

- 放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
- 6) 西尾禎治、漆山秋雄、黒河千恵、“組織等価型熱蛍光フィルムの陽子線線量特性の検証”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 7) 松下慶一郎、西尾禎治、関根雅晃、家城和夫、“陽子線治療における体内中での標的原子核破碎反応の研究”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 8) 関根雅晃、西尾禎治、松下慶一郎、小泉哲夫、“陽子線照射領域シミュレーションのための核破碎反応の断面積測定”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 9) Takahisa Hirai, Soichiro Sato, Hiroaki Fujimori, Teiji Nishio, Ryuichi Okayasu, Akira Fujimori, Keisuke Sasai, Mitsuko Masutani, “Radiosensitization by PARP inhibition to proton beam irradiation in cancer cells,” 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3-5日
  - 10) 中村哲志、浅井博之、秋田峻吾、上窪純史、石橋京、武居秀行、丸山浩一、早川和重、西尾禎治、“陽子線治療用線量分布測定システムの開発及び評価”、日本医学物理学会第106回学術大会、2013年9月17-18日
  - 11) 西尾禎治、“陽子線治療におけるPETイメージング”、合同シンポジウム3-医学物理におけるイノベティブテクノロジー、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 12) 前島偉、星野淳一、須釜裕也、藤本宏幸、伊藤靖浩、大西洋、荒屋正幸、西尾禎治、庄野博三、野中英生、“相澤病院陽子線治療施設の整備状況について-その1”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 13) 須釜裕也、星野淳一、前島偉、藤本宏幸、伊藤靖浩、大西洋、荒屋正幸、庄野博三、野中英生、西尾禎治、“相澤病院陽子線治療施設の整備状況について-その2”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 14) 松下慶一郎、西尾禎治、玉木聖一、稲庭拓、野口綾太、鈴木龍彦、中村哲志、川端麻莉子、杉浦彰則、“陽子線治療における体内中での標的原子核破碎反応の研究”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 15) 玉木聖一、西尾禎治、古田琢哉、前山拓哉、石川顕一、福西暢尚、姫野龍太郎、“原子核反応による生成2次粒子を考慮した陽子線治療シミュレーションの研究”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 16) 野口綾太、西尾禎治、菅原浩一郎、玉木聖一、岡本俊、“高精度陽子線照射のための動的腫瘍位置確認システムの開発”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 17) 鈴木龍彦、川端麻莉子、株木重人、窪秀利、谷森達、西尾禎治、“陽子線照射における体内中ブラックピーク位置計測システムの基礎検証”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 18) 余語克紀、青山結樹、横澤淳司、中村哲志、武居秀行、花田剛士、上窪純史、西尾禎治、丸山浩一、早川和重、“プラスチックシンチレータによる線量分布計測の試み”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 19) 玉木聖一、岩本涼太郎、中村哲志、畑中星吾、橋本成世、西尾禎治、“発光波長の異なる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105回学術大会、2013年4月11-14日

**G：知的所有権の取得状況**

1. 特許取得

- 1) 特許第 5339592 号：陽子線治療におけるポジトロン放出核種のアクティビティ分布のシミュレーション方法

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（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

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に関する研究

研究分担者 角 美奈子 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医長

研究要旨

本研究における臨床情報・精度管理システムの構築は、新規治療技術の臨床研究の推進に貢献することを目的としている。強度変調放射線治療の新たな治療技術に対し本システムの運用を通じた問題点の収集と解析・システムの改善をすすめた。

転移性脳腫瘍に対する臨床試験では、同意より治療開始までの期間を短縮することが重要な課題となっており、本研究では治療計画過程の検討により治療計画時間の短縮を実現した。Ewing肉腫の計画中の多施設共同臨床試験では、強度変調放射線治療及び陽子線治療を含む放射線治療と化学療法・手術の併用による複雑な集学的治療を計画している。必要な臨床情報の適切な提供により適切な治療計画が作成可能となるため、治療計画の立案より実施に至る臨床情報・精度管理を一元管理するシステムの構築を実施している。

わが国の放射線治療における構造的問題である放射線腫瘍医、医学物理士を始めとする専門家の不足に対しては、本研究で開発してきた臨床情報・精度管理システムは問題解決の有効な方法の一つと考えられる。

A. 研究目的

本研究は高精度放射線治療を含む臨床研究に必要な、臨床情報・精度管理を目的としたシステムの開発を行っている。

放射線治療では新たな治療技術（方法・装置）の開発・臨床応用により、臨床上必要な精度管理内容も変化し、新たな項目や内容の複雑化・重要性への対応が必要となっている。本研究では新技術の臨床応用への対応及び臨床研究の負担軽減と迅速化を図る事を目的とした、臨床情報・精度管理システムの構築とその運用による改善を行っている。

本研究における臨床情報・精度管理システムの構築は、新規治療技術の臨床研究の推進に貢献することを目的としているため、新たな治療技術に対し本システムの運用を通じた問題点の収集と解析・システムの改善をすすめた。

B. 研究方法

強度変調放射線治療（以下、IMRT）や定位放射線治療など高精度放射線治療を含む臨床試験の実施において、本研究で開発している臨床情報・精度管理システムを運用・評価し問題点の改善を行った。

本年度は、先端的放射線治療における精度管理において、マンパワーに配慮したシステム開発・改善と放射線腫瘍医や医学物理士などの専門家育成を考慮したシステムの構築について、特に重点的に取り組んだ。

（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

新たに開発されたIMRT方法である Volumetric Modulated Arc Therapy (強度変調回転照射：以下VMAT)を含む臨床試験において、本研究で構築している情報・精度管理システムを応用し、運用を通じた問題点の収集と解析・システムの改善をすすめた。

