

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) 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, 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.
- 3) 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, Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature Medicine*. 2012, 18(3):375-377.
- 4) Kozu Y, Tsuta K, Kohno T, Sekine I, Yoshida A, Watanabe S, Tamura T, Yokota J, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2011, 73(1):45-50.
- 5) Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, Furuta K, Shibata T. Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component. *Lung Cancer*. 2011, 72(3):309-315.
- 6) Shiba N, Kusumoto M, Tsuta K, Watanabe H, Watanabe S, Tochigi N, Arai Y. A case of malignant pleural mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. *J Thorac Imaging*., 2011, 26(1):W30-W32.
- 7) Wei S, Asamura H, Kawachi R, Sakurai H, Watanabe S. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer: the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification? *J Thorac Oncol.*, 2011, 6(2):310-318.
- 8) Yanagawa M, Tanaka Y, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Honda O, Sumikawa H, Inoue A, Inoue M, Okumura M, Tomiyama N, Johkoh T. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: Correlation with pathologic prognostic factors. *Lung Cancer*. 2010, 70(3):286-94.
- 9) Tanai C, Hamaguchi T, Watanabe S, Katai H, Tochigi N, Shimada Y. A Case of long-term survival after surgical resection of solitary pulmonary metastasis from gastric cancer. *Jpn J*

Clin Oncol., 2010, 40(1):85-89.

- 10) 渡辺俊一, 岡田守人, 鈴木健司, 坪井正博, 澤端章好. 呼吸器外科術後合併症のマネージメント-2 - 術後膿胸, 気管支断端瘻のマネージメント - 〈内、渡邊俊一 単独コメント: 開窓術後膿胸に対するマネージメントの変遷〉. Prog. Med., 2012年, 32(3):787-793.
 - 11) 渡辺俊一. 肺癌 (特集 悪性腫瘍の術中病理診断を効果的に活用する-どこを検索すべきか, どう対応すべきか). 臨床外科. 2011年, 66 (4) : 458-463.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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) -④術後死亡率と合併症発症率. 2013年, PP92-93. 出版地: 東京.
 - 15) 渡辺俊一. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 肺がん [改訂4版]. 医薬ジャーナル社. 西條長宏, 加藤治文 (編集). 12 肺がんの治療-⑥特殊な治療-c) ラジオ波熱凝固療法. 2011年, pp158-161. 発行所: 大阪.
 - 16) 渡辺俊一. 肺癌診療Q&A 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) -B[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?〉. 2011年, pp160-163. 発行所: 東京.
 - 17) 渡辺俊一 (監修), 他 (監修). 国立がん研究センターのがんの本-肺がん-治療・検査・療養. 小学館. 藤本耕一 (編集). 2011年, pp1-151. 発行所: 東京.
 - 18) 渡辺俊一. 癌診療指針のための病理診断プラクティス-肺癌. 中山書店. 青笹克之 (総編集), 松原修 (専門編集). 2章 診断のための基本知識 [病理診断の参考事項] 肺癌の広がり (病期) -TNM分類. 2011年, pp51-57. 出版地: 東京.
 - 19) 渡辺俊一. 専門医のための呼吸器外科の要点と盲点【I】 (呼吸器外科 Knack&Pitfalls). 文光堂. 土屋了介 (監), 横井香平 (編), 櫻井幸裕 (編). 5) 胸腔ドレナージ. 2010年, pp219-221. 出版地: 東京.
 - 20) 渡辺俊一. 専門医のための呼吸器外科の要点と盲点【I】 (呼吸器外科 Knack&Pitfalls). 文光堂. 土屋了介 (監), 横井香平 (編), 櫻井幸裕 (編). 10) 心嚢ドレナージ. 2010年, pp289-291. 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
 - 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Watanabe S. Infection diseases: Management of postoperative BPF, The 6th Meeting of Asian Thoracic Surgical Club, Invited presentation, Busan, Korea, 2011 Sep
- 7) Watanabe S. Early Lung Cancer: When is lobectomy best?, 14th World Conference on Lung Cancer, Invited presentation, Amsterdam, Netherland, 2011 July
- 8) Watanabe S. Intraoperative nodal assessment: Pro intraoperative sampling, The 1st Joint ESTS-IASLC-JACS Workshop on Segmentectomy, Invited presentation, Marseille, France, 2011 June
- 【国内招請講演】
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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

- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 渡辺俊一. 安全な肺癌手術の基本と応用, みんなで学ぼう肺癌手術上達のコツ ～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
- 21) 渡辺俊一. 肺癌に対する根治的領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
- 22) 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
- 23) 渡辺俊一. 最新の肺癌治療について, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2012, 招請講演, 東京都, 2012年9月
- 24) 渡辺俊一, 東山聖彦. 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 渡辺俊一. 肺癌手術の基本と応用, みんなで学ぼう肺癌手術上達のコツ Vol.4, セミナー, 東京都, 2011年12月
- 28) 渡辺俊一. 高度不全分葉症例に対する肺葉切除のテクニック ～小開胸下でも安全・確実に行える根治手術のコツ～, 第64回日本胸部外科学会定期学術集会, ランチョンセミナー, 名古屋市, 2011年10月
- 29) 渡辺俊一. 気管支・血管形成術, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2011, 招請講演, 東京都, 2011年9月
- 30) 渡辺俊一. 国立がん研究センター中央病院に於ける肺癌治療の変遷と現況 ～外科治療を中心として～, 第50回日本肺癌学会東北支部会・第37回日本呼吸器内視鏡学会東北支部会 共催, ランチョンセミナー, 山形市, 2011年7月
- 31) 渡辺俊一. ハイリスク症例に対する肺葉切除のテクニック ―合併症を防ぐコツ―, 第28回日本呼吸器外科学会総会, ランチョンセミナー, 別府市, 2011年5月
- 32) 渡辺俊一. 高度不全分葉時の左上葉切除術: 安全・確実かつ肺瘻のない手術のポイント, 第4回General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2011年2月
- 33) 渡辺俊一. 右肺切除, みんなで学ぼう肺癌手術上達のコツ Vol.3, セミナー, 東京都, 2010年11月
- 34) 渡辺俊一. 低侵襲と根治性の両立を目指した肺癌手術の考え方とテクニック, 第27回日本呼吸器外科学会総会, ランチョンセミナー, 仙台市, 2010年5月
- 35) 渡辺俊一. 国立がんセンター中央病院における肺癌手術の変遷と現況, 第33回富山肺癌研究会, 教育講演, 富山市, 2010年4月
- 36) 渡辺俊一. 気管支断端の処理法: 肺全摘後の気管支断端処理法, 第3回General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2010年2月

G. 知的所有権の取得状況

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、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

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。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。悪性脳腫瘍の5年生存率を向上させるために、5アミノレブリン酸による光線力学的診断法とタラポルフィンによる光線力学治療による化学ナビゲーション・治療の研究を行っている。解剖学的情報（形態・位置）と機的情報と組織学的情報を統合し、客観性・再現性のある最大限の摘出と最小限の侵襲による治療の質の高い手術治療の実現である。

A. 研究目的

悪性脳腫瘍の5年生存率は、GIV単独では7%程度、GIII+GIVを併せても18%であり、極めて予後が悪い。5年生存率を向上させるためには、言語や運動機能を温存しながら、最大限の摘出を図る必要がある。これを精密治療技術で実現する。光線力学診断だけでなく光線力学療法の臨床研究の実施と医療機器の医師主導治験を実施し、薬事承認され、保険診療下の新医療技術を確立する。覚醒下手術の標準化を目的に覚醒下手術（Awake surgery）のガイドラインを、日本awake surgery研究会として策定する。

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。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。

覚醒下手術では支援システムIEMASを用いる。覚醒下手術の高度均てん化を目的に、麻酔科などの関連学会と共同でAwake surgeryのガイドラインを作成する。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。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の最適化や放射線治療計画への応用を行う。

Kinectによる直観的術中医療画像非接触コントロール技術の開発。

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）

5-ALAと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。医師主導治験については、東京女子医科大学・東京医科大学のIRBの承認を受け、平成21年2月18日に厚生労働大臣への治験計画届書等を届出。同年3月21日より、治験を開始し、平成24年4月23日（機器）と27日（薬剤）に治験終了届を提出した。

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。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した。ガイドライン（日本awake

surgery研究会編)の日本語版は、平成25年に出版した。英文版は脳神経外科学会機関誌Neurologia medico-chirurgicaに投稿し、平成24年に発刊された。

