

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

WT1 抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期非小細胞肺癌完全切除例
に対する WT4869 のペプチド免疫療法の登録適格例に関する研究

研究分担者 松村晃秀 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 副院長

研究要旨

WT1 抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期非小細胞肺癌完全切除例に対する WT4869 のペプチド免疫療法の第 1 相試験 protocol から登録可能性を当院手術例をもとに検討した。腫瘍学的に適格と考えられた 62 例中、15 例に一次同意を得、うち、HLA-typing、腫瘍組織の WT1 発現の適合した 6 例全例から 2 次同意を得た。最終的に 5 例が本試験に参加した。

A. 研究目的

WT1 抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期非小細胞肺癌完全切除例に対する WT4869 のペプチド免疫療法の第 1 相試験（以下 WT1 ペプチド治療）の登録状況から、第 2 相試験の登録完遂可能性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

当院における 2013 年度の肺癌手術症例 222 例のうち、WT1 ペプチド治療の適格性を検討し、試験に登録されなかった症例の要因を検討した。

（倫理面への配慮）

本試験登録予定患者には、厚労省「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、文書による同意を取得済みである。

C. 研究結果

2013 年の 1 年間に当院で原発性肺悪性手術を受けた患者は 222 名であった。試験開胸 3 例、非上皮性腫瘍（MALT リンパ腫）2 例、小細胞肺癌 1 例を除く 216 例中、全摘 11 例、葉切除 176、区域切除 12 例、部分切除 16 例、その他 1 例であった。病理学的進行度が評価可能な術式が行われた症例から、脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB 期、II 期症例は 84 例で、間質性肺炎を合併していたため、部分切除を行った 1 例を除く 83 例（全手術症例の 37.4%）が腫瘍

学的に本治療の適格例と考えられた。本治療開始後の 62 例中 36 例が医学的に不適格例であった。悪性疾患の合併・既往が 10 例と最も多く、以下術後の PS 不良、感染症、その他の合併症であった。医学的事由以外では、遠隔地や高齢で通院に家族の付添が必要など、頻回の通院困難を理由とするものが多かった。26 例に試験参加の提案を行い、15 例から 1 次同意を取得した。1 次登録に至らなかった理由では、evidence の確立されているテガフル内服治療を選択する症例が多かった。1 次同意の得られた 15 例中 HLA typing、WT1 発現の適合した 6 例は全例 2 次同意が得られた。9 例は HLA typing が不適合で、WT1 の発現のない症例はなかった。2 次同意の得られた 6 例中 5 例が WT1 ペプチド治療に参加した。1 例は HLA typing、WT1 発現の検査結果遅延により参加不可能となり、テガフル内服治療を選択した。最終的に肺癌手術例 169 例中 5 例（3.0%）が WT1 ペプチド治療に参加した。

D. 考察

試験参加の提案を行った半数以上に 1 次同意を得られたことは、肺癌術後補助療法として免疫療法に対する期待の大きさを示しているものと考えられた。治療初期の頻回の通院が参加の障害になっている可能性が示唆された。実施体制として、病理検査、HLA typing、WT1 発現などの検査を遅滞

なく行う必要がある。当院での最終参加者数から計算すると、第2相参加者210例の集積のためには7,000例の手術患者数が必要と考えられる。

E. 結論

WT1 ペプチド治験で試験参加の提案を行った26例中15例から1次同意を、さらに6例から2次同意を得、うち5例が最終的に試験に参加した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

松村晃秀：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WT1ペプチド癌免疫療法学会. 2014/02/01、大阪.

(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。)

なし

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（がん対策推進総合研究事業）
（総合）分担研究報告書

肺癌切除標本を用いた肺癌の悪性度に関する免疫組織化学的研究

研究分担者 前田 元 国立病院機構刀根山病院呼吸器外科部長

研究要旨

肺癌の中で特に悪性度が高いとされる多形癌、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌および micropapillary pattern (MPP)を有する腺癌について、免疫組織学的手法を用いて細胞接着分子の発現と悪性度との関連を検討した。組織型によって若干の相違はあるが、通常の腺癌と比較して E-cadherin、 β -catenin の発現が低下しており、vimentin の発現が更新している結果が得られた。上皮間葉転換を示唆する所見と考えられた。

C. 研究結果

A. 研究目的

肺癌は死因の第1位を占める悪性腫瘍であり、その治療においては癌の進行度や悪性度に応じて適切な選択がなされなければならない。E-cadherin を中心とする接着分子は癌の浸潤や転移に関連していると考えられている。肺癌においてこれらの物質が癌の悪性度にどのように関わっているかを明らかにすることは意義深いと考える。

B. 研究方法

2002年から2010年の間に切除された肺癌を対象に、通常のH-E染色に加えて、免疫組織学的方法を用いて、E-cadherin、 β -catenin、vimentin等を染色した。多形癌、大細胞神経内分泌癌(LCNEC)、小細胞癌(SCLC)および micropapillary pattern (MPP)を有する腺癌について、通常の肺癌と比較して接着分子の発現パターンにどのような相違が見られるかを分析するとともに、術後の生存率との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は施設内倫理委員会の承認を受けて実施した。「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守している。

①多形癌においては、肉腫様成分と癌成分での発現を見たところ、E-cadherin と β -catenin は肉腫様成分では発現が見られなかった。癌成分では発現が低下していた。vimentin の発現は癌成分では全例で見られ、TGF- β の発現は癌成分では7例、肉腫様成分では全例に認められた。

