

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

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

研究分担者 土岐 祐一郎 大阪大学大学院・外科学・消化器外科・教授

研究要旨：臨床治験において、5例の一次登録、1例の二次登録症例を得、1例の投与完遂例を経験した。今後もさらなる一次同意の取得をめざす。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

術前化学療法後の食道癌根治術を受けた再発の可能性がある症例に対して、CHP-NY-ESO-1 がんワクチンを術後早期より投与することによる再発予防の臨床学的な有効性を見る。適合症例に対して、一次同意を取得後、その後の適応性の判断のためのNY-ESO-1 抗原発現解析および手術摘出標本にてがんの進行度を検討する。外科的根治切除後、二次同意取得を行いワクチン投与を再発確定まで連続投与する。

また、種々のがん免疫臨床試験を実施し、がんワクチンにとどまらず免疫療法の分野での総合的な知識取得及び臨床応用におけ

る組織構築に努める。

(倫理面への配慮)

当該試験は大阪大学附属病院倫理委員会にて承認を得ている。臨床試験部、臨床治験部とともに、適応症例に対する説明や登録手法を慎重に検討し、同意取得・試薬投与・記録・データ保存に際しては対象患者への倫理的配慮を十分に行っている。

C. 研究結果

12例の適応症例に対して、一次同意を5例で得た。その後の解析にて二次同意を1例で得た。この1例のワクチンの投与は完了し、その後の病状経過を観察中である。

別に、PolyICLCを用いたNY-ESO-1 がんワクチン臨床試験、抗CCR4抗体による制御性T細胞を標的としたがん免疫療法医師主導治験を実施中である。

また、2009年より実施したCHP/NY-ESO-1 がんワクチン臨床治験の研究を論文化するとともに、2008年より実施したNY-ESO-10LP

がんワクチン臨床試験の研究も論文化している (Journal of Immunotherapy, in press)

D. 考察

今後もさらに症例登録に向けて、一次同意の取得に努める。

E. 結論

5例の一次同意、1例の二次同意を得、この1例の完遂例を経験した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) NY-ESO-1 antibody as a novel tumour marker of gastric cancer. Br J Cancer, 108(5): 1119-25. 2013
- 2) Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. J Transl Med. 11(1): 246, 2013
- 3) Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre,

open-label, randomised controlled trial. Lancet. 382(9898): 1105-12, 2013

- 4) Increased Th17-Inducing Activity of CD14(+) CD163(low) Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology, 145(6): 1380-91, 2013
- 5) "Mogamulizumabの効果判定：特集 治療効果の判定基準と臨床試験のendpoint RECISTとirResponse Criteria "腫瘍内科 12(4): 394-400, 2013

2. 学会発表

- 1) "Seminar 3; Clinical application of ghrelin for upper gastro-intestinal surgery" 7th CACHEXIA CONFERENCE, 9 Dec. 2013 Kobe/Osaka, Japan

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

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

研究分担者 安部 哲也 愛知県がんセンター中央病院 消化器外科医長

研究要旨: 根治切除後の食道癌患者に対してNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の
反復皮下投与に対する無病生存期間および安全性を探索的に検討する。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し

IRB承認が得られた説明文章を説明する。同意
の意志を確認し、同意書に患者、説明医師が
署名する。プライバシーの保護を行い、患者
名などの第三者が直接患者を識別できる情報
がデータベースに登録されることはない。

C. 研究結果

2012年8月より一次同意を開始し、2013
年12月現在一次同意は38名、二次同意は4
名行った。二次同意脱落の理由は術後リン
パ節転移なしが4名。一次同意後重複癌が
あり脱落したものが3名。NY-ESO-1抗原発
現9名、一次同意撤回2名、pCR2名、根治
手術非施行例4名、切除断端陽性2例であ
った。現時点で抗原発現結果が出ていない
ものが7名であった。抗原発現陽性で二次
同意前の方が1名であった。

D. 考察

一次同意に関しては登録可能症例につい
てはほぼ全例登録を心がけたため、治験全

体の約 30%の登録を行うことができ、治験の遂行に貢献できたと考えている。2013 年 4 月以前は術前化学療法を行う以前に一次同意が必要であったため、消化器内科に紹介があった例の場合、すでに NAC が開始されていて、治験登録できない症例も存在したが、2013 年 4 月のプロトコル改定 ver 4.0 より、NAC 後の登録も可能となり、一次同意の説明が登録可能例のうちほぼ全例可能となったことは治験遂行において有効であった。また 2013 年 6 月にさらなるプロトコル改訂を行い、術後リンパ節転移陰性例も二次同意可能となり、二次同意例増加が期待される。他治験 (JCOG1109, 0909) の entry もあるので、全例登録は困難であるが、他治験拒否例には必ず本治験の説明を行い、今後も登録を継続していく予定である。

また前回の報告にもあったように院内の医師主導治験実施に当たっての体勢構築については依然外部からの CRC 派遣に依存していることが現状である。本治験を経験して、引き続き医師主導治験を行うにあたっての院内体勢構築への努力と理解を求めていくことが重要と考える。

E. 結論

食道癌根治切除後の術後補助免疫療法に対する医師主導治験の実施を行った。外部CRCの協力のもとに、治験遂行は順調に行われている。しかし医師主導治験を行うにあたっては企業治験と異なり、責任医師や病院への負担が大きいため、治験遂行に対する体制整備を進めるとともに、医師主導治験に対する重要