「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經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はなく、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。

「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、レーザ照射部位の6ヶ月PFS 100%、12ヶ月PFS 92.3%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)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。

「Kinectによる直観的術中医療画像非接触コントロール技術」術者の術中の医療画像の表示操作を容易にするために、Xbox 360 Kinect センサーを使用し、インテリジェント手術室のモニター表示画面を、非接触でコントロールするシステムから、PC版のKinect(OPECT)センサーに変更し、臨床応用をしている。

「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、可動範囲内でモーメント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。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。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。

学会主導の覚醒下手術ガイドラインの英文版

(Neurologia medico-chirurgica,2012)と共に日本語版が出版(医学書院平成2年)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

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はなく、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。直観的術中医療画像非接触コントロール技術の開発や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より、術者のストレスを軽減することで、手術環境を改善した。タラポルフイリン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 semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg.*, 2013, 119(4):845-52.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Chernov M, Muragaki Y, Taira T, Iseki H. 1H-MRS-Guided Stereotactic Brain Biopsy, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2012, 90:63-6
- 8) 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.
- 9) Yoshimitsu K, Maruyama T, Muragaki Y, Suzuki T, Saito T, Nitta M, Tanaka M, Chernov M, Tamura M, Ikuta S, Okamoto J, Okada Y, Iseki H. Wireless Modification of the Intraoperative Examination Monitor for Awake Surgery, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2011, 51(6):472-476.
- 10) Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Taira T, Izawa M, Yomo S, Nagai M, Cheng-Siu C, Pavel I, Tamura M, Muragaki Y, Okada Y, Iseki H, Takakura K. Stereotactic radiosurgery of essential trigeminal neuralgia using Leksell Gamma Knife model C with automatic positioning system", *Neurosurg Rev.*, 2011, 34, 497-508.
- 11) 村垣善浩, 丸山隆志, 田中雅彦, 伊関 洋, 岡田芳和 解剖を中心とした脳神経手術手技 覚醒下手術の注意点, *NEUROLOGICAL SURGERY 脳神経外科*, 2010, 38(5):427-435
- 12) 村垣善浩, 伊関 洋, 丸山隆志, 田中雅彦 悪性脳腫瘍に対する術中MRI・ナビゲーション・覚醒下手術, *BRAIN MEDICAL*, 2010, 22(3):57-64
- 13) Nakamura R, Aizawa T, Muragaki Y, Maruyama T, Tanaka M, Iseki H. Intraoperative analysis of task progress and performance of glioma surgery using navigation information, *CARS2010 Interenational Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2010, 5(1):405-406
- 14) Ando T, Kobayashi E, Liao H, Maruyama T, Muragaki Y, Iseki H, Kubo O, Sakuma I. Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification. *Brain Tumor Pathology* 2010, Published online:25

2. 学会発表

該当なし

- 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 Physics and Biomedical Engineering, May 26-31, Beijing, China, 2012.
- 4) Takashi Suzuki, Yasuo Sakurai, Kyojiro Nambu, Kitaro Yoshimitsu, Yoshihiro Muragaki, Hiroshi Iseki, Automatic surgical phase estimation using multiple channel video data for post-operative incident analysis, M2CAI 2011 - 2nd Workshop on Modeling and Monitoring of Computer Assisted Interventions, 22 Sep, Toronto Canada, 2011.
- 5) Iseki H, Muragaki Y, Maruyama T, Ikuta S, Yoshimitsu K, Tamura M, Okamoto J, Chernov M Clinical trial center and medical instrument evaluation center for new medical instrument pharmaceutical affair approval 7th Asian conference on computer-aided surgery, pp.56, 2011.
- 6) Ikuta S, Muragaki Y, Maruyama T, Suzuki T, Yoshimitsu K, Okamoto J, Akimoto J, Iseki H, Current situation and problems of investigator-initiated medical instrument trials 7th Asian conference on computer-aided surgery, pp.61, 2011.