### ①転移性脳腫瘍に対する海馬線量低減全脳照射＋局所同時ブースト強度変調放射線治療第Ⅱ相試験における検討

本臨床試験は、2013年より症例登録を開始し8例が治療を行ってきた。転移性脳腫瘍を対象としているため、臨床試験同意より治療開始までの期間を短縮することが重要な課題となっている。本研究では治療計画過程の検討により、必要なリスク臓器のdelineationより治療計画の最適化過程の見直しを実施し、治療計画時間の短縮を実現した。

今後は治療計画parameterの検討により、治療時間の短縮も検討していく予定である。

### ②Ewing肉腫に関する治療期間短縮を検討する臨床試験

計画中の多施設共同臨床試験である本臨床試験について、臨床試験の開始前に品質管理・品質保証のためのシステム構築を行っている。

本臨床試験では日本の小児を含む臨床試験初の、IMRT及び陽子線治療を含む放射線治療と化学療法・手術の併用による集学的治療を計画しているため、治療計画内容と精度検証の詳細な検討が必要となりシステム化をすすめている。本研究は、Ewing肉腫のみでなく今後はじまる複数の小児がん治療の臨床試験にも応用を拡大することを想定して

いる。複雑な集学的治療の一環を担う放射線治療においては、必要な臨床情報の適切な提供により、正確な状況把握が可能となり、適切な治療計画が作成可能となる。治療計画の立案より実施に至る臨床情報・精度管理を一元管理するシステムの構築を実施している。

## 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。

本研究で検討しているVMATは、新たなIMRT技術の一つでありガントリーを回転しながらIMRTを行う。同等ないしより良好な線量分布を達成しつつ、治療時間の短縮が可能となっている。

しかし、治療計画より検証に要する時間は治療技術の進歩と相反するように、短縮することが困難であるのが実態である。各施設でマンパワー不足と臨床業務の増加の中、IMRTの実施に必要な業務がマンパワーや使用可能な装置・設備により可能なプロセスの工夫により、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。

本研究では治療計画過程の検討により計画時間の短縮を可能としたが、特に重点的に検討してきたマンパワーに配慮した先端的放射線治療における精度管理システム開発・改善の検討に関しては、問題解決の一步を踏み出したにすぎないと考えている。

治療時間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。

臨床試験の適切な実施に関して重要な臨床情報の収集より治療計画立案・検証・実施に関しては、新たな臨床試験の開始に合わせシステムを運用し、今後は多施設共同臨床試験における臨床情報・精度管理システムの評価・改善を図る事が重要と考えている。

## E. 結論

放射線治療の技術革新は、臨床試験による評価によりその成果および問題点が明らかとなり、次の進歩につながると考えられる。わが国の放射線治療における構造的問題である放射線腫瘍医、医学物理士を始めとする専門家の不足に対しては、先端的治療の実施に関する臨床研究の実施自体が専門家育成にも貢献しうると考えられる。

先端的治療の円滑な遂行に負担軽減とマンパワー対策が喫緊のわが国において、本研究で開発してきた臨床情報・精度管理システムは問題解決の有効な方法の一つと考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Noda K, Goto K, Mori K, Tamura T. Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2013, 104: 93-7.
- 2) Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Itami J. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. *J Radiat Res.* 2013, 54: 931-7.
- 3) Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *J Neurooncol.* 2014, 116: 145-52.
- 4) Shibamoto Y, Sumi M, Onodera S, Matsushita H, Sugie C, Tamaki Y, Onishi H, Abe E, Koizumi M, Miyawaki D, Kubota S, Ogo E, Nomiya T, Takemoto M, Harada H, Takahashi I, Ohmori Y, Ishibashi N, Tokumaru S, Suzuki K. Primary CNS lymphoma treated with radiotherapy in Japan: a survey of patients treated in 2005-2009 and a comparison with those treated in 1985-2004. *Int J Clin Oncol.* (in press)

### 2. 学会発表

JCOG 脳腫瘍グループ・放射線治療支援センター  
角美奈子・前林勝也・多湖正夫・石倉聡・成田善孝・渋井壮一郎. 悪性神経膠腫に対する放射線化学療法ランダム化第 II/III 相試験(JCOG0305)最終報告

日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013、青森

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

肺癌診療ガイドライン(2014年版)日本肺癌学会  
小児がん診療ガイドライン(2011年版) 日本小児がん学会 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍

## 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

研究分担者 渡辺 俊一 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 30-40 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熱凝固治療の臨床試験”の実施計画書を院内倫理審査委員会に送り、2007 年 3 月に承認を得ている（研究番号 18-46）。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

本年度は 5 症例 6 病変に対して RFA 治療を施行した。年齢は 40～81 歳。手術非適応の理由としては全員が低肺機能であった。治療後合併症は気胸（保

存的に治癒）が 1 例に認められたのみで、本年度も治療関連死亡例はなかった。

### D. 考察

本年度も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 안전한 局所療法と考えられた。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る可能性があり、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) Watanabe S, Asamura H, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K; for the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Results of T4 Surgical Cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: Should Mediastinal Fat Tissue Invasion Really be Included in the T4 Category? Journal of Thoracic Oncology. 2013,8(6):759-765.
- 2) 渡辺俊一. 臨床研修医のための肺癌症例の実際. メディカルレビュー社. 一瀬幸人, 加藤治文, 呉屋朝幸, 西條長宏, 中西洋一 (監修). 池田徳彦, 石倉聡, 楠本昌彦, 久保田馨, 倉田宝保, 坪井正博, 早川和重, 野口雅之, 山本信之 (編集). 第 III 章 外科治療 (総説) - ③小型肺癌に対する術式の選択. 2013年,