②LCNEC においては、腺癌の中で最も予後の悪い solid predominant の低分化腺癌と比較したが、予後は LCNEC の方が有意に不良であった。E-cadherin と β -catenin の発現パターンを見ると、腺癌では linear pattern であるのに対し、LCNEC では disrupted pattern を呈していた。Ki-67 labeling index は LCNEC の方が4倍高値であった。

③pure SCLC が11例、combined SCLC が5例で検討した。接着分子の発現パターンでは、disrupted pattern を呈するものの割合が、E-cadherin では pure で100%、combined の SCLC 部分で40%、NSCLC 部分で20%であった。 β -catenin においても73%、80%、20%と同様な結果であった。Ki-67 labeling index で見ると、E-cadherin、 β -catenin とも pure では combined よりも陽性率が低値であった。

④MPP component を認めないもの(no MPP)は171例(78.4%)、5%未満のもの(focal MPP)は29例(13.3%)、5%以上のもの

の(apparent MPP)は18例(8.3%)であった。生存率曲線を求めると、apparent MPPの群はno MPPやfocal MPPの群と比較して有意に予後不良であった。E-cadherinとvimentinについて、それぞれの群で発現程度を検討したところ、apparent MPP群ではMPP componentの部分とそれ以外の部分においてE-cadherinの発現に差はなかったが、vimentinはMPP component部分でより強く発現していた。さらにリンパ管内に入り込んでいる癌細胞にはvimentinが強く発現していた。

D. 考察

肺癌の中で特に悪性度が高いとされる多形癌、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌およびmicropapillary pattern (MPP)を有する腺癌について、免疫組織学的手法を用いて細胞接着分子の発現と悪性度との関連を検討した。細胞表面に存在するE-cadherinと細胞膜内面に存在する β -cateninは、悪性度の高い腫瘍においては発現が低下しており、癌細胞がリンパ管浸潤や血行性転移を起こしやすい状態になっていることが示唆された。また、悪性度の高い腫瘍部分では間葉系細胞のマーカーであるvimentinが強く発現しており、この部分では上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition)が生じていることが示唆された。

E. 結論

肺癌切除標本を用いた免疫組織学的染色法によって、接着分子の発現パターンと癌の悪性度・予後との間に関連性があることが示された。癌の浸潤・転移には上皮間葉転換のメカニズムが関係していることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N,

Yamaguchi T, Yokota S, Mori M. Lymphatic invasion of micropapillary cancer cells is associated with a poor prognosis of pathological stage IA lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8(3):1107-11.

② Hirano H, Maeda H, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M, Okumura A. Factors related to aggressiveness of some lung carcinoma with peculiar histological characteristics. *JSM Clin Oncol Res* 2014; 2(3):1022-4.

③ Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Nakazawa Y, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M. Association of cigarette smoking with expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinoma. *Med Mol Morphol* 2014; 47(4):196-200.

④ Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Niinaka M, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M. Immunohistochemical analysis of p-stage I large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: analysis of adhesion molecules and proliferative activity. *J Can Biol Res* 2014; 2(1):1034-40.

2. 学会発表

① 林 明男、竹内幸康、大瀬尚子、桃實 徹、小林良司、前田 元、平野博嗣. 非小細胞癌成分を含む肺小細胞癌の検討. 第30回日本呼吸器外科学会総会、2013年5月9-10日、名古屋.

② 平野博嗣、竹内幸康、前田 元、小林良司、林 明男、大瀬尚子、須崎剛行、山口俊彦、森 雅秀、横田総一郎. 肺癌150例の接着分子およびサバイビンの免疫組織学的検討. 第45回分子形態学会総会・学術集会、2013年9月13-14日、福岡.

③ 平野博嗣. Influence of cigarette smoking on the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinoma. 第72回日本癌学会2013年10月3-5日、横浜.

④ 平野博嗣、木村 明、山田 寛、横田総一郎、山口俊彦、森 雅秀、大瀬尚子、林明男、小林良司、須崎剛行、竹内幸康、前

田 元. 低分化成分を含む p-stage IA 期肺腺癌の臨床病理学的検討. 第 67 回国立病院総合医学会、2013 年 11 月 8 日、金沢.

⑤大瀬尚子、前田 元、竹内幸康、林 明男、須崎剛行、小林良司、平野博嗣. 原発性肺腺癌の組織重型に Micropapillary component が存在すると再発率が高くなる. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会、2013 年 10 月 17-19 日、仙台.

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 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

肺がんの集学的治療に関する研究

研究分担者 吉村雅裕 兵庫県立がんセンター 副院長

研究要旨

肺癌・完全切除例といえども、今なお満足のいく治療成績は得られていない。本研究においては、原発性非小細胞肺癌例を対象として予後因子等を検討し、集学的治療により予後の改善を目指す。

A. 研究目的

ALK 遺伝子陽性肺癌（ALK 肺癌）と EGFR 遺伝子変異陽性肺癌（EGFR 肺癌）における CT 所見を比較検討する。

B. 研究方法

対象は、当院で病理学的に診断した ALK 遺伝子陽性及び EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者 239 人（男性 93 人、女性 146 人、平均年齢 63 歳；ALK 肺癌 38 例、EGFR 肺癌 201 例）である。すべての患者が治療前に気管支鏡検査及び造影 CT 検査を受けた。CT 検査は、16 列 CT 装置を用い 1 mm×16 で撮影し 1mm slice で再構成した HRCT 画像を作成した。CT 画像は、原発巣の長径、辺縁の明瞭度、すりガラス影、notch、spiculation、空洞、air-bronchogram、無気肺、CT angiogram sign、胸水、胸膜播種の有無を視覚的に評価し、Student-t 検定、Fisher の直接確率検定で統計学的に解析した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会で承認され、患者本人からの文書による参加同意を必要とする。

