

43. Oji Y, Oka Y, Tsuboi A, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Nakajima H, Sugiyama H: Imatinib-combined WT1 peptide vaccine immunotherapy for chronic phase CML, The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Oct. 20, 2012.
44. Hashii Y, Mayumura T, Matsumura R, Yoshida H, Miyashita E, Tsuboi A, Oji Y, Hosen N, Oka Y, Sugiyama H, Ozono K: WT1 peptide vaccination following allogeneic stem cell transplantation in pediatric patients, The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Oct. 20, 2012.
45. Kobayashi S, Takeuchi J, Ueda Y, Kurokawa M, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kihara R, Emi N, Motoji T, Sasaki k, Usuki K, Ogawa H, Sakura T, Ohyashiki K, Ozawa K, Imai K, Miyazaki Y, Morita Y, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F: The usefulness of WT1 mRNA expression levels as a monitoring marker of MDS progression, The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Oct. 21, 2012.
46. Kijima N, Hosen N, Kagawa N, Hahimoto N, Chiba Y, Kinoshita M, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T: The effect of WT1 on tumorigenicity and apoptosis in glioblastoma, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 22, 2012.
47. Oji Y, Berneman N Z, Keilholz U, O' reilly R, Saglio G, Wargner N, Heike Y, Lundin E, Morii E, Pauwels P, Papotti M, Aanguille S, Cilloni D, Lestch A, Ohashi H, Ohno Y, Waelpu W, Duregon E, Hiraoka N, Udaka K, Izumoto S, Ohno S, Iwafuchi M, Fukuda M, Tatsumi N, Kaji M, Utada M, Oka Y, Sugiyama H: International Harmonization on Immuno histochemical Evaluation of WT1 Positivity in Solid Cancers, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 22, 2012.
48. Kobayashi S, Takeuchi J, Ueda Y, Kurokawa M, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Tokaku F: Prognostic significance of WT1 mRNA expression level in patients with myelodysplastic syndrome (MDS), The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
49. Lin Y, Fujiki F, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tanii S, Nakajima H, Tastumi N, Morimoto S, Tamanaka T, Tachino S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: HLA class II -restricted WT1 332-specific TCR-transduced CD4+ T Lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
50. Anguille S, Fujiki F, Lion E, Smits L E, Oji Y, Oka Y, Berneman N Z, Sugiyama H: Identification of a Wilm's tumor 1 (WT1)-derived immunogenic CD4+ T-cell epitope that is recognized in the context of common Caucasian HLA-DR haplotypes, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
51. Tachino S, Fujiki F, Oka Y, Tsuboi A, Morimoto S, Lin Y, Tamanaka T, Kondo K, Nakajima H, Nishida S, Hosen N, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: Establishment and characterization of WT-specific Th17 clones, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.

52. Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: Biased usage of T cell receptor β -chain variable region genes of cancer antigen WT1-specific CTLs in patients with solid tumors and healthy donors, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
53. Hosen N, Maeda T, Fukushima K, Morimoto S, Nakata J, Nakae Y, Takashima S, Nakajima H, Fijiki F, Tatsumi N, Nishida S, Tsuboi A, Kondo T, Hino S, Oji Y, Oka Y, Kumanogoh A, Kanakura Y, Sugiyama H: Wilm's tumor 1 (WT1) peptide vaccine as an enhancer of graft versus leukemia effects, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
54. Sawada A, Inoue M, Kondo O, Koyama-Sato M, Kawae Y, Hishikawa M, Yoneda A, Oji Y, Yasui M, Sugiyama H, Kawa K: WT-peptide vaccination in the context of the treatment of pediatric malignancies, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
55. Hahii Y, Miyamura T, Matsuura R, Yoshida H, Miyashita E, Tsuboi A, Oji Y, Hosen N, Oka Y, Ozono K, Sugiyama H: WT peptide vaccination following allogeneic stem cell transplantation in pediatric patients, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
56. Hashimoto N, Tsuboi A, Chiba Y, Kijima N, Oka Y, Hosen N, Oji Y, Kinoshita M, Kagawa N, Yoshimine T, Sugiyama H: WT1 peptide vaccination for newly diagnosed glioblastomas; phase I clinical trial of combination with tomazolomide, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
57. Egawa S, Okada T, Hayashi H, Sakata N, Nishida S, Oka Y, Sugiyama H, Unno M: Long-term follow up of Wilm's Tumor 1 (WT1) peptide vaccinated patients with chemorefractory advanced pancreatic cancer, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
58. Chiba Y, Hashimoto N, Kagawa N, Kinoshita M, Kijima N, Hirayama R, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Yoshimine T: Tumor-infiltrating lymphocytes and immune escape in patients with malignant glioma receiving WT1 peptide vaccination, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
59. Nakae Y, Hosen N, Nakata J, Maeda T, Fukushima K, Morimoto S, Takashima S, Nakajima H, Fujiki F, Tastmi N, Nishida S, Tsuboi A, Kondo T, Hino M, Oji Y, Oka Y, Kumanogoh A, Kanakura Y, Sugiyama H: Wilms Tumor 1 (WT1) Peptide Vaccine as an Enhancer of Graft Versus Leukemia Effects, The 4th JSH International Symposium 2013, Ehime, 2013年5月24日 (国際学会)
60. Fujiki F, Lin Y, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tanii S, Nakajima H, Tatsumi N, Morimoto S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: HLA class II-restricted WT1-specific TCR-transduced CD4⁺ T cell Display a Helper Activity for WT1-specific CTL Induction and a Cytotoxicity Against Leukemia Cells, The 4th JSH International Symposium 2013, Ehime, 2013年5月24日 (国際学会)
61. Nakata J, Hosen N, Nakano K, Nshida S, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H: NK cells Have Potential to