PP90-91. 出版地：東京。

- 3) 渡辺俊一. 臨床研修医のための肺癌症例の実際. メディカルレビュー社. 一瀬幸人, 加藤治文, 呉屋朝幸, 西條長宏, 中西洋一(監修). 池田徳彦, 石倉聡, 楠本昌彦, 久保田馨, 倉田宝保, 坪井正博, 早川和重, 野口雅之, 山本信之(編集). 第三章 外科治療(総説) - ④術後死亡率と合併症発症率. 2013年, PP92-93. 出版地：東京.
- 4) 渡辺俊一. 肺癌診療Q&A 第2版 一つ上を行く診療の実績. 中外医学社. 弦間昭彦(編著). ⑤治療方針-A. 非小細胞癌-10.隣接臓器合併切除の適応をどのように考えますか? 2013年, PP186-189. 出版地：東京.

## 2. 学会発表

### 【海外招請講演】

- 1) Watanabe S. Surgery and the New Stage IIIA: Role of neoadjuvant and adjuvant therapies, 15th World Conference on Lung Cancer, Invited presentation, Sydney, Australia, 2013 Oct

### 【国内招請講演】

- 1) 渡辺俊一. 分葉不良の右中葉切除～リンパ節郭清中心に～, 第7回General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2014年2月
- 2) 渡辺俊一. 安全な右中葉及び下葉切除術の基本と応用, 第6回みんなで学ぼう肺がん手術上達のコツ, 座長及び招請講演, 東京都, 2013年12月
- 3) 渡辺俊一. 高い根治性と低い合併症率を両立させた肺がん手術を行うにはどうすればよいか? ～国立がん研究センター中央病院における基本的考え方と手技の実際～, 第54回日本肺癌学会総会, ランチョンセミナー, 東京都, 2013年11月
- 4) 渡辺俊一. 開胸下胸部外科手術の基本手技, 3rd NCC School of Thoracic Surgery, 教育講演, 富士市, 2013年11月
- 5) 渡辺俊一. 肺がんの外科治療戦略はどう変わってきたのか, どこに行くのか? ～縮小手術からMultimodality治療まで～, 第71回呼吸器合同北陸地方会, 教育セミナー, 富山県, 2013年11月
- 6) 渡辺俊一. 肺門部浸潤肺がんに対する手術テクニック, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2013, ランチョンセミナー, 東京都, 2013年9月
- 7) 渡辺俊一. 最新の肺がん手術及び治療, 第2回鹿児島呼吸器外科フォーラム, 招請講演,

鹿児島市, 2013年7月

- 8) 渡辺俊一. 開胸下胸部外科手術の基本手技, 2nd NCC School of Thoracic Surgery, 教育講演, 富士市, 2013年6月
- 9) 渡辺俊一. 肺癌手術における血管処理の基本的考え方とテクニック, 第161回日本胸部外科学会関東甲信越地方会, 招請講演, 高崎市, 2013年3月
- 10) 渡辺俊一. 私の見せたい手術・見せたくない手術, 第6回General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2013年2月
- 11) 渡辺俊一. 開胸下胸部外科手術の基本手技, 1st NCC School of Thoracic Surgery, 教育講演, 富士宮市, 2013年1月

### 【シンポジウム】

- 1) 渡辺俊一. 肺癌治療における拡大手術(郭清)における海外・国内現状トレンド. 第30回日本呼吸器外科学会 サテライトシンポジウム, シンポジウム, 名古屋市, 2013年5月

### 【一般演題】

- 1) 渡辺俊一, 中川加寿夫, 櫻井裕幸, 浅村尚生. 右肺上葉切除における徹底した肺門部廓清の手技とコツ. 第54回日本肺癌学会総会, 一般演題(ビデオ), 東京都, 2013年11月
- 2) 渡辺俊一. 上大静脈(SVC)切除再建手術における留意点と手技のコツ, 第30回日本呼吸器
- 3) 外科学会総会, 一般ビデオ「拡大手術」, 名古屋市, 2013年5月

## G. 知的財産等の出願・登録状況(予定を含む。)

### 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、畦元将吾、榎本潤  
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリ

ューション株式会社 株式会社 AZE

出願日：平成 18 年 12 月 9 日 補正手続書提

出日：平成 19 年 8 月 9 日（発明者追加のため）

- 3) 特願 2006-336431 「肺を肺区域の単位に自動的にセグメンテーションする装置およびプログラム」

発明者：田中啓介、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、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）

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

該当なし



## 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

研究分担者 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 を用いる。未来予測手術により、摘出部位の機能同定を事前に評価し、最大限の摘出と機能温存の最適化を目指す。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。

顕微鏡手術での術者の手ぶれ防止と疲労軽減をサポートするインテリジェント手台デバイスの開発。

(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7月までに、0.3T 術中 MRI を使用した脳神経外科手術は、1,235 例(機械トラブルにより4例中断)であった。成果をふまえて、9月より0.4T 術中 MRI に更新した。

「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、英文以外に日本語(医学書院平成24年)の学会ガイドラインを発行した。

「光線力学療法(PDT)」

医師主導治験で登録された薬剤投与27例(女子医大19例、東京医大8例)が安全性解析対象、病理中央診断で初発膠芽腫であった13例が主な有効性解析対象で、1年生存率100%、生存期間中央値24.8ヶ月であった。6ヶ月無増悪生存率(PFS)100%、PFS中央値12.0ヶ月であり、レーザー照射部位の6ヶ月PFS100%、12ヶ月PFS92.3%と局所再発制御が示唆された。一方、全27例中重篤な有害事象は6名(22.2%)に9件発現したが、いずれも治験薬・PDT及び治験機器との因果関係は否定された。皮膚光感受性反応は78%が8日以内、15日後には全例消失した。医師主導治験修了後、薬事承認申請を行い、平成25年9月20日薬事承認された。平成26年1月31日、保険医療による光線力学療法第1例を実施した。