C. 研究結果

肺癌原発巣の HRCT 像は、すりガラス影が ALK 肺癌 7 例（18%）、EGFR 肺癌 84 例（42%）、notch が ALK 肺癌 22 例（58%）、EGFR 肺癌 154 例（77%）、spiculation が ALK 肺癌 15 例（39%）、EGFR 肺癌 122 例（61%）、air-bronchogram が ALK 肺癌 10 例（26%）、EGFR 肺癌 103 例（51%）で有意差（ $p < 0.05$ ）を認めた。サイズ、空洞、無気肺、CT angiogram sign、胸水、胸膜播種では有意差を認めなかった。

D. 考察

ALK 肺癌は、EGFR 肺癌に比べ、HRCT 上、すりガラス影、notch、speculation、air-bronchogram を呈する頻度が低く、これらの所見を呈する肺癌は、ALK 遺伝子よりも EGFR 遺伝子変異の検索を優先するべきと考えられる。

E. 結論

ALK 肺癌、EGFR 肺癌に特徴的な CT 所見が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表
作成中
2. 学会発表

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

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

WT1 がんワクチンの肺がん治療に関する研究

研究分担者 山下 素弘 国立病院機構四国がんセンター 胸部外科

研究要旨

肺がんの根治的切除後の経過観察状況を他施設アンケートを基に明らかにし、標準化の可能性を検討した。多施設での診療録を経過観察頻度、検査法、再発状況、予後等の後ろ向き検討の結果、根治切除術後の再発の多くは3年以内の再発であった。肺がん術後再発頻度は病期により異なるが、経過観察法や施設による違いは少なく、術後3年以降の再発頻度も少なく、術後病期による標準化は可能と考えられた。がんワクチン治療においても、病期に応じた経過観察プロトコルの検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

肺がん免疫療法に向け、根治手術例を中心にその術後補助治療状況及び経過観察状況・再発状況を把握し、がんワクチン治療時の対照（コントロール）群としての診療状況を明らかにする。

B. 研究方法

四国がんセンター胸部外科及び他施設での術後病期別治療状況、術後補助治療状況を後ろ向きに検討した。診療録の記載から情報を抽出し、集計した。集計にあつては患者さんの氏名や生年月日、住所等の患者を特定できる情報は解析の対象としない。また、他施設での術後経過観察状況に関し、アンケート調査をおこなった。

（倫理面への配慮）

解析用の情報と患者を特定できる情報は区別して保管し、必要な場合は登録時に決定される登録番号を用いて匿名化し、データの照合を行うなど倫理面に配慮した。

C. 研究結果

当施設での術後補助治療状況を明らかにし、再発時期も含めた治療成績の現状を多施設で後方視的調査を行った結果、肺

癌術後再発の多くは3年以内発生することが明らかになった。経過観察頻度や手段・方法は施設及び病期により異なっていたが、同一病期では施設間及び経過観察方法・手段による予後の差は見られなかった。術後病期別の再発頻度は異なっていたが、術後3年以降の再発頻度はいずれの病期でも少なかった。また、再発発見の契機別の予後を検討した結果、発見契機による予後の差は認められなかった。

また、肺癌術後の患者アンケートでは30%余りの患者で何らかの補完代替療法の利用が判明した。

D. 考察

肺がん術後の経過観察における標準的な方法はいまだ明らかではないが、再発例の多くは術後3年以内に診られ、標準的な経過観察の確立が求められる。肺がん診断時から補完代替医療への関心は高く、根治手術患者の約1/3が何らかの補完治療を行っていることが明らかになり、がんワクチン療法施行にあたっては注意すべきと考えられた。術後病期毎の肺がん経過観察プロトコルを提案し、早期非浸潤肺がんを除く肺がん術後の経過観察では、術後3年以内は6ヶ月毎の胸部及

び上腹部 CT を、術後 3 年以降は年 1 回の胸部及び上腹部 CT 検査を行う prospective study(前向試験)を実施しその有効性を検証中である。

E. 結論

肺がん術後の患者において 3 年以内の再発頻度が高く、術後経過観察方法では標準的方法の確立が求められ、現在病期別の経過観察プログラムを作成し、その妥当性を検証中である。がんワクチン治療においても、我々の提案する肺癌術後病期に応じた経過観察法を基に、ワクチン治療特異的副作用にも留意した綿密な経過観察プログラムの作成が求められる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 末久弘、松田史雄、河本宏明、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、山本将一郎、原田大二郎、北島寛元、上月稔幸、野上尚之、肺被結核性抗酸菌症の治療中に合併した肺癌 胸部外科 2014;Vol167. 549-552. (南江堂)
- 2) 河本宏明、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、高畑浩之、長期生存中の肺肉腫の1切除例 肺癌 2014 ; 54 (6) : 795-799.
- 3) Tsuyoshi Ueno, Motohiro Yamashita, Shigeki Sawada, Hiroshi Suehisa, Hiroaki Kawamoto, Hiroyuki Takahata. A rare case of inflammatory myoblastic tumor of the daiaphragmatic parietal pleura with dissemination. Acuta Medica Okayama 2015;Vol 69 (1),65-68.
- 4) 渡辺元嗣、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、高畑浩之 胸壁原発の悪性線性組織球腫の 1 例 日本呼吸器外科学会誌 2014 ; 28 (4) : 446-450.
- 5) 河本宏明、寺本典弘、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、肺癌と原発不明

縦隔リンパ節癌の同時性二重複癌の 10 年目に発生した異時多発多型癌 日本呼吸器外科学会誌 2014 ; 29 (1) : 15-19.