- Eradicate Leukemia cells in vivo in the Absence of Adaptive Immunity in the MLL-ENL Model, The 4th JSH International Symposium 2013, Ehime, 2013年5月24日 (国際学会)
62. Hahii Y, Hosen N, Miyamura T, Nishida S, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Ozono K, Sugiyama H: WT1 based immunotherapy after stem cell transplantation for pediatric hematological malignancy: Phase II clinical study, the 5th Society of Immunotherapy for Hematological Malignancies, Nagoya, Aug. 24, 2013
 63. Oji Y, Tatsumi N, Fukuda M, Nakatsuka S, Fujiki F, Nakajima H, Hasegawa K, Nezu R, Morii E, Nishida S, Hosen N, Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H: Oncogenic function of eEF2 in cancers and in vivo humoral and in vitro CTL responses against eEF2 protein, the 5th Society of Immunotherapy for Hematological Malignancies, Nagoya, Aug. 24, 2013.
 64. 藤木文博、林兪宏、勝原晶子、岡芳弘、坪井昭博、青山奈央、谷井里江、中島博子、森本創世子、保仙直毅、西田純幸、尾路祐介、熊ノ郷淳、杉山 治夫: HLA class II拘束性 WT1 由来ヘルパーペプチド特異的 TCR を導入された CD4⁺ T 細胞はヘルパー活性と細胞傷害活性を有する, the 5th Society of Immunotherapy for Hematological Malignancies, Nagoya, Aug. 24, 2013.
 65. Hosen N, Maeda T, Fukushima K, Morimoto S, Nakata J, Nakae Y, Nishida S, Tsuboi A, Kondo T, Kadowaki N, Hino M, Oji Y, Oka Y, Kumanogoh A, Kanakura Y, Sugiyama H: Clinical trial of WT1 peptide vaccination post allo HSCT in patients with high risk for relapse, the 5th Society of Immunotherapy for Hematological Malignancies, Nagoya, Aug. 24, 2013.
 66. Kobayashi S, Ueda Y, Kurokawa M, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kihara R, Emi N, Motoji T, Sasaki K, Usuki K, Ogawa H, Sakura T, Ohyashiki K, Ogawa K, Imai K, Miyazaki Y, Morita Y, Matsuda A, Toyama K, Kakumoto K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H: WT-1 expression level in BM is the great prognostic marker with Revised IPSS, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Hokkaido, Oct. 11, 2013.
 67. Kondo A, Tamura H, Inokuchi K, Ogata K, Kakumoto K, Matsuda A, Tohyama K, Ueda Y, Kurokawa M, Takeuchi J, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Miyazaki Y, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F: Prognostic impact of the IPSS-R and CD7 expression on myeloblasts in Japanese patients with MDS, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Hokkaido, Oct. 11, 2013.
 68. Hashii Y, Watanabe A, Tsuboi A, Oji Y, Hosen N, Miyamura T, Oka Y, Ozono K, Sugiyama H: Clinical study of WT1 peptide vaccination for pediatric leukemia after stem cell transplantation, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Hokkaido, Oct. 13, 2013.
 69. 松村 晃秀: 近畿中央胸部疾患センター肺癌完全切除例に対する医師主導治験第 I 相部の進捗状況、第 17 回 WT 1 ペプチド癌免疫療法研究会、大阪、2014 年 2 月 1 日

70. Haruo Sugiyama, Akihiro Tsuboi, Yusuke Oji, Naoki Hosen, Keiko Hashii, Yoshihiro Oka: WT1 Peptide Vaccine for AML, CML and MDS, The 5th JSH International Symposium 2014 in HAMAMATSU, 静岡, 2014年5月24日(国際学会)
71. Nakajima H, Oji Y, Murakami Y, Morii E, Akao T, Odajima S, Tatsumi N, Fukuda M, Machitani T, Iwai M, Hojo N, Oka Y, Sugiyama H: Induction of anti-tumor CTL responses targeting eukaryotic elongation factor eEF2 in vivo, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Kanagawa, Sep. 25, 2014.
72. Tsuboi A, Hashimoto N, Kagawa N, Izumoto S, Oka Y, Oji Y, Hosen N, Nishida S, Morimoto S, Yoshimine T, Sugiyama H: WT1 peptide-based immunotherapy combined with Temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Kanagawa, Sep. 25, 2014.
73. Koido S, Homma S, Okamoto M, Ishida T, Shimodaira S, Kan S, Ito M, Sugiyama H, Ohkusa T, Tajiri H: Treatment with dendritic cells pulsed with multiple WT1-specific MHC class I / II -epitopes for advanced pancreatic cancer, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Kanagawa, Sep. 25, 2014.
74. 辰巳直也、北條望、森口奈保子、保仙直毅、杉山治夫、尾路祐介: WT1 を標的とする microRNA-125a 欠損マウスは骨髄増殖性疾患を発症する, 第 19 回造血器腫瘍研究会, 佐賀, 2015年1月24日.
75. 坪井 昭博、新谷 康、舟木 壮一郎、奥村 明之進、松村 晃秀、東山 聖彦、杉山 治夫: 肺癌完全切除例に対する WT 1 ペプチドワクチン (WT 4869) 医師主導治験 (第 I 相)、第 18 回 WT 1 ペプチド癌免疫療法研究会、大阪、2015年3月28日
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発

研究分担者 奥村 明之進 大阪大学 教授

研究要旨：癌を取り巻く間質や細胞は、腫瘍の微小環境に寄与し、腫瘍の進展に深く影響している。我々は、癌細胞とその微小環境との関わりを標的とした癌治療の開発を目的とした研究を進めてきた。中でも癌周囲の炎症に注目し、間質細胞が産生する炎症性サイトカインが肺癌腫瘍悪性度におよぼす影響を解析した。癌ワクチン療法による免疫活性化と炎症の惹起の関連を検討していく上で、癌微小環境の変化を解析する研究は重要性をますます考えられる。

A. 研究目的

上皮間葉移行 EMT シグナルを制御することで肺癌を dormant な状態に維持することができれば、外科治療や放射線治療といった局所制御、全身治療である抗癌剤に加える有用な癌治療法になると考えられる。本研究の目的は、癌微小環境を調節する EMT の関連シグナル分子を明らかにし、癌細胞の EMT を制御することであり、新たな癌治療の開発につながるかと考えている。とくに癌周囲の炎症性サイトカインを注意とした微小環境の変化が癌悪性に関連していると考えられる。

B. 研究方法

肺癌周囲の間質 tumor stroma を形成する微小環境に注目し、癌細胞と周囲の間質細胞や細胞外基質のクロストークを解析する。中でも、癌細胞の EMT 誘導・癌幹細胞様形質転換における線維芽細胞(Cancer associated fibroblast: CAF)と炎症細胞(Tumor associated macrophage: TAM や Lymphocyte)の役割を明らかにし、そのシグナル伝達経路を制御することで癌細胞の悪性化を抑制できるか検討する。

（倫理面への配慮）術前に Informed Consent を得られた症例の肺癌切除標本から肺癌細胞、間質細胞を採取し、実験材料を得る。間質細胞を不死化して研究に用いることを院内で承認されており（当院臨床研究委員会へ「呼吸器外科手術で得られた新鮮切除標本を用いた不死化細胞株樹立」）、実際に蓄積しつつある。さらに市販の肺由来正常線維芽細胞を購入し、実験に用いた。

C. 研究結果

①肺癌細胞は、肺癌関連線維芽細胞株 CAF や肺由来正常線維芽細胞との共培養によって、上皮様形態から Spindle な細胞に変化し、

E-cadherin などの上皮系マーカーは減少し N-cadherin や Vimentin などの間葉系マーカーが上昇した。浸潤・転移能は上昇し、さらに抗癌剤や分子標的薬への耐性を獲得した。また足場非依存的培養により、sphere 形成能が高くなっていることがわかった。以上より、線維芽細胞から分泌された液性因子によって癌細胞で EMT が誘導されることが明らかになった。

②手術標本から腫瘍周囲の癌関連線維芽細胞 CAF を初代培養し、癌細胞株と共培養したところ、①と同様に EMT が誘導された。この現象は、同時期に初代培養で得られた正常肺線維芽細胞 NF の共培養よりも EMT 誘導が迅速であり、CAF から分泌される炎症性マーカーの方が、NF に比して EMT 誘導効果が強いことが示された。