厚生労働省平成25年度新医療機器使用要件等基準策定事業(光線力学療法用レーザー)において、脳神経外科学会で委員会を開催し、ガイドライン報告書を作成し、厚生労働省へ提出する。

「顕微鏡手術での術者の手ぶれ防止と疲労軽減をサポートするインテリジェント手台デバイス」

アームは、術者の前腕の回内および回外運動、手首の回転以外の動きに追従できるよう5自由度構成とし、カウンターウェイト方式による自重補償機構を搭載した。また、カウンターウェイトの質量および位置を変更することでモーメントのバラ

ンスを調整する構成としており、可動範囲内でモーションと術者の腕の重量が釣り合い、かつ腕の上下動への追従性を向上している。このような構造により、また安全性確保を考慮し、モータなどアクチュエータによるアームの動作を不要とした。さらに、各関節部には無励磁ブレーキを内蔵しており、これによりアームの位置を固定し腕を支持できるようにしている。

#### D. 考察

Precision-guided surgery を実現するための基盤技術として顕微鏡手術での術者の手ぶれ防止と疲労軽減をサポートするインテリジェント手台デバイスを開発した。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、メーカーとともに臨床研究中である。学会主導の覚醒下手術ガイドラインの日本語版が出版され、更なる普及が見込まれる。また残存腫瘍を対象とした PDT は薬事承認され、本年 1 月より保険診療下での治療を開始した。要素技術の積み重ねにより、臨床現場に届けることが可能となった。

#### E. 結論

タラポルフィリン Na と PDT レーザを用いた PDT は、悪性脳腫瘍、特に初発膠芽腫症例に対して生存期間、無増悪再発期間の延長効果が示唆された。薬事承認され、保険診療を開始した。臨床研究支援センター等の更なる環境整備が必要であるが、医師主導治験は希少疾患対象治療や国産新規治療の薬事承認のために有用な方法であると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Goto T, Hongo K, Yako T, Hara Y, Okamoto J, Toyoda K, Fujie M, Iseki H. The Concept and Feasibility of EXPERT: Intelligent Armrest Using Robotics Technology. Neurosurgery, 2013, 72(1):39-42.
- 2) Suzuki T, Yoshimitsu K, Muragaki Y, Iseki H. Intelligent Operating Theater; Technical Details for Information Broadcasting and Incident Detection System. Journal of Medical and Biological Engineering, 2013, 33(1):69-78.
- 3) Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, Maebayashi K, Saito T, Okada Y, Kaneko S, Matsumura A, Kuroiwa T, Karasawa K, Nakazato Y, Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconduc

tor laser in patients with malignant brain tumors. J Neurosurg., 2013, 119(4):845-52.

#### G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

早期胃癌に対する合理的治療法の開発に関する研究  
－拡大赤外線内視鏡を用いた早期胃癌の深達度診断の試み－

研究分担者 佐野 武 がん研究会有明病院 消化器外科 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。前向き第2相試験を開始し、21例まで検討が進んでいる。

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 (SMA)陽性血管が認められることを報告してきた。すなわち、CVは腫瘍の

粘膜下層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T1bへの浸潤の診断確度が高まる。

平成24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、平成25年5月に承認が得られた。平成26年1月現在で、これまでの9例に加え、新たに12例を追加し、計21例に対して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。その後の手術標本病理結果では、19例が深達度はT1b以深であり、NBIでは全例にCVが確認でき、CVへのpoolingは16例、病巣内のpoolingは20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。現段階では症例数が不十分であり、有意な所見と判断できないが、今後症例を蓄積し、さらに検討していく予定である。また合わせて病巣内のICGのpoolingに関しても検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

堀内祐介、藤崎順子、佐野武. 拡大赤外線内視鏡による早期胃癌の深達度診断の試み. 第86回日本胃癌学会総会ビデオワークショップ 3. 2014年3月22日横浜

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

## 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

研究分担者 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 科長

### 研究要旨

ロボット支援前立腺全摘手術における有用性を検討するための臨床試験のコンセプトを検討しエンドポイントの設定をおこなった。外科治療に対する優位性に関するエンドポイントとして、偏差が大きい手術内容の偏差が減少することに優位性があるとの結論に到達し、尿道膀胱吻合率の改善をプライマリーエンドポイントとした試験を計画。倫理審査委員会の承認のもと研究を開始した。目標症例数 250 例、登録期間 3 年である

### A. 研究目的

da Vinci手術システムによるロボット支援前立腺全摘が2012年4月に保険収載された。しかしその有効性を強調する多くの報告は後ろ向き試験によるもので「標準治療である開腹前立腺全摘に対して遜色がない」という結論である。このためロボット支援前立腺全摘の有効性を検討するphase II試験を計画して開始した。

### B. 研究方法

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開腹前立腺全摘においては偏差が大きい項目があることに着目した。手術療法において偏差が大きいというのは、ばらつきがあり安定していないストレスのある困難な方法であることを現していると判断したためである。この解析に基づきロボット支援前立腺全摘に関する研究計画書を作成し、倫理審査委員会で2012年8月に承認され現在試験を続行している。

