

201411031A

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業(革新的がん医療実用化研究事業)

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Ⅱ相臨床試験に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 珠 玖 洋

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）

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Ⅱ相臨床試験に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 珠玖 洋

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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II相臨床試験に関する研究…………… 1
珠玖 洋

II. 分担研究報告

1. 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II相臨床試験）に関する研究…………… 7
平野 聡
2. 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II相臨床試験）に関する研究…………… 9
小島 隆嗣
3. 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II相臨床試験）に関する研究…………… 12
村上 雅彦
4. 食道癌患者における血清抗NY-ESO-1IgG抗体の解析…………… 15
島田 英昭
5. 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II相臨床試験に関する研究…………… 17
小寺 泰弘
6. 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II相臨床試験）に関する研究…………… 19
安部 哲也
7. 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II相臨床試験に関する研究…………… 23
近藤 建
8. 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II相臨床試験）に関する研究…………… 25
毛利 靖彦
9. 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II相臨床試験に関する研究…………… 27
石川 剛
10. 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II相臨床試験に関する研究…………… 30
和田 尚
11. 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II相臨床試験に関する研究…………… 32
田 修吾
12. 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II相臨床試験に関する研究…………… 37
山上 裕機
13. 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II相臨床試験）に関する研究…………… 40
永田 康浩

14. 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II相臨床試験）に関する研究……………	42
金高 賢悟	
15. 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II相臨床試験）に関する研究……………	44
蒲原 行雄	
16. 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II相臨床試験）に関する研究……………	46
五島 直樹	
17. 食道癌組織でのNY-ESO-1発現様式の解析と新規検出技術の検討……………	53
佐藤 永一	
18. がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究……………	56
山田 知美	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	59
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………	65

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
〔がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）〕
総括研究報告書

「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Ⅱ相臨床試験」に関する研究

研究代表者 珠玖 洋 三重大学 大学院医学系研究科 教授

研究要旨：本研究では、進行食道癌を対象に第Ⅰ相治験を実施した CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に単剤で投与しアジュバント効果を探索する前期第Ⅱ相試験を医師主導治験として実施する。平成 24 年度に治験を開始し、平成 25 年度には治験実施を継続すると共に症例登録の加速化対策として症例選択基準の改訂を行った。平成 26 年度には平成 27 年 2 月中旬時点で一次登録 236 例、二次登録 37 例が登録された。平成 27 年度中に 40 例の二次登録を達成する見通しがついた。

研究分担者

平野 聡

北海道大学大学院医学系研究科 教授

小島 隆嗣

国立がん研究センター東病院 医員

村上 雅彦

昭和大学消化器外科 教授

島田 英昭

東邦大学 外科学講座 教授

小寺 泰弘

名古屋大学大学院医学系研究科 教授

安部 哲也

愛知県がんセンター 消化器外科医長

近藤 建

名古屋医療センター 副院長

毛利 靖彦

三重大学大学院医学系研究科 准教授

石川 剛

京都府立医科大学消化器内科 講師

和田 尚

大阪大学医学系研究科 特任教授

上田 修吾

田附興風会医学研究所北野病院 主任研究員

山上 裕機

和歌山県立医科大学 教授

永田 康浩

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

金高 賢悟

長崎大学附属病院 講師

蒲原 行雄

長崎医療センター 外科治療研究部長

五島 直樹

産業技術総合研究所 研究チーム長

佐藤 永一

東京医科大学 准教授

山田 知美

大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座准教授

A. 研究目的

本研究では、既に進行食道癌を対象に第 I 相臨床研究及び第 I 相治験を実施した CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に単剤で投与し再発抑制効果を探る前期第 II 相試験である。