③癌細胞との共培養によって肺線維芽細胞は活性化し、IL-6、TGF- β の遺伝子発現を促進し、実際に培養上清への産生を高めた（RT-PCR、ELISA にて証明）。これらのシグナルを、各阻害剤によって抑制することで、線維芽細胞の活性化を抑制、さらに癌細胞における EMT、癌幹細胞形成獲得を部分的に抑制した。動物共移植モデルでは、肺線維芽細胞の存在により、腫瘍増大速度の上昇、血管新生促進、抗癌剤耐性化、幹細胞マーカー高発現を認め、これらは IL-6、TGF- β シグナル阻害によって抑制された。また、実際の臨床検体を用いた検討では、放射線化学療法後に肺切除を施行した症例では、残存腫瘍内で線維芽細胞が増生し、IL-6 発現が増加している症例の予後が不良であった。また、このような症例における腫瘍内の EMT マーカーや癌幹細胞マーカーの上昇が認められた。若年者肺癌で予後解析を行ったところ、集学的治療に抵抗性がある症例が存在し、切除標本を精査したところ

炎症マーカーが高く、同様に EMT マーカーや癌幹細胞マーカーの上昇が認められた。

④活性化した肺癌関連線維芽細胞の増殖や活性を抑制するために、抗線維化剤ピルフェニドンや血糖降下剤ピオグリタゾン、心不全治療薬カルペリチドによる効果を、細胞レベル、動物モデルで検討した。いずれの薬剤も線維芽細胞の活性化を抑制する経路を通して、抗炎症効果をもち、また EMT マーカーや癌幹細胞マーカーの上昇を抑制することが示された。抗炎症効果をもつ薬剤が抗癌作用を持つことが判明した。

D. 考察

EMT が癌進展や癌幹細胞形質獲得、治療抵抗性に関与していることを示してきたが、最近では EMT が免疫寛容に関係するといった報告がある。我々の研究結果をふまえると、癌周囲微小環境の変化で、癌で EMT が誘発され、周囲の炎症を増悪、また免疫寛容を起こし得る可能性がある。WT1 ペプチドなどの癌ワクチンによっても、癌進展を促進する炎症が惹起される可能性があり、ワクチンで誘発される抗癌作用における炎症の役割を明らかにする必要がある。免疫によって惹起される炎症が、EMT や癌幹細胞形成獲得に関与する可能性もあり、この EMT メカニズムを追求・制御することで、免疫寛容だけでなく炎症を抑制することで癌ワクチンの効果を高めることが期待できる。

E. 結論

癌細胞の EMT を制御することで、癌免疫の効果を高める可能性があり、免疫療法を含む集学的治療を補助する新たな癌治療の開発につながる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Susaki Y, Inoue M, Minami M, Sawabata N, Shintani Y, Nakagiri T, Funaki S, Aozasa K, Okumura M, and Morii E. Inhibitory effect of PPAR γ on NR0B1 in tumorigenesis of lung adenocarcinoma. *International Journal of Oncology* 2012, in press.

2. Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T,

Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Morii E, Okumura M.

Pulmonary fibroblasts induce epithelial mesenchymal transition and stemness in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* in press

3. Shintani Y, Funakoshi Y, Inoue M, Takeuchi Y, Okumura M, Maeda H, Ohta M. Pathological status of mediastinal lymph nodes after preoperative concurrent chemoradiotherapy determines prognosis in patients with non-small cell Lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 8:530-5, 2012.

4. Shintani Y, Ikeda N, Matsumoto T, Kadota Y, Okumura M, Ohno Y, Ohta M. Nutritional status of patients undergoing chemoradiotherapy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 20(2):172-6, 2012.

5. Inoue M, Hiyama K, Nakabayashi K, Morii E, Minami M, Sawabata N, Shintani Y, Nakagiri T, Susaki Y, Maeda J, Higashiyama M, Okami J, Yoshida Y, Ding J, Otomo Y, Okumura M. An accurate and rapid detection of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients based on one-step nucleic acid amplification assay. *Lung Cancer* 78:212-218, 2012

6. Funaki S, Sawabata N, Abulaiti A, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Okumura M. Significance of tumour vessel invasion in determining the morphology of isolated tumour cells in the pulmonary vein in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012

7. Shintani Y, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Kadota Y, Okumura M., Experience with thoroscopic resection for mediastinal mature teratoma: a retrospective analysis of 15 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 16:441-444, 2013

8. Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Morii E, Okumura M. Pulmonary fibroblasts induce epithelial mesenchymal transition and some characteristics of stem cells in non-small

cell lung cancer., *Ann Thorac Surg.*, 96:425-433,2013

9. Funaki.S, Sawabata N, Abulaiti A, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Okumura M., Significance of tumour vessel invasion in determining the morphology of isolated tumour cells in the pulmonary vein in non-small-cell lung cancer., *Eur J Cardiothorac Surg*,43:1126-1130,2013

10.Sawabata N,Kanzaki R, Sakamoto T, Kusumoto H, Kimura T, Nojiri T, Kawamura T, Susaki Y, Funaki S, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Okumura M. "Clinical predictor of pre- or minimally invasive pulmonary adenocarcinoma: possibility of sub-classification of clinical T1a." *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45(2)(256-61).

11. Inoue M, Okumura M, Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Tada H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Kobayashi H, Yokoi K.

Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: The Japanese Lung Cancer Registry Study 2004. *Lung Cancer* 82(2): 246-251, 2014.

12. Nakagiri T,Sawabata N, Morii E, Inoue M, Shintani Y, Funaki S, Okumura M. Evaluation of the new IASLC/ATS/ERS proposed classification of adenocarcinoma based on lepidic pattern in patients with pathological stage IA pulmonary adenocarcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62(11) (671-7).

2. 学会発表

1. 須崎剛行 他。Stage IA 肺腺癌における DAX-1、PPAR γ 発現と予後の関係。日本呼吸器外科学会総会 2012 年 5 月、秋田市。

2. Okumura M, Segmentectomy for non-small cell lung cancer, *European Society of Thoracic Surgeons* (31), Essen, 2012/6/10-6/13

3. Shintani Y, Fibroblasts induce epithelial-mesenchymal-transition and stemness in non-small-cell lung cancer, *The 8th International Symposium on*

Cancer Research and Therapy, Tokyo, 2012/11/9-11/10

4. S.Funaki, The validity of re-resection for the solitary lung recurrence after complete resection in non-small cell lung cancer, *Asis Pacific Lung Cancer Conference* (5), Fukuoka, 2012/11/25-11/28

5. Nojiri T, Effects of low-dose human atrial natriuretic peptide for preventing cancer recurrence or metastasis in lung cancer, *Asis Pacific Lung Cancer Conference* (5), Fukuoka, 2012/11/27-28

6. Okumura M, Discussion on lung cancer – multi focal adenocarcinoma, *European Society for Thoracic Surgeons (ESTS) Postgraduate course*, Birmingham, 2013/5/26

