治療が大腸癌治療ガイドラインに示されている¹⁾。

2 放射線療法

骨盤内再発で会陰部痛や肛門痛が主訴となる場合には放射線療法が奏効することが多い。通常は 45~60 Gy を 25 回以上に分割して照射し、5-FU 系薬剤が併用されることが多い。比較的照射早期から疼痛緩和が認められ (緩和率 89~93%)、持続期間は 3~10 ヶ月である¹⁾。化学療法薬として放射線増感作用を期待して TS-1、古典的レジメンとして 5-FU+MMC が使用されることもあるが、併用薬剤の選択には検討の余地がある。また最近では欧米になって術前化学放射線療法が施行されている場合もあり、その場合の再照射に関する十分なデータは少ない。

合併症、後遺症への対策

1 縫合不全

高齢者、合併症 (糖尿病、心血管障害) を有する患者が増えており、直腸癌手術では注意深く吻合を行っても一定の割合で縫合不全が発生する (約 7~8%)。さらに吻合が低位であれば血流の関係で縫合不全の危険性は増し、一旦縫合不全が起これば瘢痕収縮をきたして括約筋機能低下につながる。したがって、超低位吻合 (歯状線上 1~2 cm) の場合は一時的ストーマの併設を行うほうが安全である (約 3~6 ヶ月後にストーマ閉鎖)。

2 排便機能障害

前方切除後、DST で結腸直腸吻合を行う場合、吻合位置が肛門縁から近い低位吻合になると術後早期では排便の回数が増え、便意を我慢すること

トピックス

ISR と ESR

1990 年代後半からわが国でも先進的な施設を中心に、従来はマイルス手術の適応であった肛門縁に近い下部進行直腸癌に対して「究極の肛門温存手術」が施行されてきた。いわゆる ISR と ESR である。Martin らは ISR に関する 84 論文のうち、詳細な解析が可能であった 14 論文 (1,289 症例) から局所再発率 (6.7%)、術後排便回数 (2.7 回/日)、5 年生存率 (86.3%) を算出し、ISR は腫瘍学的にも下部直腸癌に認容される術式であると解説している^{A)}。筆者の所属施設も 2000 年から本術式に取り組んできた。

ISR は切除ラインから total, subtotal, partial に分類されているが、本術式の要点は腫瘍の完全切除がなされ、かつ術後排便機能が満足されることに集約される。筆者は術後排便機能の面から①内括約筋全切除 (total ISR) は極力避ける、②術前放射線照射は施行しない、③不均等になっても残せる括約筋は残す、を原則としている。そのため正確な深達度診断に直腸診と骨盤造影 MRI は極めて重要であり、これらから術前に適切な切除ラインを想定することがポイントである。

ESR は括約筋皮下部のみを残す術式であるが、術後括約筋機能は著しく損なわれるため、筆者の所属施設では現在は行っていない。

A) Martin ST et al: Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 603-612

ができず、便漏れ (soiling) をきたす。そこで筆者らは残存結腸を折り返してパウチを作成し、直腸 (肛門管) と吻合する J 型結腸嚢再建を勧めているが、側端吻合や TCP (transverse coloplasty pouch) を勧める施設、あるいは時間経過とともに排便機能は改善するので通常のストレート再建でよい、とする施設もある。

3 排尿・性機能障害

自律神経温存術がなされていても一定の割合で術後排尿障害は起こる。また温存術といっても剥離層に注意して神経周囲組織も温存する場合と神経をテーピングしつつ、側方リンパ節郭清まで行う場合とでは当然、術後機能に差は出る。しかし一般的には一時的排尿障害が起こっても術後 6 ヶ月もたてば順調な排尿がみられることが多い。

男性性機能では若年者で完全温存を行えば

90%程度で術前同様の勃起，射精機能が得られるが，逆行性射精は高頻度に見られる。デリケートな問題であり，術後 QOL，個人の尊厳にかかわることなので術前に十分なインフォームドコンセントのための説明を行う必要がある。

文 献

- 1) 大腸癌研究会（編）：大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版，金原出版，東京，2010
- 2) Hida J et al: Comparison of long-term functional results of colonic J-pouch and straight anastomosis after low anterior resection for rectal cancer: a five year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1578-1585
- 3) Sugihara K et al: Indication and benefit of pelvic side-wall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672

がんに効く薬

近畿大学 医学部外科学 教授
奥野清隆おくの しみず

がん治療の経過において、苦しみながら生存期間が延長しても意味がない、QOLが重要であるという見地から、最近ではQOLを加味した生存期間であるQALY (Quality Adjusted Life Year) という考え方が、欧米を中心に提唱されています。がん治療に対する考え方が大きな転換期を迎えています。