性のさらなる認識と理解が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

ありません。

2. 学会発表

1) 腹臥位胸腔鏡下食道切除術の安全な導入をめざした当院での取り組みと成績。

安部哲也, 植村則久, 川合亮佑, 川上次郎, 小森康司, 伊藤誠二, 千田嘉毅, 三澤一成, 清水泰博, 篠田雅幸

第 25 回日本消化器内視鏡学会総会 2013

2) 肝細胞癌下縦隔リンパ節転移に対して、腹臥位胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行した 1 例。

浅野智成, 安部哲也, 植村則久, 川合亮佑, 川上次郎, 佐野力, 伊藤誠二, 小森康司, 千田嘉毅, 三澤一成, 伊藤友一, 木村賢哉, 木下敬史, 清水泰博, 篠田雅幸

第 26 回日本内視鏡外科学会総会 2013

3) 胸部食道癌鎖骨上窩リンパ節転移症例に対する 3 領域郭清の有効性。

植村則久, 安部哲也, 川合亮佑, 今井健晴, 篠田雅幸

第 113 回日本外科学定期学術集会

4) 重複大動脈弓を合併した胸部食道癌切除の工夫。

植村則久, 安部哲也, 川合亮佑, 佐野力, 金光幸秀, 伊藤誠二, 小森康司, 千田嘉毅, 三澤一成, 伊藤友一, 木村賢哉, 清水泰博, 篠田雅幸

第 67 回日本食道学会学術集会

5) 食道癌における胸部下行大動脈背側領域へのリンパ節転移。

植村則久, 安部哲也, 川合亮佑, 篠田雅幸

第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会

6) 胸骨後再建術後に発生した胃管癌切除の工夫。

川合亮佑、安部哲也、植村則久、二宮 豪、篠田雅幸。

第 67 回日本食道学会学術集会

7) 胸部食道癌切除後胸骨後胃管再建における縫合不全を減らすための工夫。

安部哲也、植村則久、川合亮佑、川上次郎、佐野 力、小森康司、伊藤誠二、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、木村賢哉、木下敬史、篠田雅幸、清水泰博

第 68 回日本消化器外科学会総会

8) 腹臥位胸腔鏡下食道癌手術における胸腔ドレーン留置の工夫。

川上次郎 安部哲也 植村則久 川合亮佑

浅野智成 佐野力 伊藤誠二 小森康司

千田嘉毅 三澤一成 伊藤友一 木村賢哉

木下敬史 大澤高陽 舎人誠 岩田至紀

倉橋真太郎 清水泰博 篠田雅幸

第 26 回日本内視鏡外科学会総会 2013

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

「CHP/NY-ES0-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第 相臨床試験」に関する研究

研究分担者 平野 聡 北海道大学消化器外科学分野 II 教授

研究要旨：根治切除術後食道癌症例のうち、登録基準を満たす症例にIMF-001を反復投与
安全性、治療効果および免疫反応を検討する。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

術前に補助化学療法を施行された食道癌患者のうち、ワクチンの標的であるNY-ES0-1抗原を発現している症例に、手術後全身状態が安定した時点でIMF-001を6ないし9回投与し、定期的に安全性を評価すると同時に、無再発生存率および採血による免疫学的検討を行う。

(倫理面への配慮)

研究計画は施設内の倫理委員会で審査され、医学的観点や個人情報保護などの面において倫理的に問題がないことが確認され、承認を得ている。登録症例は登録に際し、本人の自由意志で参加の是非を決定ができ、また参加の是非に関わらず治療上の不利益がもたらされないこと、あるいは治療による有害事象の可能性などを文書と口頭によって説明され、インフォームドコンセントを得ることとする。

C. 研究結果

現時点で6人の患者からの同意を得、手術検体を用いた抗原発現検査を施行しているがこれまでのところ全例で発現陰性であったため、二次同意を得たうえでのワクチン投与症例はない。したがって研究結果は得られていないため、現在のところ結果、考察、結論は得られていないが、今後、抗原発現陽性症例が認められ次第解析を進め

る予定である。

D. 考察

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

E. 結論

次年度も適宜対象患者を選択し本研究を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 平野 聡 「膵・胆道癌治療の新たな展開 -非手術療法後の Adjuvant Surgery-」 北海道医学雑誌 88(2-3) 55-57 2013

2) 平野 聡, 田中栄一, 土川貴裕, 松本 譲, 加藤健太郎, 海老原裕磨, 中村 透, 七戸俊明 「消化器外科手術アトラス 肝門部胆管癌に対する門脈分岐部切除を伴う肝右葉・尾状葉・胆管切除術」 消化器外科 36(4) 395-404 2013

3) 平野 聡, 田中栄一, 土川貴裕, 松本 譲, 中村 透, 七戸俊明 「膵臓 6. 腹腔動脈合併尾側膵切除 (DP-CAR)」 手術 臨時増刊号 最新肝胆膵脾手術アトラス 67(6)899-905 2013

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

なし.