6) Shikeki Swada, Satoshi Shiono, Toshinori Yamashita, Tsutomu Tagawa, Hiroyuki Ito, Toshihiko Sato, Hiroaki Harada, Motohiro Yamashita. A proposal of postoperative follow-up pathways for lung cancer has now been published in the following paginated issue of General Thoracic and Cardiovascular Surgery: Volume 63, Issue 4 (2015), Page 231-238

7) 山下素弘 呼吸器疾患 Iコラム LVRS 肺気腫治療の一つとして考慮される肺容積減少手術 Hospitalist (メディカル・サイエンス・インターナショナル) 2015, Vol. 3(No. 1):213-219.

2. 学会発表

1. 上野剛、山下素弘、澤田茂樹、末久弘、早期原発性肺癌に対する肺区域切除術後の呼吸機能の評価 日本外科学会総会 (東京 2014/4)
2. 河本宏明、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、日本呼吸器外科学会総会 (東京 2014/5)
3. 澤田茂樹、末久久司、上野剛、山下素弘、河本宏明、肺癌術後合併症の検討-20 年間での変遷- 日本呼吸器外科学会総会 (東京 2014/5)
4. 上野剛、山下素弘、澤田茂樹、末久弘、胸膜播種を呈した胸膜原発炎症性筋線

- 維芽細胞腫瘍の一例 日本呼吸器外科学会 京都 2014/6
5. Surgical resection after curative intent-stereotactic radiotherapy(SRT); seven cases report Motohiro Yamashita, T Ueno, H Suehisa, S Sawada, M Kataoka, N Nogami 第54回日本呼吸器学会総会 (神戸 2014/4/25-27)
6. 田中真、山下素弘、上野剛、末久弘、澤田茂樹、肺扁平上皮癌に対する放射線治療8年後、照射野内に発生した肺小細胞癌の1例 (米子 2014/7)
7. 末久弘、田中真、大越祐介、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、寺本典弘。左下葉を占拠する薄壁空洞を形成した肺腺癌の1例 (肺癌学会中国四国地方会;米子 2014/7)
8. 末久弘、澤田茂樹、鳥越英次郎、河本宏昭、上野剛、山下素弘、中田英二、杉原進介、岩田織江、崎田秀範、富永律子、重見篤史。術前LAMA,LABA/ICS外用剤併用が有用であった肺癌の1例 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 中国・四国支部会学術集会 (広島 2014/5)
9. 末久弘、上野剛、澤田茂樹、山下素弘。胸骨全摘後6年経過し呼吸機能・QOLの評価を行った1症例。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 (奈良 2014/10)
10. 末久弘、中田英二、杉原進介、崎田秀範、黒川英彰、富永律子、重見篤史、上野剛、澤田茂樹、山下素弘。肺癌手術症例に対する呼吸リハビリテーションの現状と課題 日本肺癌学会学術集会 (京都 2014/11)
11. 大越祐介、澤田茂樹、上野剛、末久弘、山下素弘。当科における80歳以上の高齢者肺癌手術成績の検討 日本臨床外科学会総会 (福島 2014/11)
12. 末久弘、大越祐介、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、寺本典弘。肺癌に対するVATS葉切後ポート部位再発の1例 日本臨床外科学会総会 (福島 2014/11)
- 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
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

肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカー に関する研究

研究分担者 竹之山 光広 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科医長

研究要旨

非小細胞肺癌再発例の患者背景は多様であり、標準治療は確立されておらず、外科切除を含めた集学的治療が検討されている場合も少なくない。本研究では、1) 病理病期 I 期肺癌切除例、256 症例の遺伝子変異を検索し予後予測因子を検討、2)術後再発例の遺伝子変異および臨床病理学的因子と予後との相関を検討することにより、肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究を行った。*K-ras* 変異は再発の予後予測因子であり、*EGFR* 変異は再発後の *EGFR*-TKI に対する治療効果予測因子であることがわかった。また、術後再発の *EGFR* 遺伝子陽性例に対する *EGFR*-TKIs 使用例は有意に生存期間を認めたため、再発症例に対する *EGFR* 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。さらに 75 歳以上の高齢者非小細胞肺癌術後再発症例においても *EGFR* 遺伝子変異が独立した予後予測因子であった。これらの結果より、今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要であり、WT1 がんワクチン術後補助療法のデザインのなかの割り付け因子の設定根拠に有用と考えられる。

A. 研究目的

EGFR 遺伝子変異、*K-ras* 遺伝子変異および *EML4-ALK* 融合遺伝子変異は、肺腺癌の driver mutation であり、治療方針決定の上、不可欠な遺伝子情報である。病理病期 I 期の肺腺癌切除例の予後における、これらの遺伝子変異の意義を検討する。当院で治療を行った非小細胞肺癌術後再発症例の治療成績、予後について解析し、その予後予測因子を検討することにより、再発後の治療戦略について考察を行う。

EGFR(Exons19,21)および

K-ras(Codons12,13) は Fragment 解析とシーケンス法で解析し、*EML4-ALK* 融合遺伝子変異は multiplex RT-PCR 法および免疫組織化学染色法にて解析し、臨床病理学的因子及び予後との関連について検討した。2)また、2000 年～2011 年に当院で外科切除を行った非小細胞肺癌 1237 例のうち、再発を認めた 280 例において driver mutation および臨床病理学的因子と予後との関連を後方視的に検討した。