7. Okumura M, Current status and outcome of surgical treatment for lung cancer and thymic epithelial tumors in Japan, *日露医学交流国際シンポジウム*, Osaka, 2013/10/31-2013/11/1

8. Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Morii E, Okumura M., Pulmonary fibroblasts increase EMT signaling and decrease sensitivity to chemotherapy in non-small cell lung cancer cells via TGF-beta and IL-6 signaling, *The 15th World Conference on Lung Cancer*, Sydney, 2013/10/27-2013/10/31

9. Funaki.S, Sawabata, A. Abulaiti, T.Kawamura, T. Nakagiri, Y. Shintani, M. Inoue, M. Minami, M. Okumura, In the new adenocarcinoma classification, histo-pathological finding-invasion reflects the presence of isolated tumor cells, *27th European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, Vienna, 2013/10/5-2013/10/9

10. 新谷康, 木村亨, Abulimiti Abulaiti, 中桐伴行, 井上匡美, 澤端章好, 南正人, 奥村明之進, 癌幹細胞の微小環境 (niche) を標的とした肺癌治療の開発, *第 113 回日本外科学会総会*, 福岡, 2013/4/11-2013/4/13

11. Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T,

Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Morii E, Okumura M. IL-6 enhances EMT signaling and decreases sensitivity to chemotherapy in non-small cell lung cancer cells, 第 72 回日本癌学会, 横浜, 2013/10/3-2013/10/5

12. 新谷康、井上匡美、木村亨、川村知裕、中桐伴行、澤端章好、南正人、奥村明之進。外科切除標本を用いた個別化治療実現のための予後・治療効果予測因子の解析と展望。第 114 回日本外科学会総会 2014/4/4

13. 新谷康。癌微小環境を標的とした肺癌治療の開発。第 31 回日本呼吸器外科総会 2014/5/15

14. 野尻崇、細田洋司、徳留健、三浦浩一、木村亨、井上匡美、新谷康、南正人、澤端章好、竹内幸康、前田元、宮里幹也、望月直樹、奥村明之進、寒川賢治。心房性ナトリウム利尿ペプチドの血管保護作用による癌転移予防効果－機序解明に向けて－第 52 回日本癌治療学会学術集会 2014/8/29

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（総合）分担研究報告書

非小細胞肺癌術後補助療法に関する研究

研究分担者 坪井 正博

独立行政法人国立がん研究センター東病院・呼吸器外科 科長

研究要旨 WT1ペプチドワクチンを用いた免疫療法の非小細胞肺癌術後補助療法としての適応を考える視点から、早期肺がんの予後因および70歳以上の高齢者肺がんの術後補助化学療法の現状をretrospectiveに検討した。臓側胸膜浸潤の程度ではなく、臓側胸膜浸潤の存在そのものが非小細胞肺癌術後の予後不良因子であった。3cm以下のN0、N1症例では臓側胸膜浸潤の有無によって病期のup-stageを検討する必要がある。この結果から、IA期NSCLC胸膜浸潤陽性例は術後補助療法の対象候補となり得ると考えられた。血管およびリンパ管を含む脈管侵襲に関する予後の検討では、臓側胸膜浸潤と同様にIA期でも脈管侵襲を認める症例はIB期同等に再発しやすいことが示された。脈管侵襲陽性のIA期症例はIB期と同等の術後補助療法の検討が必要であると考えられた。70歳以上のI期高齢者肺がんの術後補助化学療法の検討では、高齢者のコンプライアンスは有意に低く。当該病期の予後を考慮すれば、標準的治療レジメンであるテガフル・ウラシル配合剤よりも毒性の面からペプチドワクチンなどによる免疫療法の介入、確立が期待される。

A. 研究目的

①胸膜浸潤PL1・PL2すなわち臓側胸膜浸潤(VPI)の程度と術後無再発生存期間との関連をretrospectiveに検討しVPIが術後再発、生存に及ぼす影響を解析する。

②Hematoxylin-Eosin染色(HE)およびElastica-Van-Gieson染色(EvG)、D2-40免疫染色(D2-40)を加えて脈管浸潤を判定し、3cm以下のI期症例における予後因子として血管BVI(blood vessel invasion)およびリンパ管LVI(lymphatic vessel invasion)を含む脈管浸潤(Intratatumoral vessel invasion(IVI))が有用であるか検討する。

③高齢者の手術が増えている一方で、この集団に対する術後補助療法の報告は少ない。本研究では、70歳以上の高齢者I期非小細胞肺癌における術後補助化学療法の状況をretrospectiveに解析、検討する。

B. 研究方法

①②TNM分類で3cm以下の肺癌においてT因子をT1からT2aへと上げる因子となった

胸膜浸潤(pl)と静脈浸潤(v)、リンパ管浸潤(ly)を比較検討した。年齢、性別、pl、v、lyに対し無再発生存期間の単変量解析および多変量解析を行った。脈管浸潤の検討に関しては腫瘍最大断面をなす全パラフィンブロックから今回の研究のために新たにHematoxylin Eosin(HE)染色、elastica von Gieson(EvG)染色、抗podoplanin抗体(クローンD2-40)による免疫染色を作成した。

③肺葉切除以上の根治切除を施行し病理学的に完全切除が確認されたT1bN0、T2aN0のI期非小細胞肺癌例を対象に術後化学療法施行群と非施行群を比較して、その予後、治療状況について検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは施設のIRB及び医療機関の長の承認を得た上で、実施した。

なお、本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って本試験を実施した。

C. 研究結果

①術後5年全生存率(OS)はp10の79.0%に対しp11は65.8%, p12 48.1%とp10に対しp11, p12が有意に予後不良であったが(各々 $p=0.001$, $p=0.021$), p11とp12の間には有意差はなかった($p=0.844$)。これをリンパ節転移の程度別に検討するとN0, N1例においてはp11, p12はp10と比較し予後不良であったがp11とp12間にはいずれの層でも有意な差は見られず, N2例ではp0, p1, p2間のいずれにも有意な差は認めなかった。以上からp11とp12をひとまとめにVPI(+), p10をVPI(-)としてN0, N1例において腫瘍径別に検討すると腫瘍径3cm以下ではVPI(+), VPI(-)と比較し有意に予後不良であるが, 腫瘍径3cmを超える群では有意な差は認めなかった

②単変量解析ではPL, BVI, LVIのいずれにおいても有意差を認めた(PL ($p<0.0001$), BVI ($p<0.0001$), LVI ($p=0.0001$))。多変量解析でいずれも独立して再発に関与する因子であることがわかる。さらにHRを見るとPLで2.799, BVIで5.669, LVIで2.335であった。5年無再発生存率はPL(-)94.5%, PL(+)74.6%, BVI(-)96.2%, BVI(+)62.2%, LVI(-)94.6%, LVI(+)79.7%であった。5年無再発生存率はIA(IVI: -)97.9%, IA(IVI: +)79.7%, IB(IVI: -)89.9%, IB(IVI: +)67.7%であった