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

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

研究分担者 石川 剛 京都府立医科大学消化器内科 講師

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

本治験は、根治術後の NY-ESO-1 抗原発現陽性症例に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、IMF-001 非投与群を対照として、無病生存期間 (DFS) 及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び

全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

(1) IMF-001 投与群

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

(2) IMF-001 非投与群

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

(倫理面への配慮)

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

(GCP)」（厚生省令 第 28 号）を遵守し実施する。

C. 研究結果

平成 26 年 1 月 17 日現在、19 名の一次登録を行った。このうち抗原発現陰性のために脱落した症例 10 例、途中での同意撤回などでの脱落が 4 例の計 14 例が脱落症例となった。残り 5 例のうち 2 例は抗原結果が判明しておらず、3 例が抗原陽性で二次登録にすすみ、1 例がワクチン投与群、2 例が非投与群に割り振られた。ワクチンを投与した症例は 1 例であるが重篤な有害事象はみられなかったが、投与途中でリンパ節再発を認め投与を中止した。

D. 考察

ワクチン投与中にリンパ節再発を認めた症例は、術後の CT にても再発部位のリンパ節の軽度の腫大を認めており、この時点で臨床的にはリンパ節転移巣との判断はできないが、既にこの時点でも微小転移が存在していたものと考えられる。解析に際して

は、ITT 解析とは別に、このような症例を考慮した詳細な解析も行い、ワクチンの再発予防効果を検証する必要があると考えられた。

E. 結論

平成 24 年 6 月より平成 26 年 1 月 17 日までに、19 名の一次登録し、そのうち治験実施にいたったのは 3 例であった。ワクチンを投与した 1 例には重篤な有害事象は認められなかった。

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の出願・取得状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

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

研究分担者 上田 修吾 田附興風会医学研究所 北野病院 主任研究員

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

各施設の治験審査委員会で倫理的観点からも審議されている。

C. 研究結果

前年度に医師主導治験を当施設で実施するための手順書 SOP を作成し、治験審査委

員会で審議され、承認を得た。その後当施設における治験実施を届け出て、実施許可を得た。

現在までに9名の患者より一次同意を取得した。7名は術前補助化学療法と食道癌手術を受けた。そのうち1名は術後病理検査、がん抗原発現検査結果、治験二次同意を取得し治験検査治療を推進した。残り6名は、治験対象外となった。1名は一次同意取得後、化学療法終了後に食道手術ではなく放射線治療を希望されたため治験対象外となった。現在1名が術前補助化学療法を開始し、食道癌手術を予定している段階である。

各症例より化学療法前後で採血し、後に抗体免疫反応解析、プロテインアレイ解析に用いるため、血清を分離保存した。

二次登録された患者については、治験で既定された検査を遂行し、監査担当者により業務が手順通り遂行していることを確認し

ていただいた。

D. 考察

一次同意取得後、二次同意に至らなかった理由として、術前化学療法でリンパ節転移が消失した例、逆に鎖骨上窩リンパ節転移（食道癌取扱い規約では遠隔転移ではなく外科切除の対象であるが、本治験で採用したTNM分類では遠隔転移と診断され、治験対象外となる）が判明した例、がん抗原発現が認めなかった例が存在した。外科手術まで治療がすすんだ後に患者が途中で治験参加を拒否した症例はなく、むしろ治験参加を強く希望する症例が多数であるため、二次登録に至る割合が低いのが残念である。

E. 結論

医師主導治験が実施承認され、患者登録と治験遂行を継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Gunji S, Ueda S, Yoshida M, Kanai M, Terajima H, Takabayashi A.

Effects of rikkunshito, a kampo medicine, on quality of life after proximal gastrectomy.

J Surg Res. 2013 Dec;185(2):575-80.

2) Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y, Shiku H.

Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients.

J Transl Med. 2013 Oct 5;11:246.

3) Hirayama M, Nishikawa H, Nagata Y, Tsuji T, Kato T, Kageyama S, Ueda S, Sugiyama D, Hori S, Sakaguchi S, Ritter G, Old LJ, Gnjatic S, Shiku H.

Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of Streptococcus pyogenes.

Eur J Immunol. 2013 Apr;43(4):989-1000.

2. 学会発表

1) 上田修吾

進行・再発食道癌に対する CHP-MAGE-A4 がんワクチン療法臨床試験

第 67 回日本食道学会学術総会、大阪、2013 年

2) 上田修吾、影山慎一、宮原慶裕、珠玖 洋

進行・再発固形癌に対する CHP-MAGE-A4 がんワクチン療法第 I 相臨床試験

第 72 回日本癌学会学術総会、横浜、2013 年

3) 影山慎一、池田裕明、今井奈緒子、上田

修吾、石川 剛、直田浩明、宮原慶裕、吉岡広文、戸村大助、糠谷育衛、峰野純

一、片山直之、珠玖 洋

MAGE-A4 発現食道癌における抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注後の in vivo 血中持続

第 72 回日本癌学会学術総会、横浜、2013 年

4) 杉野早穂子、宮原慶裕、上田修吾、石川剛、古倉 聡、池田裕明、影山慎一、糠谷育衛、戸村大助、吉岡広文、峰野純一、珠玖 洋

MAGE-A4 特異的 T 細胞発現受容体を用いた遺伝子免疫治療における免疫モニタリング
第 72 回日本癌学会学術総会、横浜、2013 年

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

「CHP/NY-ES0-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第 相臨床試験」に関する研究

研究分担者 永田 康浩 国立病院機構長崎医療センター 外科医長

研究要旨: 食道癌根治術後の患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ES0-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ES0-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目とする。

B. 研究方法

食道癌根治術後の NY-ES0-1 抗原発現陽性症例に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、IMF-001 非投与群を対照として、無病生存期間 (DFS) 及び安全性、さらに NY-ES0-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を多施設共同無作為化比較試験として実

施する。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

試験の適格基準に基づき一次登録を 8 名に行った。そのうち二次登録の適格基準を満たした 2 名について、本試験を行っている。この 2 名についてはこれまでのところ有害事象は認められず試験継続中である。NY-ES0-1 抗原特異的免疫反応誘導効果につ

いては検討中である。

第68回日本消化器外科学会総会、
2013.7.18-20、宮崎

D. 考察

本試験を遂行する上でプロトコール上の支障は認められなかった。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

E. 結論

次年度以降の症例の集積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of Streptococcus pyogenes. Hirayama M, Nishikawa H, Nagata Y, Tsuji T, Kato T, Kageyama S, Ueda S, Sugiyama D, Hori S, Sakaguchi S, Ritter G, Old LJ, Gnjatich S, Shiku H.