3.その他
該当なし

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

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。平成24年までに基礎研究を行い、25年から前向き第2相試験を開始した。

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月現在で同意が得られた21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。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少なく、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

- 1) 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

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

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 科長

研究要旨

前立腺癌手術を中心にアウトカムを向上させるための研究に取り組んだ。3.0T MRIによる静脈叢解析を行い従来信じられてきた構造は不正確であることを発見。術中に止血が困難となる原因を突き止め第98回日本泌尿器科学会総会に報告。総会賞を受賞した。勃起神経温存術式の選択に関する研究では3.0T MRI拡散強調画像を中心とした研究を行い、有用性を確認した。拡大前立腺全摘の方法とソフト凝固による止血方法を確立し、学会の要請講演や研究会において多数報告した。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ロボット支援前立腺全摘に関する前向き試験を開始した。

A. 研究目的

開腹による前立腺全摘術は難易度の高い手術であり、均てん化という側面では大きな問題がある手術法である。開腹による前立腺全摘を困難にしている要因として前立腺尖部における静脈叢の止血が困難なこと、前立腺の形態に個人差が大きいこと、日本人の場合には狭い骨盤の奥底で操作であり技術的な困難があるなどが挙げられる。これらの問題を容易化、安定化させ低侵襲で均てん可能な方法とするための研究を行った。また前立腺全摘における技術研究は膀胱全摘や骨盤内手術、大血管の処理が必要な後腹膜腫瘍切除や精巣腫瘍化学療法後に実施される後腹膜リンパ節郭清など、困難な手術への応用も期待された。

B. 研究方法

3.0T MRIによる静脈叢の構造解析と術中ナビゲーション、勃起神経温存術式の選択に関する研究、前立腺静脈叢の止血方法に対するエネルギーデバイスの研究など多岐にわたる研究を展開した。3.0T MRIによる研究では三次元グラディエントエコー法によるGd造影脂肪抑制T1強調画像を用いて isotropic voxel data を取得し、volume rendering 法による再構成を行い、三次元画像を製作した。この方法を用いて患者の同意のもと2008年11月以降の前立腺全摘症例に対する前向き研究を実施した。MRIは生検などの影響を極力少なくするため、術前の1-2週間前に撮像した。撮影された画像は泌尿器科医によりSiemens社のワークステーションにより3D画像を作成。術中撮影したビデオとの比較を行い静脈叢の構造を検討した。更に同時に撮

影された拡散強調画像の局在診断精度を解析し、勃起神経温存手術の適応選択に有用な情報をもたらすかを検討した。

止血方法に関するエネルギーデバイスの原理を研究し、従来電気凝固では止血が困難とされる前立腺静脈叢に対するソフト凝固を検討した。一方前立腺周囲を大きく切除する拡大前立腺全摘を確立し一般的な前立腺全摘では根治できなとされる被膜外浸潤を伴う前立腺癌において手術を実施した。

ロボット支援前立腺全摘の有効性はどうか、という問題意識に基づき、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）

3.0T MRIあるいは止血方法に使用した電気メスは医療機器として認可されており、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。

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た。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、「プロトコー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

3.0T MRIによる静脈叢の構造解析と術中ナビゲーション、勃起神経温存術式の選択に関する研究、前立腺静脈叢の止血方法に対するエネルギーデバイスの研究など多岐にわたる研究を展開した。3.0T MRIによる静脈叢解析では従来信じられてきた構造は不正確であることを発見。術中に止血が困難となる原因を突き止め第98回日本泌尿器科学会総会に報告。総会賞を受賞した。勃起神経温存術式の選択に関する研究では3.0T MRI拡散強調画像を中心とした研究を行い、拡散強調画像陽性部位では陽性反応適中率が98%と高率であることを確認。陽性側の神経温存は危険であることを確認した。

止血方法に関するエネルギーデバイスの原理を研究し、従来電気凝固では止血が困難とされる前立腺静脈叢に対するソフト凝固による止血術を確立した。この技術は膀胱全摘や大血管の処理が必要な後腹膜腫瘍切除や精巣腫瘍化学療法後に実施される後腹膜リンパ節郭清などにおいて絶大な効果を発揮した。

一方、前立腺周囲を大きく切除する拡大前立腺全摘を確立し一般的な前立腺全摘では根治できなとされる被膜外浸潤を伴う前立腺癌において精嚢浸潤が無ければ局所限局癌と治療成績が変わらないことを確認した。