本ワクチンはがん抗原 NY-ESO-1 ポリペプチドと独自開発の抗原デリバリー剤 CHP の複合体であり、①ポリペプチドはキラー及びヘルパーT 細胞双方のエピトープを含み、がん特異性と免疫原性が高く、また多くの MHC クラス I 及び II に対応、②CHP は抗原ポリペプチドをリンパ節の抗原提示細胞に効率よく送達、③CHP は特異的キラー及びヘルパーT 細胞への抗原提示能力を向上、④ヘルパーT 細胞を介した抗原提示細胞の活性化により、多層的免疫応答誘導の特色をもつ。

尚、先行した第 I 相臨床研究及び第 I 相治験で安全性の確認、抗原特異的免疫応答の誘導、一部被験者での臨床効果を認めた。

B. 研究方法

多施設共同の医師主導治験として前期第 II 相試験を実施し、安全性、無再発生存期間及び全生存期間延長効果を確認する。随伴研究の

蛋白及びDNAアレイを用いた網羅的解析で後期第 II 相試験の患者層別化に資する情報を取得する。

対象は食道腫瘍にNY-ESO-1を発現する症例を無作為化割付けし、治験薬 (200 μ g/回) 群には2週間隔で6回投与後、4週間隔で9回投与。非投与割付け群を設けた。追跡期間52週とし、再発イベントエンドポイントを設定し、試験を実施。

治験調整委員会事務局をCRO委託し、モニタリング業務をAROとして名古屋医療センターにも委託した。

(倫理面への配慮)

本研究は医師主導治験としてGCPに則り実施。文書による患者同意を得、検体を匿名化。

C. 研究結果

平成 23 年度

1. PMDA へ治験計画届書を申請するにあたり、PMDA の助言により、プロトコールの修正を行い、治験実薬投与群、非投与群共に、NY-ESO-1 抗原陽性腫瘍へと変更した。(変更前では実薬投与群は抗原陽性、非投与群は陰性) また実薬投与群および非投与群各々35 症例計 70 症例に変更した。(変更前は各々30 症例計 60 症例)
2. 治験実施計画書、実施体制構築、運用のための各種手順書、解析用血液検体処理等に関する手順書を作成した。また、治験薬製造、搬送体制を確立した。
3. 治験実施 2 施設の IRB 承認を得、治験届を提出した。

平成 24 年度

1. 治験実施施設（7 施設）の IRB 承認を受け、治験届を提出した。
2. 年 3 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
3. 症例登録を 6 月より各施設暫時開始し、一次登録 57 例、二次登録 6 例の進捗があった。

平成 25 年度

1. 症例登録の加速化対策を実施した。具体的には、一次登録から二次登録への移行率が当初想定 30%（食道癌における NY-ESO-1 抗原陽性率 35%をベースとして）を下回る 13%であったため、原因分析のもとにプロトコル見直しを行い、選択基準を病理病期から臨床病期に改訂した。又、より柔軟な一次登録を可能にするべくプロトコルを変更した。改訂の結果、移行率を 25%程度に増加させることを想定した。改訂に伴い二次登録への脱落は改善されたが、NY-ESO-1 抗原陽性率が改訂時点の 40%を大きく下回ったことで、移行率自体の増加は得られなかった。
2. 年 2 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
3. 一次登録 91 例、二次登録 15 例であり、上記対策に加えて、施設追加（当初の 7 施設から 14 施設へ増加）を行った。
4. 免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等について解析を開始した。
5. 追加施設として治験実施施設（4 施設）の IRB 承認を得、治験届を提出した。

平成 26 年度

1. 年 4 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
2. 登録例は一次 243 例、二次 37 例（H27 年 2 月 27 日現在）まで増加し、これまでの対策が功を奏している。
3. 免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等について解析を継続中である。
4. 拠点病院である名古屋医療センターの治験参加と共に ARO としてモニタリング業務を委託した。
5. 治験対象症例を、投与群、非投与群を各々 20 症例とし、PMDA に連絡した。

D. 考察

全 14 施設で順調に医師主導治験を進行している。食道癌検体での NY-ESO-1 抗原発現を見落とさないようにするため、各施設に対して抗原発現判定用検体提出数の増加を依頼し、発現率が 26%から 35%に向上した。また、切除検体だけでなく診断時の生検検体からも抗原発現を確認したことも好ましい影響をもたらしたと考えている。