Eur J Immunol. 2013 Feb 22

2. 学会発表

1) 当院鏡視下食道癌手術における開胸移行例の検討

永田康浩、平山昂仙、土肥良一郎*、渡海由貴子、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、北島知夫、原口正史、蒲原行雄、前田茂人、田川 努*、藤岡ひかる

第67回日本食道学会総会、2013.6.13-14、大阪

2) 咽頭・喉頭・食道切除後の挙上胃管・遊離空腸・咽頭吻合による再建

永田康浩、平山昂仙、土肥良一郎*、渡海由貴子、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、北島知夫、原口正史、蒲原行雄、前田茂人、田川 努*、藤岡ひかる

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

「CHP/NY-ES0-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第 相臨床試験」に関する研究

研究分担者 金高 賢悟 長崎大学移植・消化器外科 講師

研究要旨: IMF-001 は非臨床試験の成績より安全性に特に問題点は認められず、また臨床第 相試験の成績より食道癌症例に安全で免疫反応が誘導され臨床上有効である可能性が示唆された。今回再発のリスクが非常に高い一方で標的腫瘍細胞量が最少でありがんワクチン免疫療法による抗腫瘍免疫が特に期待できると考えられる根治術後の食道癌症例を対象とした IMF-001 反復投与による安全性を検討するための第 相臨床試験である。

A. 研究目的

根治術後の食道癌に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として NY-ES0-1 抗原特異的免疫反応誘導及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

(1) IMF-001 投与群

IMF-001 200 μ g を 2 週毎の皮下投与を 6 回を行い、その後 4 週毎の皮下投与を 9 回行う。最終症例が二次登録されてから 2 年間まで

を追跡期間とし、所定の項目について観察・検査する。

(2) IMF-001 非投与群

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

(倫理面への配慮)

対象となる被験者本人に治験審査委員会で承認を得た内容について記載された説明文書を手渡し、十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本治験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得る。

C. 研究結果

適応症例に関してはすべて一次登録への登録を行っており現在まで3症例の登録を行ったが、3症例とも2次登録への適格症例ではなかったため2次登録には至らなかった。1例目はリンパ節転移陰性であり、あとの2例は抗原が陰性であった。

D. 考察

一次登録に関しては適格症例はすべてご協力いただいている状況である。ESDによる治療が困難な早期症例が多く、一次登録数が伸びない状況である。抗原陰性例も多く現在のところ二次登録に至っていない。

E. 結論

まずは一次登録の適格症例を増加させて二次登録数増加を図る。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし.
2. 学会発表
なし.

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし.

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

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

研究分担者 五島 直樹、(独)産業技術総合研究所、主任研究員

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

A. 研究目的

根治切除術後食道癌患者に対するがんワクチン(NY-ESO-1)投与前、投与後の免疫応答の変化を、血清中の抗体の変化として捉え、経時的に抗体プロファイリングを行う。がんワクチンが直接的に誘導する抗体および細胞破壊による抗原拡散によって二次的に誘導される抗体をプロテインアレイを用いてプロファイリングし、がんワクチ

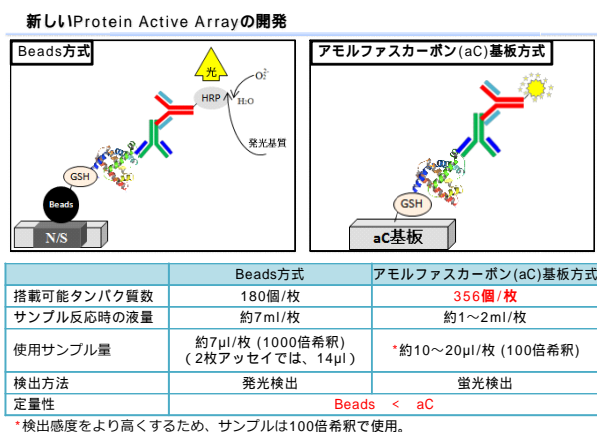
ンの治療効果と関連付けることによって治験研究の補助的データとする。

B. 研究方法

我々がヒト完全長cDNAライブラリーから開発した世界最大のヒトタンパク質発現リソース(HuPEX)よりCTDatabase(<http://www.cta.lncc.br/>)に登録されているcancer/testis antigen(CTA:癌と精巣のみに発現する遺伝子群)の282種を