B. 研究方法

1)肺切除を施行した病理病期 I 期の 256 症例を対象とした。

C. 研究結果

1)*EGFR* 変異は 122 例(47.6%)、*K-ras* 変異は 14 例 (5.5%)、*EML4-ALK* 変異は

7例(2.7%)、および BRAF 変異は3例(1.8%)に認められた。EGFR 変異の有無と術後無再発生存期間(DFS)・全生存期間(OS)に有意差はなく、K-ras 変異群は野生群に比し、DFS・OSともに有意に不良であった。

2)再発時の平均年齢は66歳、EGFR 遺伝子変異陽性/野生型/検査未施行:83/100/97例、EML4-ALK 融合遺伝子陽性/野生型/検査未施行:6/92/182例であった。術後再発までの平均期間は15ヶ月で、全症例の再発後の生存期間中央値は25ヶ月(1-102ヶ月)であった。多変量解析でEGFR 遺伝子変異、ECOG PS、脳転移、再発巣の数が再発時の有意な予後予測因子であった。EGFR 遺伝子変異およびEGFR-TKIs 使用別の生存期間中央値はそれぞれ、EGFR 変異陽性患者EGFR-TKIs 治療あり/EGFR 遺伝子変異野生型あるいは未施患者EGFR-TKIs 治療あり/EGFR-TKIs 治療なし:49ヶ月/20ヶ月/17ヶ月であった。75歳以上の高齢者においても75歳未満と比較して再発後の治療割合、予後に優位さを認めず、EGFR status が予後予測因子であった。

D. 考察

K-ras 変異はI期肺腺癌切除症例における再発の予後予測因子であり、EGFR 変異は再発後のEGFR-TKI に対する治療効果予測因子であった。EGFR 遺伝子陽性術後再発症例に対するEGFR-TKIs 使用例は、有意に生存期間を認めたため、再発症例に対するEGFR 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。また ALK 阻害剤についても、

EGFR-TKIs と同等の効果が報告されており、EGFR 遺伝子変異野生型の腺癌に関しては、検索を行うべきと考えられる。

E. 結論

肺腺癌のI期症例の遺伝子学的背景と予後解析および術後再発症例の予後解析の結果から、今後のWT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要と考えられ、デザインのなかの割り付け因子の設定根拠に有用と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohba T, Sugio K, Kometani T, Yamaguchi M, Hamatake M, Nosaki K, Takeoka H, Kitajima H, Hirai F, Seto T, Taguchi K, Nishiyama K, Shida Y, Ichinose Y: Signet ring cell adenocarcinoma of the lung with an *EML4-ALK* fusion gene mimicking mucinous (colloid) adenocarcinoma: A case report. *Lung Cancer*, 73:375-378, 2011
- 2) Maruyama R, Hirai F, Ondo K, Kometani T, Hamatake M, Seto T, Sugio K, Ichinose Y. Concurrent chemoradiotherapy using cisplatin plus S-1, an oral fluoropyrimidine, followed by surgery for selected patients with stage III non-small cell lung cancer: a single center feasibility study. *Surgery Today*, 41(11):1492-1497, 2011
- 3) Osoegawa A, Kometani T, Nosaki K, Ondo K, Hamatake M, Hirai F, Seto T, Sugio K, Ichinose Y.: LKB1 mutations frequently detected in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 41(9):1132-1137, 2011
～研究分担者交代～
- 4) Hanagiri T, Shigematsu Y, Kuroda K, Baba T, Shiota H, Ichiki Y, Nagata Y, Yasuda M, So T, Takenoyama M, Tanaka F.: Antitumor activity of human

- gammadelta T cells transduced with CD8 and with T-cell receptors of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Science*, 103:1414-9, 2012.
- 5) Shikada Y, Yano T, Maruyama R, Takeoyama M, Maehara Y. :Effective Utilization of Chest X-ray for Follow-up of Metastatic Lung Tumor due to Soft Tissue Sarcoma. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 19(2):103-6,2012.
 - 6) Toyokawa G, Taguchi K, Ohba T, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takeoyama M, Sugio K, Ichinose Y. :First case of combined small-cell lung cancer with adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion and an exon 19 EGFR mutation in each histological component. *Journal of Thoracic Oncology*, 7:e39-41, 2012.
 - 7) Ichinose Y, Takeoyama M ; Invited commentary on Comparison of three measurements on computed tomography for the prediction of less invasiveness in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 95: 1884, 2013.
 - 8) Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takeoyama M, Sugio K, Ichinose Y; Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*, 96: 1783-1789, 2013.
 - 9) Toyokawa G, Takeoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Leone A, Graziano P, Ichinose Y; The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene. *Lung Cancer*, 81: 491-494, 2013.
 - 10) Toyokawa G, Takeoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Shimokawa M, Ichinose Y; An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene. *Lung Cancer*, 81: 487-490, 2013.
 - 11) Toyokawa G, Takeoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Ichinose Y; Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. *J Thorac Oncol*, 8: e96-98, 2013.
 - 12) Toyokawa G, Takeoyama M, Ichinose Y ; Do mutations of the enhancer of zeste homolog 2 gene exist in small-cell lung cancer? *J Thorac Oncol*, 8: e103, 2013.
 - 13) 竹之山光広、一瀬幸人 ; Current Organ Topics Thorax/Lung and Mediastinum, Pleura Cancer 肺癌-肺癌治療における癌免疫療法の進歩-肺癌免疫療法の臨床試験 癌と化学療法, 40: 1018-1020, 2013.
 - 14) Toyokawa G, Takeoyama M, Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y; Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 19(4):601-6 ,2014.
 - 15) Hirai F, Takeoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Toyokawa G, Yoshida T, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Ushijima C, Seto T, Takeo S, Ichinose Y.; Experience with erlotinib in lung adenocarcinoma harboring a coexisting KIF5B-RET fusion gene and EGFR mutation: report of a rare case. *J Thorac Oncol*, 9(5):e37-9,2014.
 - 16) Morodomi Y, Takeoyama M, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Toyokawa G, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Sugio K, Ichinose Y.:Non-small cell lung cancer patients with EML4-ALK fusion gene are insensitive to cytotoxic chemotherapy.