（倫理面への配慮）

2012年8月7日「ロボット支援前立腺全摘に関する第II相臨床試験」として倫理審査委員会の承認を得て試験を開始している。手術に関しては患者本人から文書による同意を取得して行われている。新規の医療機器による試験の場合、通常の標準的な治療、つまり今回の場合には開腹による前立腺全摘に変更する基準が重要であるが本試験では「術中合併症や手術時間が6時間、出血が900ccを超えた場合や機器のトラブルにより続行が困難と判断された場合にはロボット支援前立腺全摘を中止し、プロトコル治療として開腹前立腺全摘を行う」と規定して実施している。

### C. 研究結果

2005年1月から2010年12月までに実施した開腹前立腺全摘887例におけるばらつきの大きい項目での平均、標準偏差はそれぞれ出血量720cc、530cc、尿道留置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。出血はもともと前立腺周囲には静脈が発達しており、個体差が大きいこと、出血への対処が困難なことに起因している。尿道カテーテル留置期間は前立腺を摘出したあと膀胱と尿道を吻合する際、骨盤底での操作となり、操作そのものにかかなりの技術が必要なことによる。入院期間を規定する因子としては創感染と骨盤内リンパ節郭清にともなうリンパ瘻の発生に起因していた。従ってこのような項目について改善がなされるのなら新しい技術は優位性があるといえるとのコンセプトに至った。ロボット支援前立腺全摘においては出血量に関してはロボット支援前立腺全摘が気腹を行うことから気腹圧により静脈出血がコントロール可能であり、出血量はあきらかに減少する。リンパ瘻に関しても腹膜を切開することにより減少する。従って正確な操作が狭い空間で行うことが必要な尿道膀胱吻合において本装置の安全性、有効性をprimary endpointとして検討することを目的とした。目標症例数250例、登録期間3年として研究を開始し、現報告書作成時に40例に対して本手術を実施している。

### D. 考察

近年、本邦の癌の外科治療においても低侵襲性に重きが置かれ、いろいろな医療機器や方法が導入されてきた。しかし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きた側面があり、腹腔鏡手術が典型である。今回、本邦でもロボット支援前立

腺全摘が保険収載されたわけであるが、本当にロボット支援手術は将来性がある技術か実は検証されたわけではない。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、あくまで自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る。ラーニングカーブも一つの視標であるが数値化は困難であり解釈を困難にしている。このような検討を行い、手術における標準偏差に着目した方法論に到達したことは今後の研究においても意味のあるものと思われる。

3.その他  
該当なし

#### E. 結論

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、偏差の大きさに着目し、これを改善できれば治療として優越性があるとのコンセプトを確立し前向き試験として研究を開始した。目標症例数 250 例、登録期間 3 年である。

#### 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, Fujimoto H. Ability of preoperative 3.0-Tesla magnetic resonance imaging to predict the absence of side-specific extracapsular extension of prostate cancer. *Int J Urol.*, 2013, 20(10): 993-9.

##### 2. 学会発表

- 1) 藤元博行: 広汎前立腺全摘術. [ビデオシンポジウム]. 第6回日本ミニマム創泌尿器内視鏡外科学会学術集会, 2013.
- 2) 藤元博行: 開腹による前立腺全摘は生き残れるか?. [シンポジウム3]. 第27回日本泌尿器内視鏡学会総会, 2013.
- 3) 藤元博行: 前立腺癌、直腸癌治療後の膀胱全摘. *Urological Cancer Seminar in Sapporo*. 2013.
- 4) 藤元博行: 難易度の高い手術を実践するためにー電気メスの原理とその可能性ー. 三河手術手技研究会, 2013.
- 5) 藤元博行: 手術技術の向上を目指して. 第7回城東LUTSセミナー, 2013.

#### G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1.特許取得

該当なし

##### 2.実用新案登録

該当なし

## 科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 中面 哲也 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 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、企業治験も実施されているが、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、非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療での EGFR-T790M 変異による耐性克服を目指した研究の成果として、EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドを同定して、久留米大学と共同で PCT 出願を行った。ペプチド特異的 CTL と  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の併用療法の有効性を示すデータ、並びに、ペプチド特異的免疫療法と抗 PD-1 抗体併用療法の有用性を示すデータも得ることができた。さらなる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り、今後も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して研究を推進する。

### 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) さらに強力な免疫細胞療法の開発—ペプチド特異的 CTL と  $\gamma$   $\delta$  T 細胞大量培養法の確立 我々は、新規培養法により、ペプチド特異的 CTL と  $\gamma$   $\delta$  T 細胞を大量に誘導する方法を確立してきた。強力な細胞療法の臨床応用を目指して、基礎研究で有用性を検討する。
- 2) 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 これらの併用療法が期待通りの有効性を示せるかどうか、*in vitro* の実験系と *in vivo* のマウスモデルを用いて検討する。
- 3) 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 自ら同定した HSP105 ペプチド4種類を用いた臨床試験を計画し、実施を目指す。
- 4) EGFR-T790M 変異由来抗原を標的としたがん

ワクチン療法の開発 非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療での EGFR-T790M 変異による耐性克服を目指した研究として、EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドの同定を試みる。

(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、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) さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的に、PBMC をペプチドとゾレドロン酸で共刺激することにより、ペプチド特異的 CTL と  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の大量培養法を確立してきた。機能解析の結果、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞は肝細胞がんに対して細胞傷害活性を示し、ゾレドロン酸前処理によりその効果は増強した。両者の相加効果も検証し、現在臨床試験の計画を検討中である。
- 2) 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、OVA ペプチドワクチン腫瘍内局注と抗 PD-1 抗体を併用すると、ペプチド特異的 CTL の抗腫瘍免疫応答が明らかに増強した。また GPC3 ペプチド特異的 CTL クローンに抗 PD-1 抗体を添加培養することで、抗原ペプチド特異的な機能増強が確認され、GPC3 ペプチド特異的免疫療法と抗 PD-1 抗体併用療法の開発を行う根拠の 1 つとなる結果を得ることができた。