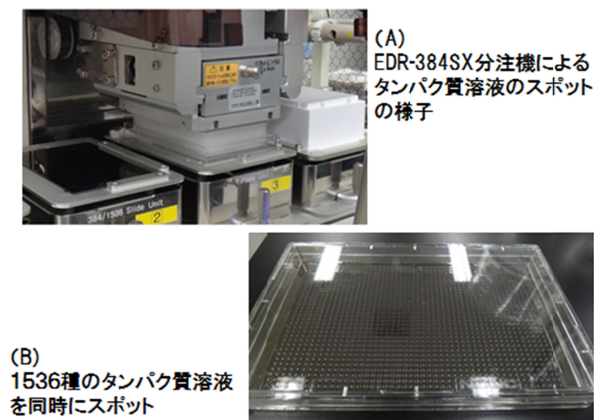
選択し、コムギ無細胞タンパク質合成系でタンパク質合成する。タンパク質のアレイ化は、従来の Beads 方式から変更して新規開発のアモルファスカーボン (aC) 基板方式によって行った (図 1 参照)。

図 1



どちらのアレイ化方法も、タンパク質の高次構造を維持し、ネイティブなタンパク質を基板上に整列化する我々オリジナルのものである。新規開発の aC 基板方式は自己抗体検出の再現性が高く、スポットの高密度化も行いやすい特徴を有する。バイオテック社の EDR-384SX 分注機を利用し、独自開発のプロトコールにより aC 基板上に 384~1536 スポットを 1 ショットでタンパク質をアレイ化できる (図 2 参照)。

図 2



プロテインアレイの評価として、傍腫瘍性神経疾患患者の血清をテストサンプルとして使用し、血清中に含まれている自己抗体の解析結果を指標に行う ((独) 産業技術総合研究所の倫理委員会で承認を得ている。)

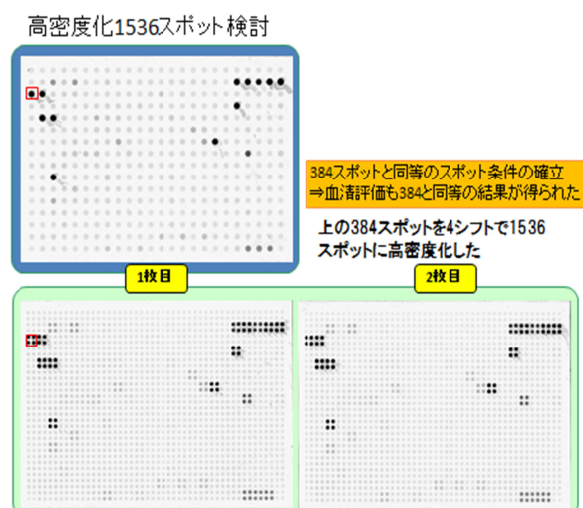
(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

傍腫瘍性神経疾患患者の血清 (40 μL) を使用し、血清中の自己抗体のプロファイリングを、aC 基板方式のプロテインアレイを使用して行った (図 3 参照)。

図 3



aC 基板方式のアレイは、384 スポットと比較して 1536 スポットのアレイにおいても全く同じ抗体シグナルパターンを検出した。また、複数のアレイを作製し、その抗体シ

グナルパターンの再現性を検討し、非常に良い再現性を示した。さらにハイスループットな抗体プロファイリングが可能であることを確認した。

D. 考察

従来法の Beads 方式よりも aC 基板方式の蛋白質アレイのほうが血清中の抗体シグナルを検出する上で、非常に再現性が高いことが明らかになった。また、Beads 方式 (7mL) よりも aC 基板方式 (40 μ L) の方が少量のプロブ溶液量で反応させることができ、高濃度の血清溶液で反応させることが可能である。さらに aC 基板方式は基板のカーボン素材の特徴により自家蛍光がほとんどなく、蛍光検出において高感度検出が可能であり、測定の定量性も非常に良い。

E. 結論

疾患患者の血清中の自己抗体プロファイリングを行う方法として、タンパク質スポットの高密度化のしやすさ、高感度の抗体検出において aC 基板方式が有効である。また、図 3 の結果で分かるように aC 基板方式では弱いシグナルの検出の再現性も非常に高い結果を示した。したがって、本治療での血清中の自己抗体プロファイリングには aC 基板方式が適していると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tadashi Yamamoto, Keiichi Nakayama, Hisashi Hirano, Takeshi Tomonaga, Yasushi Ishihama, Tetsushi Yamada,

Tadashi Kondo, Yoshio Kodera, Yuichi Sato, Norie Araki, Hiroshi Mamitsuka, and **Naoki Goshima**: Integrated View of the Human Chromosome X-centric Proteome Project. *J. Proteome Res.*, 12, 58-61, (2013)

- 2) Atsuhiko Ishida, Kumiko Tsumura, Megu Oue, Yasuhiro Takenaka, Yasushi Shigeri, Naoki Goshima, Yasuhiro Ishihara, Tetsuo Hirano, Hiromi Baba, Noriyuki Sueyoshi, Isamu Kameshita and Takeshi Yamazaki. "An active C-terminally truncated form of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase phosphatase-N (CaMKP-N/PPM1E), *BioMed Research International*, vol. 2013, doi:10.1155/2013/134813. (2013.)
- 3) Keisuke Okita, Tatsuya Yamakawa, Yasuko Matsumura, Yoshiko Sato, Naoki Amano, Akira Watanabe, Naoki Goshima, and Shinya Yamanaka : An Efficient Non-viral Method to Generate Integration-Free Human iPS Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells. *Stem Cells*, 31(3), 458-66 (2013)
- 4) Takashi Yugawa, Koichiro Nishino, Shin-ichi Ohno, Tomomi Nakahara, Masatoshi Fujita, Naoki Goshima, Akihiro Umezawa and Tohru Kiyono: Non-canonical NOTCH signaling limits self-renewal of human epithelial and iPS cells through ROCK activation. *Mol Cell Biol.* 33 (22), 4434 - 4447 (2013)

2. 学会発表

N. Goshima & E. Fukuda: Construction of human proteome expression resource

(HuPEX) and its applications. The 4th Symposium on Computational, Systems and Synthetic Biology (TriSys), 7-9 November, 2013, Hong Kong Baptist University, Hong Kong

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許公開

出願番号：PCT/JP2012/080133

WO/2013/574894

発明の名称：プロテインタグ、タグ化タンパク及びタンパク精製方法

発明者：五島直樹、森正敏、福田枝里子

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし.