ロボット支援前立腺全摘の研究計画作成にあたっては開腹前立腺全摘におけるばらつきの大きい項目を改善できれば有効性を証明できるのでとのコンセプトにたどり着いた。開腹前立腺全摘で標準偏差を大きな項目は出血量、尿道留置カテーテル留置期間、入院期間であった。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と予想された。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

前立腺全摘においては個体差が大きく静脈叢の形成もさまざまであることがこの手術のアウトカム向上の妨げとなってきた。3.0Tesla MRIによる情報の有用性を検討したところ、静脈叢を描出できることを確認し、従来の概念は不正確であったことを明らかにした。また拡散強調画像では勃起神経温存術式の選択に対して貴重な情報を提供することも明らかにし、この手術のアウトカム向上に期待できることを確認した。

一方、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、保険収載されたda Vinci手術支援前立腺全摘手術についてはその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。

E. 結論

3.0T MRIによる静脈叢解析に関する研究で第98回日本泌尿器科学会総会に報告。総会賞を受賞した。勃起神経温存術式の選択に関する研究では3.0T MRI拡散強調画像が有用であることを確認した。拡大前立腺全摘の方法とソフト凝固による止血方法を確立し、学会の要請講演や研究会において多数報告した。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に至り前向き試験として研究を開始した。

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) 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. Jpn J Clin Oncol., 2012, 42(11): 1066-72.
- 3) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, Kubota Y, Takahashi S, Suzuki K, Kanayama H, Mikami K and Homma Y. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: Report from the Cancer Registration Committee of the JUA. Int J Urol, 2011, 18(12): 876-81.

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.
- 6) 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.
- 7) 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ー原理の理解と確実な手術への応用ー. 第100回日本泌尿器科学会総会[ランチョンセミナー], 2012.
- 8) 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.
- 9) 藤元博行: ハイリスク前立腺癌に対する手術療法. [シンポジウム]. 第76回日本泌尿器科学会東部総会, 2011.
- 10) 藤元博行: 「摘出は困難」と言われた手術に挑むーきれいな開腹手術の伝承ー. [スキルアップ企画]. 第99回日本泌尿器科学会総会, 2011.

G. 知的財産等の出願・登録状況

- 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 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。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。しかし、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く、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ない。一方では、免疫抑制解除あるいは免疫活性化の機能を持った抗体等の治療や、Chimeric antigen receptor (CAR)導入T細胞療法など、抗腫瘍効果の強い治療法が登場し、再びがん免疫療法への期待が高まっている。がんペプチドワクチン療法の開発で得られた知見も活用しながら、今後、さらなる工夫を凝らして、強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発も目指していく。

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) GPC3ペプチドワクチン臨床第I相試験においてペプチドワクチンを投与された患者33例の末梢血中GPC3ペプチド特異的CTLの最大頻度と生命予後との関連性の検討
- 2) HLA-A0201拘束性および-0207拘束性の肝細胞がん細胞株に対して傷害性を持つGPC3ペプチド特異的CTLクローンの樹立
- 3) 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) 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
- 7) 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

(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) Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン臨床第I相試験において、末梢血単核球50万個中のGPC3ペプチド特異的T細胞の最大頻度50個以上は全生存期間OSに対する有意かつ独立した予後因子となりうることを示すことができた。
- 2) ワクチン投与後の患者末梢血単核球からHLA-A0201拘束性の肝細胞がん細胞株に対して傷害性を持つGPC3ペプチド特異的CTLクローンを複数樹立した。また最も著明な臨床効果を示した患者か

らもHLA-A0207拘束性かつGPC3特異的細胞傷害性を示すCTLクローンが樹立できた。

- 3) 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例の登録とワクチン接種を完了した。今後、2年再発率が確定するまで経過観察を行う。
- 4) 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割検例を経験した。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。
- 5) 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、英文論文として報告した。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 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

Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン療法の臨床試験と免疫学的解析の成果により、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、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も必要である。