③術後5年全生存割合(OS)は、術後補助化学療法なし群の66.8%に対し、化学療法あり群は61.0%で、統計学的に有意差は認めなかった($p=0.619$)。術後5年無再発生存割合(DFS)は、化学療法なし群55.8%に対し、化学療法あり群は52.4%で、統計学的に有意差は認めなかった($p=0.696$)。テガフル・ウラシル配合剤(UFT)による術後化学療法実施率は26例(17%)であった。化学療法施行例のうち、1年以上の内服期間が得られた症例は、12例(治療例の46%)であり、食欲不振、体重減少を機に中止されていた。

D. 考察

①VPIの程度ではなく、VPIの存在そのもの

が腫瘍径3cm以下かつn0-1 NSCLC症例の術後再発における予後不良因子である。これらの症例群では、VPIを認めた場合は肺癌取扱い規約第7版と同様に、次のp-stageへのup-stageを考慮すべきである。

胸膜浸潤は、病理病期IA期でも高再発予後因子であり、3cm以下の腫瘍径であっても胸膜浸潤陽性I期の非小細胞肺癌には術後補助療法の検討が必要である。

②臓側胸膜浸潤と同等に、IVIも再発率を上昇させる重要な因子であり、HE染色のみでは不十分であり特殊染色や免疫染色を加えることでより客観性が増すものと考えられる。特に、血管浸潤は再発寄与因子で、臓側胸膜浸潤よりも強く再発に関与する。IA期でもIVIを認める症例はIB期同等に再発しやすく、今後IVI(+), IVI(-)のIA期症例はIB期同等の術後化学療法の検討が必要である

E. 結論

臓側胸膜浸潤の存在そのものが非小細胞肺癌術後の予後不良因子であり、IA期NSCLC胸膜浸潤陽性例は術後補助療法の対象候補となり得ると考えられた。血管およびリンパ管を含む脈管侵襲に関する予後の検討では、臓側胸膜浸潤と同様にIA期でも脈管侵襲を認める症例はIB期同等に再発しやすいことが示され、脈管侵襲陽性のIA期症例はIB期と同等の術後補助療法の検討が必要であると考えられた。また、70歳以上のI期高齢者肺がんの術後補助化学療法の検討では、高齢者のコンプライアンスは有意に低く。当該病期の予後を考慮すれば、標準的治療レジメンであるテガフル・ウラシル配合剤よりも毒性の面からペプチドワクチンなどによる免疫療法の介入、確立が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Adachi H, Tsuboi M, Nishii T, Yamamoto T, Nagashima T, Ando K, Ishikawa Y, Woo T, Watanabe K, Kumakiri Y, Maehara T, Morohoshi T, Nakayama H, Masuda M. Influence of

visceral pleural invasion on survival in completely resected non-small-cell lung cancer.

Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Jan 5. pii: ezu515. [Epub ahead of print]

② Hamanaka R, Yokose T, Sakuma Y, Tsuboi M, Ito H, Nakayama H, Yamada K, Masuda R, Iwazaki M. Prognostic impact of vascular invasion and standardization of its evaluation in stage I non-small cell lung cancer. Diagn Pathol. 2015 Apr 2;10(1):17.doi:10.1186/s13000-015-0249-5

③本研究に関する論文は、作成中である。

2. 学会発表

①2013年4月の ASCVTS2013: Annual meeting of Asian Society of Cardio-Vascular Thoracic Surgery、ならびに日本呼吸器外科学会総会（名古屋）で発表した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記すべき事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（総合）分担研究報告書

肺腺癌における包括的悪性度評価：画像・病理・幹細胞の研究

研究分担者 池田 徳彦 東京医科大学 主任教授

研究要旨

TNM 分類は肺癌の予後の指標として汎用されているが、症例個々の予後を推定するには至らない。腺癌の悪性度を評価する因子は複数報告されており、CT 画像、病理所見、分子生物学的解析などがある。当院で完全切除された腺癌症例を対象として、これらの解析を行った。CT 所見（肺野条件）における腫瘍径および充実部径は組織学的な浸潤部位の大きさと有意に相関した。また縦隔条件での腫瘍径は予後と有意に相関し、組織学的腫瘍径よりも悪性度評価に有用であった。また腫瘍部の組織学的な血管浸潤は予後不良因子であり、T 因子別においても同様の傾向が見られた。幹細胞マーカーを用いた検討では腺癌の亜型分類と発現率に差を認めるとともに、腫瘍径、リンパ節転移、ALDH1A1 の低発現が予後不良因子であった。現行の TNM 分類とともにこれらの因子を考慮することにより、個別化治療の一助になると考える。

A. 研究目的

腺癌は肺癌のうち最も多い組織型であり、今後も増加傾向が予想される。病期分類は予後推測や治療法の選択に有用であるが、早期と診断されても再発、転移を来し予後不良な経過を辿るものも存在する。症例個々の悪性度を評価する因子の解明が望まれる。今回、腺癌の切除例の術前 CT 画像、病理診断、幹細胞マーカーを解析し、予後因子として適するか否かを明らかにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

CT 画像に関する研究は 2005～2007 年に、当院で完全切除された肺腺癌 277 例を研究対象とし、術前の CT 画像と病理所見の関係を評価した。CT における肺野条件での腫瘍径、充実部径、縦隔条件での腫瘍径を評価項目とした。病理所見に関する研究は 1999～2007 年に、当院で完全切除された病理病期 I 期 非小細胞肺癌 694 例を対象とした。腫瘍における血管浸潤の評価に関しては、Elastica van Gieson (EvG) 染色を用いて行った。その他各臨床病理学的因子（年齢、性別、喫煙歴の有無、腫瘍径リンパ管侵襲の有無、組

織型、術側、術式など）について、生存、再発を event として統計学的に解析を行った。

幹細胞マーカーの研究は 1999～2002 年に切除された腺癌標本 103 例を用いて AL1A1、AK1A1、AK1C3 の免疫組織染色を行った。病理所見は IASLC/ATS/ERS 分類に基づき predominant subtype に分類した。上記のがん幹細胞マーカー蛋白発現、IASLC/ATS/ERS 分類と臨床病理学的因子との関連について解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は後ろ向きの研究であり、研究対象に何ら侵襲や負担をかけるものではない。包括同意の範疇にあると考える。

C. 研究結果

CT 所見（肺野条件）における腫瘍径および充実部径は組織学的な浸潤部位の大きさと有意に相関した。また肺野条件での充実部径と縦隔条件での腫瘍径は無病生存や全生存期間と有意に相関したが、多変量解析の中では縦隔条件での腫瘍径のみが悪性度評価因子として有用であった。

病理学的な病理病期 I 期非小細胞肺癌にお

ける組織学的血管浸潤陽性例は 29.0%であった。全症例の 5 年生存率 (5 生率) は血管浸潤陽性、陰性で 90.5%、66.0%であった ($p < 0.010$)。病理病期別に予後因子の検討を行ったところ、多変量解析の結果から、IA 期においては高齢、腫瘍径 2cm 超、非腺癌とともに血管浸潤陽性 ($HR = 2.59$, $p = < 0.001$) が有意に予後不良であった。同様に解析を行うと、IB 期においては男性、リンパ管侵襲、血管浸潤陽性 ($HR = 2.35$, $p < 0.010$) が有意に予後不良であった。さらに T 因子と血管浸潤の有無で予後解析を行うと、陽性の T1a、T1b、T2a 症例 (5 生率: 94.5%, 82.7%, 90.9%) はそれぞれ陰性例 (5 生率: 87.5%, 65.9%, 61.8%) より有意に予後不良 ($p < 0.001$) であった。