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

臨床試験での抗原発現判定の実施，および結果の再検討

研究分担者 佐藤 永一 東京医科大学 医学総合研究所 病理・画像部門 准教授

研究要旨：CHP/NY-ES0-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 相臨床試験」での NY-ES0-1 発現解析を行った．多施設共同研究であるが，施設間での発現率に明らかな差異はなかった．ただし背景染色や切片の剥離が特定の施設に集積する傾向があり，何らかの標本作製過程の差が影響を与えているものと考えられた．現行の染色プロトコールは適切なものと考えられるが，今後も検証を継続する必要がある．また in situ hybridization 等，免疫組織化学以外の手法を用いて，抗原発現判定の信頼性を担保することも望まれる．

A. 研究目的

この分担研究の目的は下記の2項である．

(1)「CHP/NY-ES0-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 相臨床試験」で，候補患者の食道癌切除検体を用いた免疫組織化学を行い，腫瘍細胞による NY-ES0-1 発現の有無を判定すること．

(2)(1)で行った免疫組織化学での染色性を確認し，標準プロトコールでの染色に不安定性がみられた場合，対処法を検討すること．

B. 研究方法

「CHP/NY-ES0-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 相臨床試験」の各参加施設で，

「NY-ES0-1 抗原発現の判定に係る手順書」に従って作製された組織標本を，「免疫組織化学による NY-ES0-1 蛋白検出標準操作手順書」に従って染色を行った．判定は同標準操作手順書に規定された判定基準に準じて行った．

腫瘍細胞での発現判定とは別途に，各参加施設毎の陽性率，陽性強度の頻度を算定して評価し，背景染色の有無と切片剥離の有無を合わせて，染色不安定性の評価項目として観察した．

(倫理面への配慮)

本分担研究で用いた組織標本は臨床試験の検体管理期間で匿名化されており，分担研究者は患者情報を参照することができない．また本研究では組織標本のみを観察対象としており，患者情報は利用していない．

C. 研究結果

72 例の候補患者について、食道癌の手術切除検体を用いて、免疫組織化学を行った。初回提出時の検体に癌細胞が含まれず、不適當標本とした症例が 1 例含まれたが、再提出された検体で癌細胞が確認され、全例の判定が完遂できた。なお、判定は 2 名の病理医で行ったが、不一致例はなかった。

判定結果の内訳は下記の通りであった。陰性 46 例 (63%)、陽性 26 例 (36%) [うち限局的陽性 13 例 (18%)、陽性率 5-25% 6 例 (8%)、陽性率 25-50% 2 例 (3%)、陽性率 50-75% 2 例 (3%)、陽性率 75% 以上 3 例 (4%)]。

施設別の陽性率では、0 ないし 80% と著しい差異が認められた。ただし陽性率が 0% の施設、あるいは 50% を超える施設は、抗原発現判定を行った症例が 5 例未満の施設に限られていた。他の施設では 7 例以上の症例について判定が実施されており、陽性率は 33% ないし 42% と、全体での平均陽性率と明らかな差異は認められなかった。

背景染色と切片剥離については、両現象が重複して生じることが多く、特定の参加施設から提出された検体に集積する傾向があった。癌細胞に強い背景染色を伴う症例も見受けられたが、NY-ESO-1 陽性細胞との対比は良好であり、背景染色や切片の剥離が判定に悪影響を与えた例はなかった。

D. 考察

本分担研究で行った、免疫組織化学による NY-ESO-1 発現判定では、多施設から提出

された検体を用いている。各施設では手術切除検体のホルマリン固定・パラフィン包埋標本作製過程が厳密に一定したものではなく、染色結果に悪影響を与える可能性が想定されていた。

実際に標準プロトコールに従った染色では、特定の施設で作製された組織標本に、その要因を特定するには至らなかったものの、標本作製過程に原因があると推測される、強い背景染色や切片の剥離が認められた。ただし、組織標本の状態不良による判定不能例はなく、免疫組織化学については、現行の標準プロトコールを用いることで支障ないものと考えられた。

検体の摘出から固定までの時間、固定液の調製法、固定時間、固定温度等は、免疫組織化学の染色性に強い影響を与える因子であることは知られており、特に偽陰性の検証が現状では不可能である。

本治療法の実用化を想定し、抗原発現判定の信頼性を担保するため、in situ hybridization (ISH) などの他の手法を合わせた包括的な組織化学による NY-ESO-1 発現解析を行うことが必要と考えられる。現在オリゴ DNA プローブを用いた ISH、および tissue microdissection を利用した定量的 PCR を行い、免疫組織化学の結果との比較を進めている。

E. 結論

現行の標準プロトコールによる免疫組織化学は、多施設共同臨床試験での利用に適していると考えられた。ただし同様の検証は継続する必要がある、さらに mRNA 発現を

合わせた包括的な抗原発現解析の開発も望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

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

研究分担者 毛利 靖彦 三重大学医学部附属病院 消化管外科 准教授

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

今年度は、適応となる食道癌 3 症例に対し、術前治療および手術を施行し、一次登録した。

D. 考察

4 症例を登録し、そのうち 1 例が NY-ESO-1 抗原陽性で二次登録に至った。

E. 結論

今後も症例集積に努める。

F. 研究発表

1.論文発表

なし.