登録目標症例数を計 40 例とすることを PMDA に連絡し、平成 27 年 2 月で一次登録を終了する予定とした。一次登録から二次登録への移行率を 20%とした場合、二次登録数は 49 例が見込まれるので、十分に目標数に達すると考えている。平成 27 年 10 月で二次登録を終了し、平成 29 年 10 月までの試験期間となる。

また今後、免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等の結果と臨床経過と

の相関の評価により、有意義な示唆が得られると期待される。

E. 結論

平成 26 年度は症例の収集が順調に進行し、予定通り CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを用いた多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験の一次登録が進んだ。一次登録から二次登録への移行率がこれまでの対策が奏功して向上したので、予定通りに平成 27 年 10 月で二次登録 40 例を完遂する見通しがついた。

F. 健康危険情報

治験薬と関連が否定できない有害事象はすべて軽微なもので、重篤例はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishikawa K, Seo N, Torii M, Ma N, Muraoka D, Tawara I, Masuya M, Tanaka K, Takei Y, Shiku H, Katayama N, Kato T. Interleukin-17 induces an atypical m2-like macrophage subpopulation that regulates intestinal inflammation. *PLoS One*. 2014 Sep 25;9(9):e108494. doi: 10.1371/journal.pone.0108494. eCollection 2014.
2. ○Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, Shiku H, Mori M, Doki Y. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells

and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine. *Vaccine*. 2014 Oct 14;32(45):5901-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.002. Epub 2014 Sep 13.

3. Muraoka D, Harada N, Hayashi T, Tahara Y, Momose F, Sawada S, Mukai SA, Akiyoshi K, Shiku H. Nanogel-based immunologically stealth vaccine targets macrophages in the medulla of lymph node and induces potent antitumor immunity. *ACS Nano*. 2014 Sep 23;8(9):9209-18. doi: 10.1021/nm502975r. Epub 2014 Sep 2.
4. Ishihara M, Seo N, Mitsui J, Muraoka D, Tanaka M, Mineno J, Ikeda H, Shiku H. Systemic CD8+ T cell-mediated tumoricidal effects by intratumoral treatment of oncolytic herpes simplex virus with the agonistic monoclonal antibody for murine glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor. *PLoS One*. 2014 Aug 8;9(8):e104669. doi: 10.1371/journal.pone.0104669. eCollection 2014.
5. Ochi F, Fujiwara H, Tanimoto K, Asai H, Miyazaki Y, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Barrett J, Ishii E, Yasukawa M.

Gene-Modified Human α/β -T Cells Expressing a Chimeric CD16-CD3 ζ Receptor as Adoptively Transferable Effector Cells for Anticancer Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Immunol Res.* Mar;2(3):249-62. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0099-T, 2014

6. Hosoi H, Ikeda H, Imai N, Amaike C, Wang L, Orito Y, Yamane M, Ueno H, Ideno M, Nukaya I, Enoki T, Mineno J, Takesako K, Hirano S, Shiku H. Stimulation through very late antigen-4 and -5 improves the multifunctionality and memory formation of CD8⁺ T cells. *Eur J Immunol.* Apr 11. doi: 10.1002/eji.201343969, 2014.
7. Asai H, Fujiwara H, Kitazawa S, Kobayashi N, Ochi T, Miyazaki Y, Ochi F, Akatsuka Y, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Ikeda H, Shiku H, Yasukawa M. Adoptive transfer of genetically engineered WT1-specific cytotoxic T lymphocytes does not induce renal injury. *J Hematol Oncol.* 6;7(1):3. doi: 10.1186/1756-8722-7-3, 2014