- Anticancer Res, 34(7):3825-30,2014.
- 17) Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, Yoshida T, Nosaki K, Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y.:Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. J Thorac Oncol: 9(12):e86-7,2014.
- 18) Kohno M, Okamoto T, Suda K, Shimokawa M, Kitahara H, Shimamatsu S, Konishi H, Yoshida T, Takenoyama M, Yano T, Maehara Y.:Prognostic and therapeutic implications of aromatase expression in lung adenocarcinomas with EGFR mutations.: Clin Cancer Res. ;20(13):3613-22,2014.
2. 学会発表
- 1) 2011 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO) (平成 23 年 6 月 3-7 日, Chicago)
Ohba T, Sugio K, Kometani T, Yamaguchi M, Hamatake M, Nosaki K, Takeoka H, Kitajima H, Hirai F, Seto T, Ichinose Y
Mutations of EGFR, K-ras, and EML4-ALK genes in resected lung adenocarcinoma and their clinical significance
- 2) 14th World Conference on Lung Cancer (平成 23 年 7 月 3-7 日, Amsterdam)
Yamaguchi M, Ohba T, Kometani T, Hirai F, Maruyama R, Hamatake M, Takeoka H, Nosaki K, Kitajima H, Seto T, Sugio K, Ichinose Y
Induction concurrent chemoradiotherapy followed by surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: A feasibility study
- 3) 第 52 回日本肺癌学会総会 (平成 23 年 11 月 3-4 日, 大阪)
濱武基陽, 大場太郎, 平井文彦, 北島寛元, 山口正史, 丸山理一郎, 瀬戸貴司, 杉尾賢二, 一瀬幸人
非小細胞肺癌切除例の胸腔内洗浄細胞診陽性症例に関する臨床的検討
- 4) 第 52 回日本肺癌学会総会 (平成 23 年 11 月 3-4 日, 大阪)
大場太郎, 杉尾賢二, 平井文彦, 北島寛元, 山口正史, 丸山理一郎, 濱武基陽, 瀬戸貴司, 一瀬幸人
進行再発非腺癌非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 治療効果の検討
- 5) AACR-NCI-EORTC International Conference:Molecular Targets and Cancer Therapeutics (平成 23 年 11 月 12-16 日, San Francisco)
Ohba T, Sugio K, Toyokawa G, Hirai F, Yamaguchi M, Maruyama R, Hamatake M, Seto T, Ichinose Y
～研究分担者交代～
- 6) ESMO 2012 Congress (2012 年 9 月 28 日-10 月 2 日, Vienna), poster
Toyokawa G, Ohba T, Sugio K, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Hirai F, Taguchi K, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y.
The role of mutations of EGFR, K-ras, EML4-ALK, and B-RAF genes in resected pathological stage I lung adenocarcinoma.
- 7) 5th APLCC/3thITMIG (2012 年 11 月 25-28 日, 福岡), oral
Morodomi Y, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
Response to first-line chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with the EML4-ALK fusion gene.
- 8) 5th APLCC/3thITMIG (2012 年 11 月 25-28 日, 福岡), poster
Takenaka T, Toyozawa R, Hirai F, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
Chemotherapy for advanced or recurrent thymic carcinoma.
- 9) 5th APLCC/3thITMIG (2012 年 11 月 25-28 日, 福岡), poster
Kojo M, Yamaguchi M, Toyozawa R, Inamasu E, Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
Recurrence of Neuroendocrine Tumors in the Thymus 24 years After Total Excision: A case report.
- 10) 5th APLCC/3thITMIG (2012 年 11 月