- 3) マウスでの非臨床試験を追加し、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を倫理審査委員会に申請して、臨床試験の実施を目指しているが、未だ承認を得られていない。
- 4) EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドを同定して、久留米大学と共同で PCT 出願を行った。

#### D. 考察

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。臨床試験で得られた貴重な検体を用いた免疫学的な解析により、様々なエビデンスも得られた。その成果により製薬会社への導出も実現し、企業治験も実施されているが、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。進行がんに対するペプチドワクチン療法の効果はまだ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を目指す。

#### E. 結論

非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療での EGFR-T790M 変異による耐性克服を目指した研究の成果として、EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドを同定して、久留米大学と共同で PCT 出願を行った。ペプチド特異的 CTL と  $\gamma\delta$  T 細胞の併用療法の有効性を示すデータ、並びに、ペプチド特異的免疫療法と抗 PD-1 抗体併用療法の有用性を示すデータも得ることができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, Nakatsura T. Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer. *Oncol. Rep.*, 2014, 31(3), 1051-8.
- 2) Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F, Nakatsura T. Significant Clinical Response of Progressive

Recurrent Ovarian Clear Cell Carcinoma to Glypican-3-derived Peptide Vaccine Therapy: Two Case Reports. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.*, 2014, 10(2), 1-8.

- 3) Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Sawada Y, Sakai M, Shirakawa H, Nobuoka D and Nakatsura T. Analysis of cytotoxic T lymphocytes from a patient with hepatocellular carcinoma who showed a clinical response to vaccination with a glypican-3-derived peptide. *Int. J. Oncol.*, 2013, 43(4):1019-26.
- 4) Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Mitsunaga S, Nobuoka D, Mizuno S, Takahashi M, Yamauchi C, Endo I, Nakatsura T. Remarkable tumor lysis in a hepatocellular carcinoma patient immediately following glypican-3-derived peptide vaccination: An autopsy case. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.*, 2013, 9(7):1-6.
- 5) Nobuoka D, Yoshikawa T, Fujiwara T, and Nakatsura T. Peptide intra-tumor injection for cancer immunotherapy : Enhancement of tumor cell antigenicity is a novel and attractive strategy. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.*, 2013, 9(6):1234-6.
- 6) Nobuoka D, Yoshikawa T, Takahashi M, Iwama T, Horie K, Shimomura M, Suzuki S, Sakemura N, Nakatsugawa M, Sadamori H, Yagi T, Fujiwara T, 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.*, 2013, 62(4):639-52.
- 7) Iwama T, Horie K, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shimomura M, Sawada Y, Nakatsura T. Identification of an H2-K<sup>b</sup> or H2-D<sup>b</sup> restricted and glypican-3-derived cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide. *Int. J. Oncol.*, 2013, 42(3):831-8.
- 8) Sawada Y, Ofuji K, Sakai M, Nakatsura T. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *Liver Tumor, INTECH*, 2013, 59-89.
- 9) Nakatsura T, Nakamura Y. Chapter 21. Immunotherapies for Liver Tumors. In: Yuman Fong, Jia-hong Dong. (eds). *Hepatobiliary Cancer*, People's Medical Publishing House-USA, 2013, 607-38.
- 10) 大藤和也, 中面哲也, 特集 変貌するがん免疫療法 ペプチドカクテルワクチン療法, 腫瘍内科, 2013, 12(2):122-9.



- 11) 澤田雄, 中面哲也, 第1部 第1章 腫瘍免疫における免疫担当細胞と免疫分子の役割 6.腫瘍抗原の分類と抗原特異的免疫療法の免疫学的評価, 実験医学増刊号, 2013,31(12):66-71.
  - 12) 酒井麻友子, 中面哲也, 特集 外科医のための癌免疫療法-基礎と臨床 臨床編 肝がんに対するペプチドワクチン療法, 臨床外科, 2013,68(8):920-5.
  - 13) 大藤和也, 中面哲也, トピックス 2.肝癌のワクチン療法, コンセンサス癌治療, ヘルス出版, 2013,12(2):114-6.
2. 学会発表
- 1) ペプチド-HLA class I 間相互作用に基づいた細胞傷害性T細胞の機能評価についての検討、齊藤桂吾、中面哲也、第17回日本がん免疫学会（山口）2013年7月3日～5日
  - 2) Glypican-3(GPC3) ペプチドワクチン投与後に誘導されたペプチド特異的 CTL の腫瘍内浸潤の証明、吉川聡明、下村真菜美、酒井麻友子、大藤和也、高橋真理、澤田雄、信岡大輔、中面哲也、第17回日本がん免疫学会（山口）2013年7月3日～5日
  - 3) ゴレドロン酸処理をした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17回日本がん免疫学会（山口）2013年7月3日～5日
  - 4) 肝細胞がんと小児がんに対するペプチドワクチン療法の開発、中面哲也、コアシンポジウム がんペプチドワクチン療法の最近の進歩と臨床応用の展望、第72回日本癌学会（横浜）2013年10月3日～5日
  - 5) Glypican-3 ペプチドワクチン投与によって誘導されたペプチド特異的 CTL の腫瘍内浸潤の証明、吉川聡明、下村真菜美、酒井麻友子、大藤和也、高橋真理、澤田雄、信岡大輔、中面哲也、第72回日本癌学会（横浜）2013年10月3日～5日
  - 6) 肝細胞がんに対する  $\gamma\delta$  T 細胞の細胞傷害性はゴレドロン酸処理で増強する、須貝詩織、吉川聡明、下村真菜美、中面哲也、第72回日本癌学会（横浜）2013年10月3日～5日
  - 7) リンパ球減少誘導後のホメオスタティックプロリフェレーション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、澤田雄、下村真菜美、岩間達章、中面哲也、第72回日本癌学会（横浜）2013年10月3日～5日
  - 8) Possibility of immunotherapy Targeting EGFR T790M Mutation for EGFR TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer, Ofuji K, Yoshikawa T, Tada Y, Sakai M, Shimomura M, Yamada T, Sasada T, Nakatsura T, The International Symposium on Immunotherapy(London),October 11-12,2013
  - 9) 癌ペプチドワクチンの展望：企業治験と医師主導臨床治験、シンポジウム、中面哲也、第26回日本バイオセラピー学会（盛岡）2013年12月5日～6日
  - 10) 非小細胞肺がんにおける EGFR-TKI に対する耐性獲得変異 EGFR T790M 由来抗原の免疫原性の評価、大藤和也、吉川聡明、下村真菜美、多田好孝、酒井麻友子、中面哲也、第26回日本バイオセラピー学会（盛岡）2013年12月5日～6日
  - 11) CTL および  $\gamma\delta$  T 細胞の細胞移入療法と効果増強を目指した検討、粕谷匡史、下村真菜美、多田好孝、吉川聡明、安部良、中面哲也、第26回日本バイオセラピー学会（盛岡）2013年12月5日～6日
  - 12) 放射線治療との融合も期待される最近のがん免疫療法の進歩、中面哲也、第5回日本放射線外科学会（高崎）2014年1月18日
- G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）
- 1.特許取得  
該当なし
  - 2.実用新案登録  
該当なし
  - 3.その他  
該当なし