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^b or H2-D^b 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.
- 14) Nobuoka D, Yoshikawa T, Sawada Y, Fujiwara T, Nakatsura T. Peptide vaccines for hepatocellular carcinoma. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.*, 2013,9(1):210-2.
- 15) Sawada Y, Sakai M, Yoshikawa T, Ofuji K, Nakatsura T. A glypican-3-derived peptide vaccine against hepatocellular carcinoma. *OncoImmunology.* 2012,1(8):1448-50.
- 16) 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 : immunological evidence and potential for improving overall survival. *Clin. Cancer Res.*, 2012,18(13):3686-96.
- 17) 中面哲也, 最新治療のTOPICS 免疫療法 ペプチドワクチン療法 活性化させた免疫細胞でがんを攻撃, ベスト×ベストシリーズ 名医が語る最新・最良の治療 肝臓がん, 法研, 2012,186-93.
- 18) 澤田雄, 中面哲也, 第9部 : 製品開発の事業化・推進 第7章 : がんワクチンの開発動向・事例 第1節 がんワクチンにおける臨床試験・治験のデザインと実践-アカデミアでのがんワクチン開発の経験-, 希少疾患/難病の診断・治療と製品開発, 技術情報協会, 2012,503-11.
- 19) 澤田雄, 中面哲也, 特集 : 固形がんの免疫・抗体療法-基礎研究の進歩と応用-, III. 臨床応用の進歩と展望, 日本臨床, 2012,70(12),2136-41.
- 20) 澤田雄, 中面哲也, 肝臓がんにおけるペプチドワクチン療法, がんペプチドワクチン療法 第4のがん治療法への期待 第1集 (中村祐輔監修), 旬報社, 2012,96-115.
- 21) 澤田雄, 中面哲也, 特集 消化器がんにおけるワクチン療法 肝細胞がんにおけるがんワクチン療法, G.I. Research, 2012,20(2):51-7.
- 22) Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Oncol.*, 2012,40(1):63-70.
- 23) Suzuki S, Yoshikawa T, Hirose T, Shibata K, Kikkawa F, Akatsuka Y, Nakatsura T. Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy combined with chemotherapy against ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci.*, 2011,102(9):1622-9.
- 24) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Tanaka Y, Hayashi S, Nakatsura T. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific

- CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci.* 2011,102(5):918-25.
- 25) 澤田雄, 中面哲也, 特集4 ペプチドワクチンを用いた免疫療法 glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン療法, 腫瘍内科, 2011,8(5):417-24.
- 26) 中面哲也, 第9章 がん治療の新たなる展開 4) ペプチドワクチン療法, 先端医療シリーズ42「消化器疾患の最新医療」, 先端医療技術研究所, 2011,164-7.
- 27) 中面哲也, 澤田雄, 水野正一, 肝癌の個別化医療—ワクチン・免疫療法を中心に— (特集: 癌個別化医療はどこまですすんだのか), 臨床雑誌「外科」, 2011,73(10):1062-8.
- 28) 中面哲也, 国立がん研究センター東病院でのがんペプチドワクチン療法臨床試験の取り組み (第7回DIA日本年会 グローバル開発における日本の役割・日本の貢献 大学・研究機関・企業での臨床試験の実際), 臨床医薬, 2011,27(5):313-21.
- 29) 中面哲也, ペプチドワクチンの開発から臨床応用に向けた新たな展開 (特集: 膵癌・胆道癌に対する免疫療法、ワクチン療法の新展開), 胆と膵, 2011,32(2):135-40.
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) ゼ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ゼ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ァ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) 非小細胞肺癌における 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) がん免疫療法の開発とバイオマーカーの探索、中面哲也、シンポジウム 1 「バイオマーカー」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
 - 16) がん免疫療法の臨床橋渡し研究の進展-我々の経験から-、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、千住覚、西村泰治、ワークショップ 3 「臨床橋渡し研究の進展」第 16 回日本がん免疫学会、札幌、2012 年 7 月 26 日～28 日
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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, 中面哲也、Symposia 第 71 回日本癌学会、札幌、2012 年 9 月 19 日～21 日
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) H2-K^b または H2-D^b 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
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 肝がんワクチン：基礎から臨床まで、中面哲也、シンポジウム 1 「免疫疾患の Bench-to-Bedside」第 40 回日本臨床免疫学会総会、東京、2012 年 9 月 27 日～29 日
 - 27) 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
 - 28) 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
 - 29) 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
 - 30) 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