- 1) 宮原慶裕、藤井啓介、瀬尾尚弘、原田直純、珠玖 洋. 簡便且つ半定量性のある新規免疫モニタリング法の開発. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 2) 原田直純、村岡大輔、秋吉一成、珠玖 洋. 免疫ステルスナノゲルワクチンはリンパ節マクロファージへの抗原デリバリーを介して強力な抗腫瘍T細胞応答を誘導する. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 3) 赤堀 泰、米山元裕、池田裕明、宮原慶裕、織戸由貴、天石泰典、岡本幸子、峰野純一、竹迫一任、珠玖 洋. WT1ペプチド-HLA-A24複合体を認識するヒト抗体の単離とそれを用いたCAR治療法の開発. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 4) 瀬尾尚宏、石原幹也、村岡大輔、田中舞紀、峰野純一、池田裕明、珠玖 洋. 腫瘍溶解性ウイルスHF10と抗マウスGITR抗体を用いたin situ vaccinationでのTreg細胞の動態. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 5) 王 立楠、加藤琢磨、瀬尾尚宏、岡本幸子、天石泰典、峰野純一、竹迫一任、珠玖 洋. 癌胎児性抗原特異的キメラ抗原受容体導入T細胞輸注療法の有効性と安全性の検討. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 6) 珠玖 洋. がん免疫療法の新しい流れ. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.

H. 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

2. 学会発表

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金

[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]

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（第Ⅱ相臨床試験）

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を反復投与し安全性、治療効果および免疫反応を検討する。

A. 研究目的

本研究は癌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（治験）の目的は癌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で、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-ESO-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 2 週ないし 4 週毎に計 15 回（1 年間）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 7 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、二次同意を得た上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「難治性腫瘍の治療成績向上を目指した外科手術を基軸とする集学的治療戦略」知のフロンティアー北海道大学の研究者は、いまー第3号 62-63 2014
- 2) 土川貴裕, 京極典憲, 安孫子剛大, 和田雅孝, 宮谷内健吾, 池田裕明, 影山慎一, 珠玖 洋, 平野 聡「進行・再発癌に対する新

規癌ワクチン CHP-MAGE-A4 の臨床応用と特異的免疫反応の解析」分子細胞治療フロンティア 2015 1(1) 157-162 2014

3) Yoshihiro Murakami 「Association of NY-ESO-1 expression with T cell infiltration in the tumor microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma and survival」北海道医誌 88(2-3) 71-79 2013

2. 学会発表

- 1) 土川貴裕, 平野 聡, 京極典憲, 安孫子剛大, 和田雅孝, 池田裕明, 影山慎一, 珠玖洋「進行・再発癌に対する新規癌ワクチン CHP-MAGE-A4 の臨床応用と特異的免疫反応の解析」日本消化器外科学会総会 郡山市 2014. 7. 16

G. 知的所有権の出願・取得状況
予定を含む。
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（革新的がん医療実用化研究事業）]
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（第Ⅱ相臨床試験）

研究分担者 小島 隆嗣 国立がん研究センター東病院 消化管内科 医員

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27年1月29日現在、全施設で35例の症例登録（一次同意 232例）があり、当院からは2例（一次同意 41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 27 年 1 月 31 日現在、全施設で 35 例の新規症例登録（一次同意 232 例）があり、当院からは 2 例（一次同意 41 例）が登録された。

当院で一次同意が得られた 41 例中、3 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 27 年 1 月 30 日までに 35 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) Satake H, Yano T, Muto M, Minashi

K, Yoda Y, Kojima T, Oono Y, Ikematsu H, Aoyama I, Morita S, Miyamoto S, Fujii S, Yoshizawa A, Ochiai A, Hayashi R, Kaneko K. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. Endoscopy. 2014. Epub 2014/10/01.