- 25-28 日、福岡), poster
 Toyozawa R, Hirai F, Inamasu E, Kojo M,
 Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y,
 Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T,
Takenoyama M, Ichinose Y
 Effectiveness of amrubicin for second-line
 or more chemotherapy for patients with
 recurrent thymic carcinoma.
- 11) 5thAPLCC/3thITMIG (2012 年 11 月
 25-28 日、福岡), poster
 Inamasu E, Toyozawa R, Toyokawa G,
 Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y,
 Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T,
Takenoyama M, Ichinose Y
 Feasibility of concurrent whole brain
 radiation plus epithelial growth factor
 receptor-tyrosine kinase inhibitor.
- 12) 5thAPLCC/3thITMIG (2012 年 11 月
 25-28 日、福岡), poster
 Toyokawa G, Hirai F, Toyozawa R,
 Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y,
 Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M,
 Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
 Gemcitabine and Vinorelbine as a
 Second-line Treatment and beyond for
 Malignant Pleural Mesothelioma in a
 Japanese Population.
- 13) 5thAPLCC/3thITMIG (2012 年 11 月
 25-28 日、福岡), poster
 Shiraishi Y, Hirai F, Toyokawa G,
 Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M,
 Morodomi Y,
 Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T,
Takenoyama M, Ichinose Y
 Efficiency of Cisplatin, Pemetrexed, and
 Bevacizumab as First-line Treatment for
 Japanese Advanced Non-squamous
 Non-small Cell Lung Cancer Patients.
- 14) 5thAPLCC/3thITMIG (2012 年 11 月
 25-28 日、福岡), poster
 Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M,
 Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y,
 Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T,
Takenoyama M, Ichinose Y
 A feasibility study of split-dose cisplatin
 and vinorelbine as adjuvant chemotherapy
 for completely resected non-small cell
 lung cancer.
- 15) 第 65 回胸部外科学会定期学術集会
 (2012 年 10 月 17-20 日、福岡), ポスター
 一
 矢野篤次郎, 岡本龍郎, 竹之山光広,
 福山誠一, 岡崎寛士, 前原喜彦
 肺癌術後 oligometastases 再発に対する
 局所療法の意義.
- 16) 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年
 11 月 8-9 日、岡山), ワークショップ
 岡本龍郎, 丸山理一郎, 海老規之, 岸
 本淳司, 加藤雅人, 竹之山光広, 永松
 佳憲,
 塚本修一, 赤嶺晋治, 佐伯祥, 一瀬幸
 人
 高齢者非小細胞肺癌に対する TS-1 術
 後補助化学療法の認容性試験
 (LOGIK-0901)
- 17) 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年
 11 月 8-9 日、岡山), 一般口演
 須田健一, 水内寛, 富沢健二, 伊藤志
 門, 北原大和, 島松晋一郎, 河野幹寛,
 岡本龍郎, 竹之山光広, 光富徹哉, 前
 原喜彦
 発症年齢と非小細胞肺癌の悪性度との
 関連
- 18) 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年
 11 月 8-9 日、岡山), 一般口演
 河野幹寛, 伊藤謙作, 北原大和, 島松
 晋一郎, 須田健一, 岡本龍郎, 竹
 之山光広,
 矢野篤次郎, 前原喜彦
 喫煙者肺腺癌と非喫煙者肺腺癌間の分
 子生物学的差異に関する検討
- 19) 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年
 11 月 8-9 日、岡山), ポスター
 島松晋一郎, 岡本龍郎, 北原大和, 河
 野幹寛, 吉田月久, 須田健一, 古賀孝
 臣,
竹之山光広, 前原喜彦
 肺腺癌のごく近傍より発生した小細胞
 肺癌の一例
- 20) 第 113 回日本外科学会定期学術集会
 (2013 年 04 月 11 日-13 日、福岡) シンポ
 ジウム
竹之山光広, 豊澤亮, 稲益英子, 古城
 都, 豊川剛二, 白石祥理, 諸富洋介,
 竹中朋祐, 山口正史, 瀬戸貴司, 一瀬
 幸人
 III 期局所進行非小細胞肺癌に対するシ
 スプラチン+S-1 を用いた術前化学放

射線同時併用療法の治療成績.

- 21) 第30回日本呼吸器外科学会総会
(2013年05月09日-10日, 名古屋)シン
ポジウム

山口正史、豊川剛二、諸富洋介、豊澤
亮、稲益英子、古城都、白石祥理、平
井文彦、竹中朋祐、瀬戸貴司、竹之山
光広、一瀬幸人
Pure GGO を呈する肺野小結節の切除
に対する検討.

- 22) The European Cancer Congress 2013
(2013年9月27日-10月1日, Amsterdam)
示説

Takenaka T, Takenoyama T, Inamasu E,
Toyokawa G, Shiraishi Y, Morodomi Y,
Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Ichinose Y
Impact of epidermal growth factor
receptor mutation status for post
recurrence survival of patients with
non-small cell lung cancer .

- 23) 第66回日本胸部外科学会定期学術
集会(2013年10月16日-19日, 仙台)シ
ンポジウム

竹中朋祐、豊澤亮、稲益英子、豊川剛
二、白石祥理、諸富洋介、平井文彦、
山口正史、瀬戸貴司、竹之山光広、一
瀬幸人
非小細胞肺癌術後再発症例における
EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺
伝子検索の意義

- 24) 第31回日本呼吸器外科学会 (2014
年5月29日-30日、東京)

竹中朋祐、稲益英子、吉田月久、豊川
剛二、野崎要、平井文彦、山口正史、
瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
75歳以上高齢者非小細胞肺癌術後再
発症例の治療成績

- 25) 第60回国際外科学会日本支部総会
(2014年6月14日、高崎)

Takenaka T, Inamasu E, Yoshida T,
Toyokawa G, Nozaki K, Hirai F,
Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M,
Ichinose Y
Concurrent chemoradiotherapy for
patients with post-operative
recurrence of surgically resected
non-small cell lung cancer

- 26) 第55回日本肺癌学会総会(2014年11
月14-16日、京都)

竹中朋祐、稲益英子、吉田月久、豊川
剛二、野崎要、平井文彦、山口正史、
瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
非小細胞肺癌外科切除症例における原
発巣の形態に基づく再発形式、再発後
予後の検討

- 27) 第55回日本肺癌学会総会(2014年11
月14-16日、京都)

稲益英子、吉田月久、豊川剛二、野崎
要、竹中朋祐、平井文彦、山口正史、
瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
80歳以上の高齢者肺癌に対する外科治
療の検討

H. 知的財産権の出願・登録状況

特にありません。

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

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法に関する研究

研究分担者 吉田 純司

独立行政法人国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 外来医長

研究要旨

術後補助療法を行うべき対象を選定するための予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行い、CT 所見、病理学的浸潤所見、間質線維芽細胞・制御 T 細胞の形質などが予後不良因子であることを報告した。将来の T 因子の定義、術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