- 31) A potential of glypican-3-derived peptide vaccine therapy against cancer. Nakatsura T, Yoshikawa T, Sawada Y. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY, Miami, December 2-5, 2012
- 32) Proof of glypican-3(GPC3) peptide specific CTLs infiltrating into tumor tissue derived from advanced HCC patient vaccinated with GPC3 peptide. Yoshikawa T, Sakai M, Ofuji K, Takahashi M, Shimomura M, Sawada Y, Nobuoka D, Nakatsura T. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY, Miami, December 2-5, 2012
- 33) An autopsy case of a hepatocellular carcinoma patient with remarkable tumor necrosis immediately following glypican-3-derived peptide vaccination. Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Takahashi M, Nakatsura T. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY, Miami, December 2-5, 2012
- 34) Establishment of high avidity CTL clones induced by HLA-A2 restricted glypican-3 (GPC3) peptide vaccine. Yoshikawa T, Suzuki S, Nakatsugawa M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Nakatsura T. AACR 102nd Annual Meeting 2011, Orlando, April 2-6, 2011
- 35) GPC3 ペプチドワクチンに誘導された末梢血単核球 50 万個中の GPC3 ペプチド特異的 T 細胞の最大頻度 50 以上は有意な生命予後因子である、澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、水野正一、中面哲也、第 15 回日本がん免疫学会総会、大阪、2011 年 6 月 30 日～7 月 1 日
- 36) ゴレドロン酸を使用したペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討、吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、多田好孝、岩間達章、藤浪紀洋、小林裕太、本吉正、増田昌子、須貝詩織、齋田美江、前川隆司、中面哲也、第 15 回日本がん免疫学会総会、大阪、2011 年 6 月 30 日～7 月 1 日
- 37) 抗原特異的免疫療法の効果増強を目指した基礎研究：ペプチド腫瘍内注入、信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、八木孝仁、藤原俊義、中面哲也、第 15 回日本がん免疫学会総会、大阪、2011 年 6 月 30 日～7 月 1 日
- 38) The increase of Glypican-3 peptide-specific CTLs after vaccination as a prognostic factor for clinical trial of glypican-3-derived peptide vaccine, Sawada Y, Nobuoka D, Yoshikawa T, Shimomura M, Saito K, Mizuno S, Nakatsura T, 東京理科大学がん基盤科学技術研究センター国際会議、東京、2011 年 9 月 1 日～9 月 2 日
- 39) Large scale expansion of Glypican-3 (GPC3) peptide specific Cytotoxic T Lymphocytes for adoptive immunotherapy, Yoshikawa T, Takahara M, Tomiyama M, Kuroda A, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Sakemura N, Nieda M, Maekawa R, Nakatsura T, 東京理科大学がん基盤科学技術研究センター国際会議、東京、2011 年 9 月 1 日～9 月 2 日
- 40) 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由来 PBMC を用いたペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞クローンの樹立、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、中面哲也、第 39 回日本臨床免疫学会総会、東京、2011 年 9 月 15 日～17 日
- 41) Glypican-3 ペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討、吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、齋田美江、前川隆司、中面哲也、第 39 回日本臨床免疫学会総会、東京、2011 年 9 月 15 日～17 日
- 42) 進行肝細胞がんにおける Glypican-3 由来ペプチドワクチン療法の予後因子-末梢血中 GPC3 ペプチド特異的 T 細胞頻度-、澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、水野正一、中面哲也、第 31 回日本分子腫瘍マーカー研究会、名古屋、2011 年 10 月 2 日
- 43) ゴレドロン酸を使用したペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討 (Zoledronate is useful to expand Glypican-3 (GPC3) peptide specific Cytotoxic T Lymphocytes for adoptive immunotherapy.)、吉川聡明、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、前川隆司、中面哲也、(Yoshikawa T, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Sakemura N, Maekawa R, Nakatsura T)、第 70 回日本癌学会、名古屋、2011 年 10 月 3 日～5 日
- 44) 卵巣明細胞腺がんに対する GPC3 由来ペプチドワクチン療法の可能性 (Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy against ovarian clear cell carcinoma) 鈴木史朗、吉川聡明、廣澤友也、柴田清住、吉川史隆、中面哲也、第 70 回日本癌学会、名古屋、2011 年 10 月 3 日～5 日
- 45) ペプチド特異的免疫療法の効果増強を目指したペプチド腫瘍内注入 (Intratumoral peptide