2) Yabusaki M, Sato J, Kohyama A, Kojima T, Nobuoka D, Yoshikawa T, Sawada Y, Murakami K, Gohda K, Okegawa T, Nakamura M, Takamatsu K, Ito M, Kaneko K, Nakatsura T. Detection and preliminary evaluation of circulating tumor cells in the peripheral blood of patients with eight types of cancer using a telomerase-specific adenovirus. Oncol Rep. 2014;32(5):1772-8. Epub 2014/09/02

2. 学会発表

1) 岩本 英孝, 小島 隆嗣, 鳩貝 健, 小野澤 正勝, 岡本 渉, 設楽 紘平, 布施 望, 吉野 孝之, 大幸 宏幸, 秋元 哲夫, 土井 俊彦 局所進行食道癌に対する化学放射線療法後の『遺残・増悪、再発』形式についての検討 日本癌治療学会 2014年 横浜

2) 牧 陽介, 野村 久祥, 入澤 愛, 鈴木 真也, 望月 伸夫, 鳩貝 健, 小島 隆嗣, 齋藤 真一郎 食道がん5-FU+CDDP+放射線併用療法における食道炎発症に関する

後方視的研究 日本癌治療学会 2014年
横浜

3) 嶋貝 健, 矢野 友規, 小島 隆嗣, 小野
澤 正勝, 依田 雄介, 森本 浩之, 土井
俊彦, 金子 和弘, 大津 敦 食道癌化学
放射線療法後局所遺残・再発病変に対す
るサルベージ光線力学的療法 日本癌治
療学会 2014年 横浜

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

[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]

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（第Ⅱ相臨床試験）

研究分担者 村上雅彦 昭和大学消化器・一般外科 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う事による、無病生存期間及び安全性の検討。

A. 研究目的

NY-ESO-1抗原発現陽性である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う事による、無病生存期間及び安全性の検討を行なう。

現在、症例集積中である。

B. 研究方法

臨床病期Ⅱ期-Ⅲ期のNY-ESO-1抗原発現陽性である根治術後の食道癌患者を無作為にIMF-001投与群と非投与群に振り分ける。両群の比較を行い、IMF-001投与による有害事象の調査と無病生存期間の比較を行なう。

（倫理面への配慮）

当院IRBにて治験計画について審査・承認済みである。

E. 結論

現在、症例集積中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 総説 「胸腔鏡補助下食道切除術 左側臥位（気胸併用）」