一方、幹細胞マーカーに関する研究では 103 症例において AL1A1 陽性は 66%、AK1C1 陽性は 63%、AK1C3 陽性は 86%であった。AL1A1 発現は組織型 Solid pattern に対して Papillary pattern で高値であり、AK1C1 発現は papillary pattern に対して Solid pattern、AIS/MIA で高値であった。AL1A1 発現は腫瘍径、リンパ節転移の有無と並び予後に強い影響を及ぼすことが示された。

D. 考察

CT 画像、腫瘍の病理学的血管浸潤、幹細胞マーカーは TNM 分類には反映されていないが、生物学的悪性度を規定する因子である。これらの因子は客観的評価が可能であり、症例個々の正確な予後の推定には重要であり、治療戦略決定の情報となり得ることが示唆された。

E. 結論

腺癌における CT 所見、組織学的血管浸潤、幹細胞マーカーは TNM 分類とともに腫瘍の悪性度評価や治療方針決定に有用である。これらを個別化治療に応用可能かを検討することが今後の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Tsutsui H, Ohira T,

Ikeda N. Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*.72(3): 355-359:2011.

- 2) Imamura F, Nishio M, Noro R, Tsuboi M, Ikeda N, Inoue A, Ohsaki Y, Kimura Y, Nishino K, Uchida J, Horai T. Randomized Phase II Study of Two Schedules of Carboplatin and Gemcitabine for Stage IIIB and IV Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (JACCRO LC-01 Study). *Chemotherapy* .57(4): 357-362, 2011
- 3) Nomura M, Fukuda T, Fujii K, Kawamura T, Tojo H, Kihara M, Bando Y, Gazdar AF, Tsuboi M, Oshiro H, Nagao T, Ohira T, Ikeda N, Gotoh N, Kato H, Marko-Varga G, Nishimura T. Preferential expression of potential markers for cancer stem cells in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. An FFPE proteomic study. *J Clin Bioinforma*.1(1): 23, 2011
- 4) Saji H, Tsuboi M, Yoshida K, Kato Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Prognostic Impact of Number of Resected and Involved Lymph Nodes at Complete Resection on Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*.6(11): 1865-1871, 2011
- 5) Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Ohira T, Ikeda N. Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery. *Lung*

- Cancer .74(2): 332-337, 2011
- 6) Ikeda N, Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, Honda H, Furukawa K, Okunaka T, Tsutsui H. New Aspects of Photodynamic Therapy for Central Type Early Stage Lung Cancer. *Lasers in Surgery and Medicine* .43(7): 749-754, 2011
 - 7) Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Tsutsui H, Ohira T, Ikeda N. Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*.72(3): 355-359:2011.
 - 8) Imamura F, Nishio M, Noro R, Tsuboi M, Ikeda N, Inoue A, Ohsaki Y, Kimura Y, Nishino K, Uchida J, Horai T. Randomized Phase II Study of Two Schedules of Carboplatin and Gemcitabine for Stage IIIB and IV Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (JACCRO LC-01 Study). *Chemotherapy* .57(4): 357-362, 2011
 - 9) Nomura M, Fukuda T, Fujii K, Kawamura T, Tojo H, Kihara M, Bando Y, Gazdar AF, Tsuboi M, Oshiro H, Nagao T, Ohira T, Ikeda N, Gotoh N, Kato H, Marko-Varga G, Nishimura T. Preferential expression of potential markers for cancer stem cells in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. An FFPE proteomic study. *J Clin Bioinforma*.1(1): 23, 2011
 - 10) Saji H, Tsuboi M, Yoshida K, Kato Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Prognostic Impact of Number of Resected and Involved Lymph Nodes at Complete Resection on Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*.6(11): 1865-1871, 2011
 - 11) Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Ohira T, Ikeda N. Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery. *Lung Cancer* .74(2): 332-337, 2011
 - 12) Ikeda N, Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, Honda H, Furukawa K, Okunaka T, Tsutsui H. New Aspects of Photodynamic Therapy for Central Type Early Stage Lung Cancer. *Lasers in Surgery and Medicine* .43(7): 749-754, 2011
 - 13) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Impact of visceral pleural invasion on the survival of patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 78(2): 153-160, 2012
 - 14) Shimada Y, Saji H, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Retrospective Analysis of Nodal Spread Patterns According to Tumor Location in Pathological N2 Non-small Cell Lung Cancer. *World J Surg*, 36(12): 2865-2871, 2012"
 - 15) 木村 雅一, 宮島 邦治, 河野 貴文*, 岩屋 啓一*, 加藤 治文, 池田 徳彦. 両側頸部腫脹、縦隔リンパ節腫大

- が発見のきっかけになったミクリツ病の一例. 日本呼吸器外科学会雑誌, 26(1): 41-45, 2012
- 16) 馬場 雅行*, 池田 徳彦, 佐川 元保*, 伊予田 明*, 宝来 威*, 中嶋 隆太郎*, 平田 哲士*, 三宅 真司, 佐藤 雅美*, 斎藤 泰紀*, 渋谷 潔*, 中山 富雄*, 平野 隆*, 近藤 丘*, 楠 洋子*, 多田 弘人*, 古川 欣也, 渡辺 洋一*. 日本臨床細胞学会・日本肺癌学会・日本呼吸器内視鏡学会・3 学会合同委員会報告: 肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告. 日本臨床細胞学会雑誌, 51(1): 13-21, 2012
- 17) 臼田 実男, 石角太一郎, 池田 徳彦. 光線力学的治療の基礎と臨床の現状. 光学, 41 (11) : 556-560, 2012
- 18) Matsubayashi J, Sato E, Nomura M, Kakihana M, Uchida O, Saji H, Park J, Akata S, Ikeda N, Nagao T, Ishida T. A case of paravertebral mediastinal chordoma without bone destruction. Skeletal Radiol, 41(12): 1641-1644, 2012
- 19) 林 博樹, 佐治 久, 筒井 英光, 臼田 実男, 梶原 直央, 大平 達夫, 古川 欣也, 長田 博昭, 池田 徳彦. 進行肺癌に対する気管支ステント留置術後 3 カ月以内死亡症例の検討. 気管支学, 34(2): 109-112, 2012
- 20) Yamaguchi G, Takanashi M, Tanaka M, Fujita K, Ohira T, Kuroda M, Ikeda N. Isolation of miRNAs that target EGFR mRNA in human lung cancer. Biochemical and Biophysical Research Communications, 420(2): 411-416, 2012
- 21) Nishimura T, Kato H, Ikeda N, Kihara M*, Nomura M, Kato Y, Marko-Varga G*. Cancer Phenotype Diagnosis and Drug Efficacy within Japanese Health Care. Int J Proteomics, 2012: 921901, 2012
- 22) Kajiwar N, Kakihana M, Usuda J, Ohira T, Kawate N*, Ikeda N. Extended indications of robotic surgery for posterior mediastinal tumors. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals, 20(3): 308-313, 2012
- 23) 池田 徳彦 . 肺癌に対する標準手術の確立の歴史: 現在との対比. W Waves 日本癌病態治療研究会誌, 18(1): 25-27, 2012
- 24) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwar N, Ohira T, Ikeda N. Pathological Vascular Invasion and Tumor Differentiation Predict Cancer Recurrence in Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer After Complete Surgical Resection. J Thorac Oncol, 7(8): 1263-1270, 2012"
- 25) 池田 徳彦 . 編集後記. 日本内視鏡外科学会雑誌, 17(4): 566, 2012
- 26) Kudo Y, Ichinose S, Kataba H, Usuda J, Kajiwar N, Ohira T, Nakamura N, NagaoT, Ikeda N. An intrapericardial foregut cyst: report of a thoroscopically resected case. Surgery Today, 42(9): 899-902, 2012
- 27) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Nomura M, Usuda J, Kajiwar N, Ohira T, Ikeda N. Do tumors located in the left lower lobe have worse outcome in lymph node-positive non-small cell lung cancer than tumors in other lobes?. European