2.学会発表

1) 毛利 靖彦, 田中 光司, 大井 正貴, 安田

裕美, 石野 義人, 三枝 晋, 北嶋 貴仁, 沖上 正人, 楠 正人「食道癌原発巣における術前化学放射線療法と術前化学療法による抗腫瘍効果の検討」 第67回日本食道学会学術集会

2) 大井 正貴(三重大学 先端的外科技術開発学), 今岡 裕基, 安田 裕美, 石野 義人, 三枝 晋, 田中 光司, 毛利 靖彦, 楠 正人

「食道癌に対する術前化学療法後の胸腔鏡下食道切除術の検討」第67回日本食道学会学術集会

G.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし.

2.実用新案登録

なし.

3.その他

なし.

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究

研究分担者 山田知美 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座 准教授

研究要旨: がんワクチンの効果を正しく評価するためには、試験デザインの工夫と臨床的効果観察の遅延を考慮した統計解析手法を確立する必要がある。がんワクチン開発における試験デザインのレビューを行い、解析手法については理論およびシミュレーションの両面から検討を行った。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

がんワクチンの臨床試験について文献レビューを行い、統計学的問題点の整理と対応策の検討を行う。また、比例ハザード性が成り立たない場合の統計モデルの改良案として、今年度は特にHarrington-Fleming法に注目する。第 相試験で集積したデータをもとに発生させた仮想データを用いてシミュレーションを行い、Harrington-Fleming法の重みの決

定方法を探索する。

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

(倫理面への配慮)

第 相試験のデータを用いるが、データに個人情報含まれない。

C. 研究結果

臨床的効果観察の遅延を考慮した統計解析手法としては、免疫応答作動までの時間を境とした2段階モデル、Harrington-Fleming法、ランドマーク解析、Boagモデル等の適用可能性が考えられる。

Harrington-Fleming法のシミュレーション

研究の結果、免疫応答作動までの時間と重みの関係性についての傾向は掴めた。

D. 考察

今年度はHarrington-Fleming法の検討を中心に行い、この手法の適用可能性を示唆する結果は得られたが、重みの決定方法や適用の妥当性については更なる検討が必要である。今後は候補に挙げた他の解析手法についても検討を深め、各手法の比較を行いながら最適な手法を探索する。

E. 結論

がんワクチンの開発を成功に導くための試験デザインの検討と、がんワクチンの効果を正しく評価するための統計手法についての検討を、理論とシミュレーションの両面から行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino H S,

Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y and Shiku H: Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. Journal of Translational Medicine 11 (246), 2013.

2. 学会発表

なし .

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし .

2. 実用新案登録

なし .

3. その他

IMF-001 医師主導治験 平成25年度第1回 班会議にて発表: 山田知美, がん免疫療法における統計学的手法について, 名古屋, 2013.

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

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

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

研究要旨：根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間 (disease free survival : DFS) 及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間 (overall survival : OS) を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を計画し、研究を継続している。平成 24 年 6 月より登録が開始され、目標症例数は 70 例 (IMF-001 投与群 35 例、非投与群 35 例) である。本試験は候補患者に対して術前化学療法の実施前に試験の参加に対する一次同意を取得し、根治切除後に選択基準に合致し除外基準に抵触しないことを確認した上で二次同意を取得、試験に登録、IMF-001 投与群と非投与群のいずれかに割り当てられる。平成 26 年 1 月 31 日現在、全施設で 16 例の新規症例登録 (一次同意 128 例) があり、当院からは 1 例 (一次同意 22 例) が登録された。

A. 研究目的

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

共通プロトコールでの症例集積および試験治療を実施している。

(倫理面への配慮)

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

B. 研究方法

多施設共同研究としてプロトコール作成、

C. 研究結果

本試験は、平成 24 年 6 月より登録が開始。

平成 26 年 1 月 31 日現在、全施設で 16 例の新規症例登録（一次同意 128 例）があり、当院からは 1 例（一次同意 22 例）が登録された。

当院で一次同意が得られた 22 例中、根治切除が終了し、二次同意登録の判断可能な症例は 19 例であり、16 例は選択基準が合致せず、1 例は遠方のため二次同意が得られず、2 例に二次同意が得られ登録された。うち 1 例は後日同意撤回された。

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

D. 考察

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

E. 結論

根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間（disease free survival : DFS）及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間（overall survival : OS）を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施しており、平成 26 年 1 月 31 日までに 16 例が登録された。目標症例数の達成まで試験を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneko K, Yano T, Minashi K, Kojima T, Ito M, Satake H, Yajima Y, Yoda Y, Ikematsu H, Oono Y, Hayashi R, Onozawa M, Ohtsu A. Treatment strategy for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma synchronously combined with esophageal cancer. *Oncology*. 2013;84(1):57-64