村上雅彦、大塚耕司、五藤 哲

手術 vol. 68:6 797-802 May, 2014

2) 総説「消化器癌に対する鏡視下先進医療の実際」

村上雅彦

季刊 活 vol. 56 no. 5 p259-298

2014年 日本漢方医学研究所

3) 総説「高齢者食道癌患者に対する胸腔鏡下食道亜全摘術—その周術期管理と栄養管理の実際」

有吉朋丈、村上雅彦、大塚耕司

外科と代謝・栄養 vol. 48(4):131-136

C. 研究結果

現在、症例集積中である。

D. 考察

2014. 8

2. 学会発表

- 1) 「当科における左側臥位胸腔鏡下食道癌根治術の現状と次世代教育」
大塚耕司 第39回日本外科系連合学会
スポンサード シンポジウム
- 2) 「教室における食道癌に対する鏡視下手術手技の工夫と成績」
大塚耕司 第39回日本外科系連合学会
シンポジウム
- 3) 「食道癌術前化学療法時の口腔粘膜炎症予防、軽減としての成分栄養剤投与の検討」
加藤礼 第51回日本外科代謝栄養学会
シンポジウム
- 4) 「安全な胸腔鏡下食道癌手術を目指したチーム医療の取り組み」
大塚耕司 第68回日本食道学会学術集会 一般演題
- 5) 「胸腔鏡下食道亜全摘術の侵襲度評価と好中球エラスターゼ阻害剤による侵襲予防の検討」
五藤哲 第68回日本食道学会学術集会 一般演題
- 6) 「左側臥位胸腔鏡下食道亜全摘術における人工気胸の有用性と術後呼吸器合併症」
有吉朋丈 第68回日本食道学会学術集会 一般演題
- 7) 「洗浄胸水中のIL-6の変動からみた胸腔鏡下食道亜全摘術の侵襲性の検討」
広本昌裕 第68回日本食道学会学術集会 一般演題
- 8) 「胸腔鏡下食道癌根治術 解剖と郭清論理」
大塚耕司 第27回日本内視鏡外科学会総会 シンポジウム
- 9) 「食道癌に対する内視鏡下手術の中長期成績」
大塚耕司 第27回日本内視鏡外科学会総会 パネルディスカッション
- 10) 「胸腔胸における視野展開：対面法と見上げ法の長所と短所」
五藤哲 第27回日本内視鏡外科学会総会 ワークショップ
- 11) 「食道癌に対する胸腔鏡下手術：仰臥位VS腹臥位」
五藤哲 第27回日本内視鏡外科学会総会 ワークショップ
- 12) 「胸腔鏡下手術：ハイリスク症例への挑戦」
有吉朋丈 第27回日本内視鏡外科学会総会 ワークショップ
- 13) 「壁在部位に合わせた食道粘膜下腫瘍に対する鏡視下核出術」
山下剛史 第27回日本内視鏡外科学会総会 一般演題
- 14) 「左肺癌術後食道癌に対する胸腔鏡下食道亜全摘術3例の経験」
広本昌裕 第27回日本内視鏡外科学会総会 一般演題
- 15) 「気胸併用左側臥位胸腔鏡下食道亜全摘における中下縦隔手技」
大塚耕司 第33回食道内視鏡外科研究会 特別講演
- 16) 「根治的CRT施行後食道癌に対する根治を目指したVATS-Eの有用性」

- | | | |
|------|---|-------------------|
| 五藤 哲 | 第76回日本臨床外科学会
シンポジウム | 2. 実用新案登録
特になし |
| 17) | 「高齢者に対する胸腔鏡下食道癌根治
術の周術期管理の実際と工夫」
広本昌裕 第76回日本臨床外科学
会 要望演題 | 3. その他
特になし |
| 18) | 「食道癌周術期管理における抹消挿入
型中心静脈カテーテルの検討」
北島徹也 第76回日本臨床外科学会
一般演題 | |
| 19) | 「胸腔鏡下食道亜全摘術(VATS-E)の周
術期管理とSSI対策」
有吉朋丈 第27回日本外科感染症学
会総会 シンポジウム | |
| 20) | Video assisted thoracoscopic
esophagectomy for esophageal
cancer
Koji Otuska
14 th World Congress of European
Association for Endoscopic
Surgery (25-28 June 2014
Paris) | |
| 21) | Our 700 cases operations of MIE
Koji Otuska
The 1st International Fujian Forum
on Chest Tumor Surgery and Palmar
Hyperhidrosis Treatment Training
Course
(20- 22 November 2014 China) | |

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
特になし

厚生労働科学研究費補助金
[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]
分担研究報告書

食道癌患者における血清抗 NY-ESO-1IgG 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。NY-ESO-1 抗原に対する血清中の抗 NY-ESO-1IgG 抗体を含めて複数の SEREX 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] 健常者 74 例ならびに食道扁平上皮癌患者 176 症例を対象とした。血清中の NY-ESO-1 抗体、p53 抗体を測定して、健常者における平均値+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。[結果と考察] 自己抗体陽性率は、NY-ESO-1; 31%, p53 抗体; 26%であった。健常者における陽性率は 1~2%であった。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、血清中に抗 NY-ESO-1 抗体が出現する。日本人における解析はあまり報告されていない。そこで、本研究では血清 NY-ESO-1 抗体を検出する手法を確立し、食道扁平上皮癌症例における血清抗体陽性率を検討した。同時に食道癌における自己抗体としてすでに保険適応となっている p53 抗体陽性率をし、両者を併用した場合の意義について検討した。

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 組み替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 例ならびに食道扁平上皮癌 176 症例について血清中の抗 NY-ESO-1 抗体価を解析した。健常者抗体価の平均値+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。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ムレビューを行った。