- Journal of Cardio-Thoracic Surgery , 42(3): 414-419, 2012"
- 28) 臼田 実男, 池田 徳彦. 肺がんを疑う末梢孤立性病変への対応 経気管鏡・経皮生検の現状. 日本外科学会雑誌, 113 (5) : 463-466, 2012
- 29) 筒井 英光 池田 徳彦. 手術の tips and pitfalls : 甲状腺癌気管浸潤例における気管切除—管状切除・端々吻合術—. 日本外科学会雑誌, 113 (5) : 469-471, 2012
- 30) Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H. "Three Dimensional Computed Tomography Lung Modeling is Useful in Simulation and Navigation of Lung Cancer Surgery" *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, **19(1)**: 1-5, 2013
- 31) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. "Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer" *CHEST*, **143(6)**:1626-1634, 2013
- 32) Shimada Y, Saji H, Nomura M, Matsubayashi J, Yoshida K, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. "Cancer stem cell-related marker expression in lung adenocarcinoma and relevance of histologic subtypes based on IASLC/ATS/ERS classification" *Onco Targets and Therapy*, **46**:1597-1604, 2013
- 33) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. "Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer" *Lung Cancer*, **81(2)**:187-193, 2013
- 34) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. "A proposal for Combination of Total Number and Anatomical Location of Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-small Cell Lung Cancer" *CHEST*, **143(6)**:1618-1625, 2013
- 35) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. "Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer" *CHEST*, **143(6)**:1626-1634, 2013
- 36) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, Ikeda N. "Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence" *Oncol Rep*, **29(5)**: 1902-1906, 2013
- 37) Kurata A, Saji H, Ikeda N, Kuroda M. "Intracaval and intracardiac extension of invasive thymoma complicated by superior and inferior vena cava syndrome" *Pathology International*, **63(1)**:56-62, 2013
- 38) Ikeda N, Saji H, Hagiwara M, Ohira T, Usuda J, Kajiwara N. "Recent advances in video-assisted thoracoscopic surgery for

- lung cancer” *Asian J Endosc Surg* , **6(1)**: 9-13, 2013
- 39) Kajiwarra N, Akata S, Hagiwarra M, Yoshida K, Kato Y, Kakihana M, Ohira T, Kawate N*, Ikeda N. High-Speed 3-Dimensional Imaging in Robot-Assisted Thoracic Surgical Procedures. *Ann Thorac Surg*, 97(6): 2182-2184, 2014
- 40) Saji H*, Kato Y, Shimada Y, Kudo Y, Hagiwarra M, Matsubayashi J, Nagao T, Ikeda N. Three-dimensional multidetector computed tomography may aid preoperative planning of the transmanubrial osteomuscular-sparing approach to completely resect superior sulcus tumor. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, in press, 2014
- 41) Kajiwarra N, Barron JP, Kato Y, Kakihana M, Ohira T, Kawate N*, Ikeda N. Cost-Benefit Performance of Robotic Surgery Compared with Video-Assisted Thoracoscopic Surgery under the Japanese National Health Insurance System. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, in press , 2014
- 42) Hagiwarra M, Shimada Y, Kato Y, Nawa K, Makino Y, Furumoto H, Akata S, Kakihana M, Kajiwarra N, Ohira T, Saji H, Ikeda N. High-quality 3-dimensional image simulation for pulmonary lobectomy and segmentectomy: results of preoperative assessment of pulmonary vessels and short-term surgical outcomes in consecutive patients undergoing video-assisted thoracic surgery†. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46(6): e120-6, 2014
- 43) Saji H*, Matsubayashi J, Akata S, Shimada Y, Kato Y, Kudo Y, Nagao T, Park J, Kakihana M, Kajiwarra N, Ohira T, Ikeda N. Correlation between whole tumor size and solid component size on high-resolution computed tomography in the prediction of the degree of pathologic malignancy and the prognostic outcome in primary lung adenocarcinoma. *Acta Radiol*, in press , 2014
- 44) Oikawa T, Ohira T, Otani K, Hagiwarra M, Konaka C*, Ikeda N. Clinical usefulness of gefitinib for non-small-cell lung cancer with a double epidermal growth factor receptor mutation. *Molecular and Clinical Oncology*, in press, 2014
- 45) Maehara S, Usuda J*, Ishizumi T*, Ichinose S, Ohtani K, Inoue T*, Imai K, Furumoto H, Kudo Y, Kajiwarra N, Ohira T, Ikeda N. Combination effect of photodynamic therapy using NPe6 with pemetrexed for human malignant pleural mesothelioma cells. *Int J Oncol*, in press;, 2014
2. 学会発表
- 1) Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwarra N, Uchida O, Nomura M, Tsutsui H, Ohira T, Ikeda N. Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*.72(3): 355-359:2011.
- 2) 2)Imamura F, Nishio M, Noro R, Tsuboi M, Ikeda N, Inoue A, Ohsaki Y, Kimura Y, Nishino K, Uchida J, Horai T. Randomized Phase II Study of Two Schedules of Carboplatin and Gemcitabine for Stage