2. 学会発表

- 1) 青柳一彦, 三梨桂子, 小島隆嗣, 矢野友規, 西村公男, 玉置将司, 小松崎理絵, 大津敦, 吉田輝彦, 山田康秀, 武藤学, 佐々木博己 食道がん治療前生検の遺伝子発現プロファイル用いた教師無しサブタイプ分類による化学放射線療法感受性予測 第72回日本癌学会学術集会 2013年。
- 2) 鳩貝健, 小島隆嗣, 大幸宏幸, 大瀬良省三, 藤井誠志, 設楽紘平, 布施望, 吉野孝之, 土井俊彦, 大津敦 臨床病期 - 期 食道扁平上皮癌に対する術前 DCF 療法の短期成績の検討第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2013 年。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野))
分担研究報告書

食道癌患者における血清抗 NY-ESO-1 抗体の解析

研究分担者 島田 英昭 東邦大学医学部外科学講座 一般・消化器外科学分野 教授

研究要旨：NY-ESO-1 は、食道癌から同定された抗原であり、ワクチン治療用ペプチドとして臨床試験が行われている。我々は、Serological identification of antigens by recombinant cDNA expression libraries(SEREX)抗原を標的とした ELISA 測定系により、食道癌患者血清中の SEREX 抗体を検索している。今回 NY-ESO-1 抗原に対する血清中の抗 NY-ESO-1 抗体の陽性率について検討したので報告する。[対象と方法]精製した NY-ESO-1 組み換えタンパクを標的抗原とする ELISA 測定系を作成した。健常者 74 例の血清中の抗 NY-ESO-1 抗体価を測定して、その平均値+3SD を基準値として、基準値を超える抗体価を陽性と判定した。食道癌症例 176 例を含む 813 例の消化管癌症例を対象として血清中の抗 NY-ESO-1 抗体価を ELISA 法にて測定した。[結果と考察]食道癌における血清 IgG 抗体陽性率を検討した。胃癌における既存の腫瘍マーカーの陽性率について解析した。食道扁平上皮癌症例における陽性率は 31%であり、胃癌では 10%、大腸癌では 8%であった。健常者においては基準値を超える陽性者はいなかった。健常者と比較して有意に高い傾向を認めたことから食道癌の診断に有用と考えられた。

A. 研究目的

NY-ESO-1 抗原は食道癌抗原として同定されたが、食道癌以外の固形癌でも発現異常が報告されている。一部の癌患者では、血清中に抗 NY-ESO-1 抗体が出現するが、日本人における解析はあまり報告されていない。本研究では血清 NY-ESO-1 抗体を検出する手法を確立し、食道・胃・大腸癌症例における血清抗体陽性率を検討した。

B. 研究方法

RT-PCR により全長 human NY-ESO-1 遺伝子を増幅し、pGEX ベクターの BamHI-XhoI 部位へ挿入した。シークエンスを確認した後、この発現ベクターを大腸菌へ形質転換して発現させた。精製した NY-ESO-1 組み換えタンパクを標的抗原とする独自開発の ELISA 測定系を確立した。健常者 74 例の血清中の抗 NY-ESO-1 抗体価の平均値+3SD を基準値として基準値を超える抗体価を陽性と判定した。消化管癌症例血清 813 例(食道扁平上皮癌:176 例、胃癌:348 例、大腸癌:289 例)を対象として血清抗 NY-ESO-1 抗体価を測定し陽性率を算出した。既存の腫瘍マーカーについて検討する目的で胃癌腫瘍マーカーに関するシステマチックレビューを行った。(倫理面への配慮)

食道癌臨床生体試料を用いた研究に関しては、東邦大学医学部倫理委員会な

らびに東邦大学医療センター大森病院倫理委員会において、研究計画が承認されており、承認された研究計画に従って研究対象であるすべての食道癌患者から文書による臨床研究の承諾を得ている。血液サンプルは、個人情報保護法に従って、連結可能匿名化して保管している。「多施設共同研究による新規腫瘍マーカーの探索と有用性の検討(研究代表者 島田英昭)」審査番号22-047ならびに審査番号21-074

C. 研究結果

消化管癌症例全体での陽性例は813例中113例(14%)であり、健常者陽性率は0%であった。臓器別陽性率は、食道扁平上皮癌:31%、胃癌:10%、大腸癌:8%であった。扁平上皮癌と腺癌との比較では、扁平上皮癌で有意に陽性率が高かった(31% vs 9%, $P < 0.001$)。Stage I 症例では、食道癌:16%、胃癌:8%、大腸癌:10%であった。胃癌における既存の腫瘍マーカーとしてはCEA, CA19-9, CA72-4が有用であるがstage Iにおける陽性率は低く早期診断には有用ではない。

D. 考察

胃・大腸腺癌に比較して、食道扁平上皮癌において有意に高い陽性率を示した。stage I においても高い陽性率であった。

E. 結論

NY-ES0-1 抗原タンパクを標的とする 3.その他
血清自己抗体検出系を確立した。食道扁平上皮癌における陽性率は既存の腫瘍マーカーと同等の陽性率であり、特に stage I における陽性率が高かった。なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tokita K, Shimada H et al. Clathrin heavy chain is a useful immunohistochemical marker for esophageal squamous intraepithelial neoplasia. Esophagus 2013 DOI 10.1007/s10388-013-0381-9

2) Shimada H et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 17:26-33, 2013 DOI:10.1007/s10120-013-0259-5

2. 学会発表

1) Shimada H et al. Clinical Significance of Serum SEREX Antibody in Esophageal Carcinomas. 72th JCA, Yokohama, 2013

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。