がんに効くとは？

「がんに効く」という意味が正しく理解されているでしょうか。おそらく多くの患者さんは「がんに

効く」の延長線上にがんの根治、がんが治る、を思い描いているでしょう。だからこそ辛い副作用にも、高い費用にも耐えているのです。しかし、現在の「がんに効く」は「がんを退縮させる、縮小させる」を意味しており、根治を意味していません。もちろん一部のがんが完全に完全退縮 (Complete Response) が得られる場合がありますが、むしろ例外的です。大半はいったん縮小しますが、やがて効果がなくなつて再燃したり、他の臓器に新しい転移をつくつたりして死に至るのです。

筆者の専門である大腸がんを例にあげましょう。大腸がんは基本的には治りやすいがんであり、第Ⅲ期 (ステージⅢ) までであれば手術によつて70%以上が治ります (5年生存が得られる)。しかし手術不能であつたり、遠隔転移 (肝転移や肺転移、脳転移、あるいはこれら複合) を有する第Ⅳ期 (ステージⅣ) となると途端に成績が悪くなります。この状態で特に治療を行なわなければ平均8カ月程度の余命です。筆者が医師になつた30年前は5-FU程度の抗がん剤しかなく、臨床効果のある抗がん剤はほとんどありませんでした。

それが最近になつて5-FU + ロイコボリン、これを基礎にさらにオキサリプラチンやイリノテカンを加える三者併用化学療法 (頭文字をとつてFOFOX「フォルフォックス」やFOLFIRI「フォルフィリ」療法と呼ばれる) が主流となり、奏効する (腫瘍が縮小する、要するに薬が効く) 割合は40~60%、平均生存期間も20カ月から24カ月。さらに分子標的薬 (アバスタチンやアービタックス) の併用で平均2年以上に改善されています。あくまでも平均ですが、かつてはせいぜい8カ月程度の余命であつたものが2年近くも延長したのです。これは確かに大きな進歩であります。

がんペプチドワクチンの効き方

ところが筆者らが東大（現シカゴ大学）、中村祐輔教授らとともに精力的に行なっているがんペプチドワクチン＋経口抗がん剤療法は少し変わった経過をとることが多くあります。画像診断上、縮小することが少ないのです（もちろん強力な抗がん剤療法のように退縮がみられることもあります。頻度は少ないのです）。

「余り効いていないなあ。がんは小さくなりませんねえ」と患者さんとともにため息をつきながら、それでも他の療法もないのがんペプチドワクチンを打ち続けていて、ふと気が付けば「え、もう2年たつねえ」とか「3年経過したねえ」ということが多々あります。FOLFOX、FOLFIRIやそれに分子標的治療薬を加えて平均生存期間が2年以上になったと大騒ぎすることを、難なくクリアすることが多いのです。しかも生活の質（quality of life: QOL）が損なわれることが少なく、「無事、定年まで勤められました」とか「やりかけていた仕事をまとめることができました」と感謝されることが多くあるのです。しかしこれは現在の抗がん剤の基準（RECIST）に従えば不変（No Change）であり、効果はないということになります。はたしてこれは適切なのでしょうか。

もともと抗がん剤治療を行なっている化学療法法の専門家にいわせれば、これらの結果は「もともとゆっくり大きくなる（slow-growing）大腸がんだったのだろう」とか「化学療法は全世界で何万人の患者の治療データだけれどペプチドワクチンなんてせいぜい数十例じゃないか。たまたま長生きした例

があるかもしれないけれど科学的証拠 (evidence) に欠けるよ」ということになります。確かにこの指摘を排除できるほどのエビデンスを我々は現状では持ち合わせていません。もどかしいが着実に症例を重ねて、ランダム化比較試験を行なって科学的根拠を得るしか方法がないのです。

作用機序の違いから新たな判定基準が必要

ただ、興味深いのは、「がんワクチンはこれまでの抗がん剤とは異なった作用機序をもつので新しい判定基準を策定すべきである」というガイダンスをFDA (米国食品医薬品局) が発信したことです。そのなかにはがんワクチンは効果と投与量が直線的に増加するわけではないので抗がん剤のような投与曲線 (dose-response curve) は得られない、臨床効果は免疫が誘導されてから発揮されるので一定時間が経過してから遅れて臨床効果がみられる。したがって、評価法も従来の抗がん剤とは異なる統計手法を取り入れるべきだろうか、ワクチン療法は本来、微小がんの治療 (がん手術後の再発予防) に適する、抗がん剤や放射線療法との併用療法もよいとか、これまでの抗がん剤評価法とは異なった斬新な提言がみられます。2010年には進行前立腺がんに対する治療用ワクチンが初めてFDAの承認を受けるという画期的な出来事もありました。

わが国は前述の中村祐輔教授を中心とした全国的なネットワークにより、さまざまながん腫に対するがんペプチドワクチン治療が大幅に進歩しました。もちろんこれらの研究が科学的な評価を得て市