- IIIB and IV Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (JACCRO LC-01 Study). *Chemotherapy* .57(4): 357-362, 2011
- 3) 3)Nomura M, Fukuda T, Fujii K, Kawamura T, Tojo H, Kihara M, Bando Y, Gazdar AF, Tsuboi M, Oshiro H, Nagao T, Ohira T, Ikeda N, Gotoh N, Kato H, Marko-Varga G, Nishimura T. Preferential expression of potential markers for cancer stem cells in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. An FFPE proteomic study. *J Clin Bioinforma.* 1(1): 23, 2011
- 4) 4)Saji H, Tsuboi M, Yoshida K, Kato Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Prognostic Impact of Number of Resected and Involved Lymph Nodes at Complete Resection on Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 6(11): 1865-1871, 2011
- 5) 5)Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Ohira T, Ikeda N. Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery. *Lung Cancer* .74(2): 332-337, 2011
- 6) 6)Ikeda N, Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, Honda H, Furukawa K, Okunaka T, Tsutsui H. New Aspects of Photodynamic Therapy for Central Type Early Stage Lung Cancer. *Lasers in Surgery and Medicine* .43(7): 749-754, 2011
- 7) 非小細胞肺癌における原発巣部位と予後の関係～左下葉は予後不良因子か？、第 28 回日本呼吸器外科学会総会 (2011.5.12) 別府
- 8) 肺がん新 TNM 分類 (UICC ver.7) の N 因子・リンパ節マップにおける問題点と方向性：解剖学的位置 vs 転移個数、第 111 回日本外科学会定期学術集会 (紙上開催)
- 9) TMN 分類第 7 版における非小細胞肺癌の胸部浸潤と予後の検討、第 111 回日本外科学会定期学術集会 (紙上開催)
- 10) 小型末梢肺癌に対する新たな低侵襲治療法の開発、第 111 回日本外科学会定期学術集会 (紙上開催)
- 11) 原発性肺癌全摘術後における長期的な予後の評価、第 111 回日本外科学会定期学術集会 (紙上開催)
- 12) 肺癌診療 2011：低侵襲と個別化、第 117 回日本結核病学会東海地方学会・第 99 回日本呼吸器学会東海地方学会 (2011.6.26) 名古屋
- 13) TNM 分類第 7 版における胸膜浸潤と予後の検討、第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会 (2011.10.11) 名古屋
- 14) pT1b (T1>2cm)N0M0 非小細胞肺癌完全切除術における予後因子と再発予測因子の検討、第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会 (2011.10.11) 名古屋
- 15) アンチエイジング遺伝子 Klotho 発現と神経内分泌肺癌の予後との関係、第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会 (2011.10.12) 名古屋
- 16) 未治療進行小細胞肺癌に対する CBDCA/S-1 と CBDCA/PAC との第 III 相試験 (WJTOG3605)、第 49 回日本癌治

- 療学会学術集会 (2011.10.27) 名古屋
- 17) 呼吸器外科領域のロボット手術、第 103 回 ACCP 日本部会定期学術教育講演会 (2011.10.29) 大阪
- 18) 神経内分泌肺癌における Kotho 発現と予後との関係、第 52 回日本肺癌学会総会 (2011.11.3) 大阪
- 19) 肺癌手術症例における術前縦隔 N 因子診断の成績、第 52 回日本肺癌学会総会 (2011.11.3) 大阪
- 20) 下葉原発非小細胞肺癌における上縦隔リンパ節郭清省略についての検討、第 52 回日本肺癌学会総会 (2011.11.3) 大阪
- 21) 非小細胞肺癌の術後再発時期における再発因子の検討、第 52 回日本肺癌学会総会 (2011.11.4) 大阪
- 22) I、II 期非小細胞肺癌に対する外科療法、第 52 回日本肺癌学会総会 (2011.11.4) 大阪
- 23) Ishizumi T, Honda H, Usuda J, Hagiwara M, Kajiwara N, Ikeda N, Ohira T. Preoperative Predictors of Mediastinal Lymphnode Metastasis in Patients with Clinical N0 Lung Cancer. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 24) Saji H, Iwasaki K, Ikeda N, Kato Y. An Elderly Case of Severe Carinal Stenosis Due to Advanced Lung Cancer Treated by Double Spiral Z Stents Shaped Rammda. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 25) Kudo Y, Honda H, Saji H, Usuda J, Imai K, Kakihana M, Kajiwara N, Ikeda N, Ishizumi T, Ohira T. Photodynamic Therapy Using NPe6 for Bronchogenic Carcinomas in Central Airways. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 26) Iwasaki K, Honda H, Saji H, Usuda J, Ikeda N, Ohira T, Omori T, Hamanaka W. Usefulness of EBUS-TBNA for Mediastinal and Intrapulmonary Tumors. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 27) Omori T, Honda H, Saji H, Usuda J, Iwasaki K, Ikeda N, Ohira T. A Case of Pulmonary Aspergillosis Diagnosed by New Virtual Bronchoscopic Navigation System and Guide Sheath. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 28) Ohira T, Honda H, Usuda J, Iwasaki K, Yoshida K, Nomura M, Kakihana M, , Kajiwara N, Ikeda N, Ishizumi T, Kato Y. Importance of Bronchial Endoscope for Lung Cancer Treatment. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 29) Yoshida K, Honda H, Usuda J, Kajiwara N, Ikeda N, Ohira T. Tracheobronchial Mucoepidermoid Carcinoma - a Review of 10 Resected Cases. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012

- 30) Honda H, Saji H, Usuda J, Iwasaki K, Yoshida K, Kajiwara N, Ikeda N, Ohira T, Omori T, Hamanaka W. Diagnostic Outcomes of Peripheral Lung Lesions Using LungPoint, a New Virtual Bronchoscopic Navigation System. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 31) Furukawa K, Oikawa T, Furumoto H, Kobayashi S, Saito M, Saji H, Usuda J, Ikeda N. Usefulness of Interventional Bronchoscopy Combined with Surgery. 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Cleveland, USA, 2012
- 32) Ohira T, Oikawa T, Maeda J, Yoshida K, Kato Y, Ishizumi T, Hagiwara M, Saji H, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Nomura M, Ikeda N. Management of Recurrent Thymic Malignancies. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference and 3rd International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting, Fukuoka, Japan, 2012
- 33) Usuda J, Ishizumi T, Kudo Y, Furumoto H, Honda H, Kakihana M, Saji H, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. The New Interventional Technique by Photodynamic Therapy Using Composite-Type Optical Fiberscope of 1.0 mm in Diameter for Peripheral Parenchymal lesion. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference and 3rd International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting, Fukuoka, Japan, 2012
- 34) Ishizumi T, Usuda J, Fukuda K, Hamanaka W, Hagiwara M, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Validation of Selective Lymph Node Dissection for CN0 Lung Cancer. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference and 3rd International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting, Fukuoka, Japan, 2012
- 35) Kajiwara N, Kakihana M, Usuda J, Ohira T, Ikeda N. Economic Evaluation of Robotic-Assisted Thoracic Surgery Compared with Open Thoracotomy, and VATS. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference and 3rd International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting, Fukuoka, Japan, 2012
- 36) Furumoto H, Shimada Y, Hagiwara M, Kakinaha M, Saji H, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Lobectomy in Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Comparative Study of Thoracoscopic Surgery VS. Thoracotomy in Terms of Perioperative Complication Regarding Invasiveness and Results of Surgery. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference and 3rd International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting, Fukuoka, Japan, 2012
- 37) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Pathological Vascular Invasion and The Histological Grade of Differentiation Predict Recurrence in Resected Stage IA