## 科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発に関する研究

研究分担者 平家 勇司 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野ユニット長

### 研究要旨

再生医療関連新法の成立に関連し、細胞療法の開発事情が大きく変化した。条件付き承認、先進医療 B により、細胞製剤製造並びに臨床試験の進め方をどのようにすべきか、多角的方面から議論した。これらを、珠玖班、アジア細胞治療学会と協同して、国内外の規制をどう作るべきかを議論した。併せて、本研究班内で以前から実施している、ハプロ移植関連遺伝子治療の患者検体の解析を行った。

### A. 研究目的

再生医療関連新法の成立によって、細胞療法開発の環境が一変した。治療用細胞の製造委託制度と早期承認制度は、これまでに積み上げてきた院内調整品としての細胞製剤製造を前提とした臨床開発戦略を大きく揺らがせている。それらに対応するため、本年度は細胞製剤の各種規制に対する議論を深めるとともに、それに対応するための対応準備と共に、現在までに行った細胞療法の科学的裏付けを取る検討を行った。

### B. 研究方法

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：

1) 国際細胞治療学会並びにアジア細胞治療学会において、海外の規制事情と開発事情を情報を収集し、日本における細胞療法にかかわる規制の現状並びに再生医療関連新法と比較検討する、2) 共同研究を実施中の細胞製剤製造企業、関連資材の提供企業（培地、培養バッグ等）と新法の有用性と問題点、並びにそれに対する対応店を協議し、細胞製造法に反映させる、3) それらの結果を、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業：珠玖班)の議論の中に反映させ、省令等作成の際の提言につなげる。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back”療法：1) 臨床研究実施に関して・・・①患者登録が困難との判断のもと、プロトコルの変更の手続きを行う。②ハプロ移植が多く実施されている韓国との共同治験実施をめざし、対応を行う。③細胞製剤製造に使用する原材料が変更となったため、製造法の再確認を行う。

2) 遺伝子治療を受けた患者検体の解析に関して・・・過去に遺伝子治療を受けた患者検体を用いて、詳細な免疫解析を行う。特に投与細胞製剤の詳細な解析と、免疫再構築の解析に焦点を絞る。

（倫理面への配慮）

患者あるいはボランティア検体を用いた研究実施に際しては、臨床研究倫理指針等の関連指針を踏まえた研究計画を作成し、国立がん研究センター内の倫理審査委員会の承認を受けた上で行った。

### C. 研究結果

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：

1) 国際細胞治療学会並びにアジア細胞治療学会の中で、細胞療法開発にかかわる規制に関して、EMA、KFDA 等と議論をした。細胞医療分野に、条件付き承認制度をいち早く取り入れた韓国では、条件付き承認後の有効性評価の試験実施に大きな労力が払われており、同様の制度を取り入れようとしているわが国の参考になると思われる。

2) 共同研究を実施中の細胞製剤製造企業に関しては、院内調整品としての治療用細胞製剤製造と共に、センター化した施設での細胞製剤製造を見据えた、細胞製剤製造並びに品質管理法の確立をめざした検証を行った。また、共同研究培地製造工場の GMP 化を支援、並びに培養バッグ、洗浄・濃縮バッグ等の医療用具への申請の可否に関して関連機関との協議を行った。

3) それらの成果を、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業：珠玖班)での議論に反映させた。省令等作成の際の提言は、珠玖班にゆだねる。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back”療法：ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back”療法：

1) 臨床研究実施に関して・・・①代替ドナーとして臍帯血が主流となっているわが国では、ハプロ移植の患者登録が困難との判断のもと、プロトコ

ールの変更の手続きを実施中。②韓国との共同治験実施に際し、韓国側の体制は順調に整った。③一方、細胞製剤製造に使用する原材料が変更となったため、細胞製剤製造の製造法の再検証、同等性の確認を実施中。