A. 研究目的

肺癌術後補助療法として化学療法が確立されてはいるが、その absolute benefit は 5 年全生存率で 10%程度にとどまり、副作用も看過できない。副作用が少なく効果の高い WT1 ペプチド免疫療法の臨床治験が待たれるが、術後補助療法が有用であろう対象を同定することも重要であり、様々な予後因子を見出すことを目的として後ろ向きの症例研究を行う。

B. 研究方法

当院での非小細胞癌完全切除症例を対象として、単変量解析、多変量解析を用いて臨床病理学的予後不良因子を同定する。

（倫理面への配慮）既存のカルテから採集するデータ、病理検体を再検索して得られるデータを匿名化して検討するのみで、人権に抵触することはない。「疫学研究に

関する倫理指針」、第 3 の 1 の (2) の [2] のイ、「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に相当し、対象者からインフォームド・コンセントを受けないが、本研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従って適切に管理し、その保護に努める。

C. 研究結果

喫煙歴、組織分化度、血管浸潤、腫瘍内脈管浸潤、胸膜浸潤、線維化間質、間質マクロファージ・線維芽細胞の形質、制御 T 細胞の形質、腺癌の薄切 CT 所見・組織亜形(特に solid subtype の成分)・Ezrin の発現、扁平上皮癌リンパ節転移巣内の線維芽細胞の形質などが予後不良因子であることを示した。また、扁平上皮癌と腺癌で

は全体的に予後が異なること、高分解能 CT ですりガラス陰影を呈する小型腺癌に対して縮小手術を行った場合、晩期に局所再発が起きえることを報告した。

D. 考察

現在の TNM 分類では、T 因子に組み込まれている病理学的(顕微鏡的)所見は臓側胸膜浸潤のみであり、これを追認する結果を得たが、上記した他の予後因子の影響も組み込んでいくことを検討すべきである。

E. 結論

将来の TNM 分類では、組織型、組織亜型、組織分化度、血管浸潤、間質などの影響も組み込んだ T 因子を定義すべきである。術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

G 研究発表 別紙のとおり

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む) なし

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

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 熊ノ郷 淳 大阪大学 教授

研究要旨：本事業は、脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期の WT1 抗原発現陽性の非小細胞肺癌完全切除患者を対象に、WT1 ペプチドワクチン (WT4869) の推奨用量を検討することを目的として第 I 相多施設共同非盲検試験を実施することを目的としているが、本分担研究においては、肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法における WT1 免疫応答の解析のための解析基盤の確立を行った。

A. 研究目的

脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期の WT1 抗原発現陽性の非小細胞肺癌完全切除患者を対象に、WT1 ペプチドワクチン (WT4869) の推奨用量を検討することを目的として第 I 相多施設共同非盲検試験を実施する。第 I 相部で決定した WT4869 の推奨用量の下で 2 年無再発生存割合を主要評価項目としてプラセボワクチンとの比較で WT4869 の有用性について探索的に検討することを目的として第 II 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を実施し、臨床第 III 相試験（治験）の実施可能性を検討する。

B. 研究方法

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド

免疫療法における WT1 免疫応答の解析のための解析基盤の確立を行った。

また、担癌時の免疫状態を解析するため、特にマクロファージ系の制御についても検討を行っている。

C. 研究結果

担癌状態においては、持続的な慢性炎症をいかにコントロールするかが大変重要である。分担研究者の熊ノ郷は栄養センサーとして知られる mTOR の制御が慢性炎症における主要な炎症細胞であるマクロファージの分化制御に重要であること見出した。熊ノ郷の解析により、アミノ酸センサーでありリソソーム膜に局在する蛋白 p18/Lamtor1 が、M1-(炎症性)、M2(制御性)マクロファージの分化制御に必須で、

p18/Lamtor1 欠損下では M2 マクロファージは完全に欠損し、LPS 静注モデルにおいて著明な高サイトカイン血症と敗血症死を引き起こすとの知見を得た。

D. 考察及び結論

腫瘍免疫においては、細胞障害性 T 細胞の効率的な誘導とともに、抑制性マクロファージの制御に代表されるマクロファージ。単球系の制御も重要な課題と考えられた。

G. 研究発表

主たる論文発表

- 1) Kumanogoh A and Kikutani H. **Nature Reviews Immunology** 13:802. 2013.
- 2) Nojima S et al. **Nature communications.**;4:1406. 2013.
- 3) Jin Y et al., Statins Decrease Lung Inflammation in Mice by Upregulating Tetraspanin CD9 in Macrophages. **PloS one.** 8(9):e73706. 2013.
- 4) 4. Minami T et al. **Scientific reports.** 3:2669. 2013.
- 5) Nishino K et al., **Lung cancer.** 82(2):299-304. 2013.
- 6) He P et al., **FEBS open bio.** 3:225-30. (2013).
- 7) Schulz E et al. Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. **Nature Commun.** Oct 13;5:5191. doi: 10.1038/ncomms6191.(2014).
- 8) Higashiguchi M et al. A retrospective study of prognostic factors in patients with interstitial pneumonia receiving long-term oxygen therapy. **Lung.** 192(5):729-37. (2014)
- 9) Ito, T et al. Estrogen-dependent proteolytic cleavage of semaphorin 4D and plexin-B1 enhances semaphorin 4D-induced apoptosis during postnatal vaginal remodeling in pubescent mice. **PloS one** 9, e97909 (2014).
- 10) Koda, T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-beta in EAE. **Journal of Neuroimmunology** 268, 43-49 (2014).