2) 過去に遺伝子治療を受けた患者検体を用いた、詳細な免疫解析を行った。解析に際しては、がん研究開発費を用いて立ち上げた、Biotherapy Core Facility を用いて、Cancer Immunotherapy Consortium が提唱する MIATA 基準に準じて行った。

#### D. 考察

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：細胞製剤製造と臨床試験・承認に分けて考察する。細胞製剤製造は、薬事法下で取り扱うのはセンター化した施設で製造された細胞製剤に限定され、医療機関で製造したものは医師法下で取り扱われるべきという意見が大勢であった。アカデミア発の細胞療法開発において重要なのは、院内調製品とセンター化した細胞調製施設で製造する細胞製剤の同等性の保証に関しては、今後の議論を要する。臨床試験・承認に関しては、現在議論されている「薬事法下での条件付き承認」は、センター化した細胞調製機関による製造が前提であり、「院内調製品」を用いた試験は先進医療 B にとどめ、条件付き承認の対象にならないとの意見が大勢である。これらの意見を踏まえると、現在まで行ってきた院内調製品を用いた臨床開発の出口戦略を再考する必要があると考えられる。

がん治療の領域においては、条件付き承認後の比較試験の実施に関し、疑問視する意見が得られた。アジア細胞治療学会における規制セッションでも、条件付き承認において先行する韓国で同様の問題が起こっており、最終ゴールである承認並びに標準治療につながる最短の道であるかを慎重に議論する必要があると考える。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back”療法：

わが国における、代替ドナーの主流が臍帯血であることから、ハプロ移植の臨床開発の困難さは予想されていた。また、クリニマックスを使用しない in vivo での T 細胞除去によるハプロ移植が特にアジア諸国で猛烈な勢いで広まっていることも、本研究の実施におけるマイナス要因となったと思われる。一方で、本研究と同様のプロトコルでの国際共同治験が開始されている。今後の進め方に関しては、再生医療新法に伴う開発戦略の議論と、わが国の移植医療の開発の動向を見極めながら、再考する必要があると考えている。

一方、現在までに実施した症例の検体解析におい

ては、①活性化された遺伝子導入細胞製剤が投与されたこと、②リンパ球の増加に伴い、GVHD が発症したこと、③GVHD 発症時に活性化された遺伝子導入細胞が血中に存在し、ガンシクロビルの投与により、それが除去されていること、④③の後、移植幹細胞からのドナー由来のリンパ球の増殖がみられていること、が免疫学的に明らかとなった。これらは、この治療法の目指すところであり、初期の目的が達成されていることを、科学的視点から明らかとした。

#### E. 結論

規制面での対応：本年度、再生医療関連新法が成立したものの、関連法規作成途中であり、結論に至っていない。細胞免疫療法は、新しい分野の再生医療と異なり、すでに多くの研究者の自主研究が行われていることから、それらの成果の活用を含め慎重な議論が必要と考える。また、この結論によっては、細胞療法の開発を進めてきた企業の開発戦略が大きな影響を受けることから、開発企業の意見も確認しながら進めるべきと考える。本研究内で行っている、ハプロ移植の遺伝子治療においては、臨床研究計画、また再生医療関連新法の推移を見ながら対応を検討する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tanosaki R, Kumazawa T, Yoshida A, Oguni S, Nakano A, Yamagata S, Takahashi N, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Mori S, Heike Y, Fukuda T, Hamaguchi Y, Tsuda H. Novel and rapid enumeration method of peripheral blood stem cells using automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol*. 2013 Dec 27. doi: 10.1111/ijlh.12182. [Epub ahead of print]
- 2) Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, Fukuda T. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol*. 2013 Oct 15. doi: 10.1111/ejh.12214. [Epub ahead of print]
- 3) Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimoda T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima T, Heike Y. Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic

T, Heike Y. Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens. Int J Hematol. 2013 Mar;97(3):421-6. doi: 10.1007/s12185-013-1297-9. Epub 2013 Feb 23

- 4) 平家勇司、変貌するがん免疫療法「5.細胞免疫療法の現状と展望」、腫瘍内科,12(2),2013,137-142
- 5) 平家勇司、臨床試験実施における重要点「免疫療法の臨床試験を行う際に考えること」実験医学 31(12),2013,214-217

## 2. 学会発表

- 1) Kitano S, Yuan J, Tada K, Itoh A, Ueda R, Hashimoto H, Michael A Postow, Alexander M Lesokhin, Jedd D Wolchok, Heike Y. Immunomonitoring for anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) therapy in metastatic melanoma. 第17回日本がん免疫学会総会 2013
- 2) 平家勇司 免疫療法開発を支えるための、バイオマーカー解析の標準化「HLA-Class I 免疫染色の標準化の試み」第26回 日本バイオセラピー学会学術集会総会2013
- 3) Heike Y. Standarization of immunostaining and evaluation of HLA class I expression in tumor tissues. Cancer Immunotherapy Consortium, 2013 Scientific Colloquium
- 4) 分田貴子、西岡琴江、菊池弥寿子、多田敬一郎、小川利久、平家勇司。がん治療に伴う外見変化へのカバーメイク：患者に使いやすい製品の開発と評価。第72回日本がん学会学術集会総会
- 5) 松山卓哉、今井俊夫、平家勇司、青木一教、加藤和則、金成元、中釜斉、五十嵐美德。NKT細胞リガンドはドナーT細胞の増殖を抑制することによって移植片対宿主病を制限する。第72回日本がん学会学術集会総会2013

## G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし