

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療のための革新的新技術の開発  
及び臨床応用に関する総合的な研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大江 裕一郎

平成 26 ( 2014 ) 年 3 月

# 目 次

<b>・研究班構成員名簿</b>	..... 1
<b>・平成 25 年度総括研究報告</b>	
がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究 国立がん研究センター東病院	..... 2 大江 裕一郎
<b>・分担研究報告</b>	
1. 高度進行胃癌化学療法奏効例に対する安全な手術法の開発 愛知県がんセンター	..... 7 木下 平
2. 高精度陽子線治療のための新技術開発 国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発分野	.....10 西尾 禎治
3. 高精度放射線治療を含む臨床研究における精度管理システムの開発 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科	.....16 角 美奈子
4. 切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法に関する研究 国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科	.....19 渡辺 俊一
5. Precision-guided surgery (PGS：精密誘導手術)を誘導する技術の開発 東京女子医科大学先端生命医科学研究所	.....22 伊関 洋
6. 早期胃癌に対する合理的治療法の開発 がん研究会有明病院 消化器外科	.....24 佐野 武
7. 泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究 国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科	.....26 藤元 博行
8. 科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発 国立がん研究センター早期・探索臨床 研究センター 免疫療法開発分野	.....28 中面 哲也
9. 科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発 国立がん研究センター早期・探索臨床 研究センター 免疫療法開発分野	.....31 平家 勇司
10. がん特異的蛍光発現ウイルス製剤による診断研究 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学	.....34 藤原 俊義

11. WT1 ペプチド癌ワクチンの開発 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学	.....36 杉山 治夫
12. 体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発 広島大学大学院医歯薬保健学研究院放射線腫瘍学	.....40 永田 靖
13. 死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発 国立がん研究センター東病院肝胆膵外科	.....43 高橋 進一郎
14. Stage II/III 食道がんに対する新しい化学放射線療法の開発に関する研究 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	.....46 大津 敦
15. 頭頸部癌に対する革新的診断と治療技術の開発に関する研究 国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科	.....48 矢野 友規
<b>. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	.....50
<b>. 研究成果の刊行物・別刷</b>	.....58

がん治療のための革新的新技術の開発  
及び臨床応用に関する総合的な研究班

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	大江 裕一郎	国立がん研究センター東病院	科長 副院長
研究分担者	木下 平	愛知県がんセンター	総長
	西尾 禎治	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター	ユニット長
	角 美奈子	国立がん研究センター中央病院	医長
	渡辺 俊一	国立がん研究センター中央病院	医長
	伊関 洋	東京女子医科大学先端生命医科学研究所	教授
	佐野 武	がん研究会有明病院	部長
	藤元 博行	国立がん研究センター中央病院	科長
	中面 哲也	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	分野長
	平家 勇司	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	ユニット長
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
	杉山 治夫	大阪大学大学院医学系研究科	教授
	永田 靖	広島大学大学院医歯薬保健学研究院	教授
	高橋進一郎	国立がん研究センター東病院	医長
	大津 敦	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	センター長
	矢野 友規	国立がん研究センター東病院	医長

## がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究

研究代表者 大江 裕一郎 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科長 副院長

### 研究要旨

革新的な診断、治療法の開発により治療成績のさらなる向上を目指すことを目的として、1) 診断、2) 外科治療、3) 放射線治療、4) ウイルス療法・免疫療法などの新治療の分野で、がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究を実施した。赤外線拡大内視鏡（ME-IRI）および NBI 併用拡大内視鏡（ME-NBI）を使用して、早期胃癌の深達度診断が術前により正確に実施可能となればより安全確実な胃癌に対する縮小治療が提供可能になると期待される。従来手術適応のなかった進行がんでも薬物療法の進歩により down-staging を行った後に手術を追加することにより、治癒や長期生存が得られる可能性が期待できる。陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療（IMRT）・強度変調回転放射線治療（VMAT）などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者の QOL 向上に寄与するものと期待される。ウイルス療法・免疫療法など手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがん治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者の QOL 向上のために重要で、がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発および適応拡大はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

### 研究分担者

木下 平 愛知県がんセンター 総長  
西尾 禎治 国立がん研究センター東病院  
臨床開発センター粒子線医学開発分  
野 ユニット長  
角 美奈子 国立がん研究センター中央病院  
放射線治療科 医長  
渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院  
呼吸器外科 医長  
伊関 洋 東京女子医科大学先端生命医科学  
研究所 教授  
佐野 武 がん研究会有明病院 消化器外科  
消化器外科部長  
藤元 博行 国立がん研究センター中央病院  
泌尿器・後腹膜腫瘍科 科長  
中面 哲也 国立がん研究センター早期・探索臨床  
研究センター 免疫療法開発分野長  
平家 勇司 国立がん研究センター早期・探索臨床  
研究センター 免疫療法開発分野ユニ  
ット長  
藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
消化器外科学 教授  
杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科機能診断  
科学 教授  
永田 靖 広島大学大学院医歯薬保健学研究院  
放射線腫瘍学 教授  
高橋進一郎 国立がん研究センター東病院  
肝胆膵外科 病棟医長

大津 敦 国立がん研究センター早期・探索臨床  
研究センター長  
矢野 友規 国立がん研究センター東病院  
消化管内視鏡科 医長

### A．研究目的

本研究では革新的な診断、治療法の開発によりがん種別、病期別の治療成績のさらなる向上を目指すことを目的として、1) 診断、2) 外科治療、3) 放射線治療、4) ウイルス療法・免疫療法などの新治療の分野で、がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究を実施する。

### B．研究方法

#### 1) 診断

光線力学診断( photodynamic diagnosis: PDD )は、腫瘍に選択的に集積した光感受性物質( photosensitizer: PS)に光を照射し、蛍光を発生させ癌を発見する方法である。アミノレブリン酸( 5-aminolevulinic acid: 5ALA )の代謝産物は400nm付近の青い光によって赤い蛍光を発する。内視鏡治療開始予定時間3時間前に5ALA20mg/kg服用後に内視鏡切除を行い、切除標本に対してFUJIFILM社製410nmのレーザー搭載内視鏡システムを用いて、赤色蛍光を画像化しPDDを行い、病変部分の蛍光強度を、positive・negativeの2段階で評価する。Primary endpointは、蛍光強度と病理結果の一致割合、Secondary endpointは、有害事象、レーザーによる組

織障害とした。

拡大内視鏡で大型不規則血管 ( caliber variation, CV ) を認める症例ではT1b浸潤の可能性がきわめて高く、ME-IRIを用いるとそのpoolingの発色パターンにより診断できる可能性がある。これを検討するため、拡大赤外線内視鏡を用いた早期胃癌の深達度診断の研究では、前向き第2相試験を開始した。早期胃癌患者に対し、通常の内視鏡観察の後、ME-IRI監視下にICGを静注して標的病変付近の蛍光を観察する。IRIの発光が認められた部位ではME-NBI画像に切り替えて撮像し、静止画像と動画をファイリングする。2人以上の医師により診断を行い、手術後の切除標本病理結果と正確に対比した。

## 2) 外科治療

高度進行胃癌化学療法奏功例に対する手術療法に関する研究は、高度進行胃癌化学療法奏功例に対する、安全で有効な手術療法の開発を目的としている。愛知県がんセンター中央病院における2001年4月～2008年7月のStageIV胃癌治療例430例について、StageIVとなる因子による切除の適応の差について検討した。肝転移(H)、リンパ節転移(N)、腹膜転移(P)など、StageIVとなる因子別に、全体の生存成績を比較すると共に、それぞれの因子別に胃切除例、非切除例の予後を比較した。

安全な膵頭十二指腸切除法の開発の研究では、Soft pancreas症例における適切な膵切離法の検討およびCT perfusion imageを用いた膵線維化診断の検討を行った。膵臓非腫瘍部の硬さ ( soft pancreas ) は膵液瘻発生の強い予測因子であることは本研究や過去の報告で明らかになっている。しかし膵臓の硬さの定量化に関する方法論は定まっていない。一方膵の硬さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量化することにより硬さの定量化が可能と考えられる。そこでCT perfusion imageを用いて膵内の血流動態を調べることにより膵線維化の定量化が可能か前向き研究を行った。膵頭十二指腸切除予定20例について320列MDCTを用いたCT perfusion imageにより動脈血流量 ( arterial flow ; AF )、血液通過時間 ( mean transit time ; MTT ) を測定した。膵断端の顕微鏡学的な線維化割合 ( fibrosis ratio )、腺組織割合 ( gland ratio )、脂肪織割合 ( fat ratio )、微小血管密度 ( micro vessel density ) を画像解析装置により算出しAF、MTTとの相関を検討した。またAF、MTTと術後膵液瘻の相関を検討した。

## 3) 放射線治療

陽子線ワンショット照射法での陽子線は大強度であるため、その照射時間は非常に短時間で、照射中のビーム変動を計測できる線量分布計測システムが開発要素の一つとなる。的確に腫瘍へ照射することが要求されるため、照射される線量分布

測定に高い位置分解能が必要となる。高精度陽子線治療のための新技術開発の研究では、これらの要求を満足する特性を持つプラスチックシンチレータを用いた線量分布計測システムの立案・設計を行い、プロトタイプ製作を行う。製作したプロトタイプ線量分布計測システムを用いた基礎検証を実施した。

体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発に関する研究では、既治療頭頸部癌IMRT治療例6症例についてVMATでの治療計画を行い、MU値、治療時間について検討した。次に2010年10月から2013年2月までにVMATを施行した上咽頭がん患者17例について治療効果および有害事象を解析した。放射線治療は全例でVMAT 2 arcで行い、13例でSIB法を、3例でtwo step法を用いた。処方線量はPTVのD95を70Gy35分割とした。

## 4) ウイルス治療・免疫療法など

Telomelysinはウイルスの生活環に由来する巧妙な分子機構を基盤とする遺伝子改変生物製剤であり、従来の抗癌治療とは全く異なる作用機序を有することから独創性の高いシーズである。

Telomelysinは癌細胞の放射線によるDNA傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強し、また腫瘍内に投与されたTelomelysinはリンパ流に乗って所属リンパ節領域に拡散する。抗癌剤併用ウイルス療法の前臨床研究では食道癌細胞株をはじめとして各種癌細胞、肉腫細胞などを用いて、各種抗癌剤とTelomelysinの併用効果を検討した。容量依存曲線を作成し、CI ( combination index ) を算出することで相乗効果の確認を行った。また、抗癌剤先行、Telomelysin先行、あるいは同時投与など投与スケジュールと投与量を比較し、至適プロトコルを検討した。

WT1ペプチドワクチンとしては、HLA-A\*2402拘束性改変型WT1ペプチド3.0 mg / body + モンタナイド・アジュバントのエマルジョンを用い、切除不能進行性膵癌に対するWT1+ジェムザール対ジェムザール単独のランダム化第 相試験を実施中である。HLA-A 24 : 02あるいはHLA-A 02 : 01陽性の切除不能進行性膵癌患者150名をジェムザール標準療法にWT1ペプチドワクチンを2週間毎に投与する群と、ジェムザール標準療法群とに、1 : 1で非盲検ランダム化する。primary endpointとして1年生存率、secondary endpointとして全生存率を検討する。

科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究では、さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的にペプチド特異的CTLと $\gamma\delta$ T細胞大量培養法を確立した。強力な細胞療法の臨床応用を目指して、基礎研究で有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験においては必要最少動物数を用いる

とともに適正な飼育を行う。ト殺は苦痛を伴わないよう配慮するとともに大きな腫瘍を担がん状態で長期飼育し苦痛を与えるような事はしない。臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく臨床研究の倫理指針に準じ各施設の臨床試験審査委員会の許可の下に行う。また独立効果安全性評価委員により研究の続行、停止に関するアドバイスを受ける。個人情報保護には十分注意する。

## C . 研究結果

### 1) 診断

光線力学診断の研究では頭頸部、食道、胃、大腸早期がん患者各 2 例ずつ全 8 例登録され、全例合併症なく内視鏡切除が施行された。頭頸部の 1 例を除いて全例が切除標本で癌と診断され、癌 7 例中 positive と評価されたのは 2 例、非癌と診断された 1 例は negative と評価され、一致率は 3/8 (37.5%)。組織学的にレーザーによる組織障害は 1 例も認めなかった。全身的な有害事象は、軽度の肝機能障害のみで日光過敏症は認めなかった。

早期胃癌に対する合理的縮小手術を目的として ME-IRI および ME-NBI を使用して、早期胃癌の深達度診断を検討した研究では平成 24 年に倫理委員会の承認をうけ、ME-IRI、ME-NBI 併用の内視鏡検査の前向試験を開始した。平成 26 年 1 月現在で、計 21 例に対して ICG を静脈注射し、経時的に赤外光観察を行い、同時に ME-NBI 観察を行った。その後の手術標本病理結果では、19 例が深達度は T1b 以深であり、NBI では全例に CV が確認でき、CV への pooling は 16 例、病巣内の pooling は 20 例で見られた。

### 2) 外科治療

高度進行胃癌化学療法奏功例に対する手術療法に関する研究では、単一因子のみの StageIV R2 症例について検討すると、H 症例では長期生存は少なく、N/P 症例でごく少数の長期生存を認めたが、MST はそれぞれ H/N/P が 393 日/314 日/436 日と大きな差を認めなかった。各因子別に胃切除の有無による生存成績の差について検討すると、H 因子では胃切除例/非切除例の MST が 841/366 日、N 因子では 982/302 日、P 因子では 579/374 日と、どの因子においても胃切除群の予後が良好であり、各因子別に大きな差を認めなかった。

CT perfusion image を用いた腓線維化診断の研究では、動脈血流量 (AF) は腺組織割合 (grand ratio) ( $r=0.48$ ) と正の、線維化割合 (fibrosis ratio) ( $r=-0.68$ )、微小血管密度 (micro vessel density) ( $r=-0.57$ ) と負の相関を示し、血液通過時間 (MTT) は grand ratio ( $r=-0.46$ ) と負の、fibrosis ratio ( $r=0.72$ )、vessel density ( $r=0.59$ ) と正の相関を示した。一方脂肪織割合 (fat

ratio) は AF ( $r=-0.29$ )、MTT ( $r=0.25$ ) と有意な相関を示さなかった。腓液瘻症例と腓液瘻を起こさなかった症例で AF、MTT を比較すると、腓液瘻症例において AF は有意に高値 (107.0 vs. 37.1 ml/min/dl)、MTT は有意に低値 (12.4 vs. 43.0 s) であった。以上の結果より CT perfusion image による腓線維化 (腓臓非腫瘍部の硬さ) の定量化は一定程度可能と考えられる。

### 3) 放射線治療

高精度陽子線治療のための新技術開発として、肺がんなど動く腫瘍に対する高精度陽子線治療を実現可能とする陽子線ワンショット照射の研究開発を実施した。陽子線加速器から発生する大強度陽子線を活用し、腫瘍位置及び照射領域をリアルタイムイメージングしながら照射する方法である。腫瘍位置及び照射領域のリアルタイムイメージングのハードの開発を重点的に実施してきた。開発したプロトタイプ動的腫瘍位置確認システムでは、X 線透視画像による体内の腫瘍位置観測のために、フラットパネル検出器のプロトタイプシステムとして、浜松ホトニクス製のフラットパネルセンサ (C10900D) を採用した。構築した本センサとセンサからの出力データを制御する回路系、PC 系を備えた計測システムを利用して X 線照射実験を行った。X 線発生装置及び金マーカーを刺入した動体ファントムを用いて、開発したシステムの動的マーカー位置の検出を行い、得られたデータ解析から確認精度の検証を実施した。

VMAT では、従来の IMRT に比し、低 MU 値での治療が可能で、照射時間は IMRT の約 20 分から約 5 分と著明な短縮が得られた。次に観察期間中央値 18 ヶ月にて、2 年全生存/無再発生存/局所領域制御率は 82%/54%/92% であった。再発は局所領域/遠隔を 1/4 例に認めた。G3 急性期有害事象は粘膜炎/嚥下困難/皮膚炎を 9/8/6 例に認めた。晩期有害事象として G4 の喉頭浮腫を 1 例に認めた。G2 の口内乾燥は CRT 終了時及び最終観察日でそれぞれ 94%、13% に認めたが G3 以上の口内乾燥は認めなかった。

### 4) ウイルス療法・免疫療法など

抗癌剤併用ウイルス療法の前臨床研究では上皮系腫瘍細胞として、食道癌細胞株 (TE8、SEG1) を用いて検討を行ったところ、Telomelysin と 5-FU、シスプラチンの併用で TE8 ヒト食道扁平上皮癌細胞株、SEG1 ヒト食道腺癌細胞株、いずれでも相乗効果が認められた。また、抗がん剤先行、同時投与、Telomelysin 先行の 3 パターンを比較したところ、Telomelysin 先行後に抗癌剤を投与するスケジュールにおいて、より効果的な相乗効果を認めた。

非上皮系腫瘍細胞として骨肉腫細胞株（HOS、MNNG/HOS、143B、SaOS-2）を用いて、各種抗癌剤（シスプラチン、5-FU、ドキソルビシン）と Telomelysin の併用効果を検討したところ、Telomelysin とドキソルビシン、シスプラチンの併用ですべての骨肉腫細胞で相乗効果が認められた。

切除不能進行性膵癌に対する WT1+ジェムザール対ジェムザール単独の非盲検ランダム化第 Ⅲ 相臨床研究は、現在進行中で、26 年度中に中間解析を予定している。副作用としては、ジェムザールと考えられる副作用以外の副作用は見られていない。

科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究では、さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的に、PBMC をペプチドとゾレドロン酸で共刺激することにより、ペプチド特異的 CTL と  $\gamma\delta T$  細胞の大量培養法を確立してきた。機能解析の結果、 $\gamma\delta T$  細胞は肝細胞がんに対して細胞傷害活性を示し、ゾレドロン酸前処理によりその効果は増強した。両者の相加効果も検証し、現在臨床試験の計画を検討中である。

## D . 考察

手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがんが治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者の QOL 向上のために重要である。テロメラゼ活性依存性にごん細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起こすウイルス製剤 Telomelysin によるがん治療、がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法、など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発および適応拡大はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療 (IMRT)・強度変調回転放射線治療 (VMAT) などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者の QOL 向上に寄与するものと期待される。

赤外線拡大内視鏡、NBI 併用拡大内視鏡を用いた早期胃がんの深達度評価法、頭頸部がんおよび早期消化管がんに対するアミノレプリン酸を用いた光線力学診断の開発により手術の適正化および早期発見により低侵襲治療が可能になると期待される。

## E . 結論

### 1) 診断

赤外線拡大内視鏡 (ME-IRI) および NBI 併用拡大内視鏡 (ME-NBI) を使用して、早期胃がんの深達

度診断が術前により正確に実施可能となればより安全確実な胃がんに対する縮小治療が提供可能になると期待される。

### 2) 外科治療

現在、外科治療の研究は縮小手術が主流となっているが、従来手術適応のなかった進行がんでも薬物療法の進歩により down-staging を行った後に手術を追加することにより、治癒や長期生存が得られる可能性が期待できる。また、難治がんの代表である膵がんの手術がさらに安全に実施できるようになれば、膵がんの治療成績向上に寄与するものと期待される。

### 3) 放射線治療

陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療 (IMRT)・強度変調回転放射線治療 (VMAT) などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者の QOL 向上に寄与するものと期待される。

### 4) ウイルス療法・免疫療法など

手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがんが治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者の QOL 向上のために重要である。がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法、Telomelysin を用いたウイルス療法など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

## F . 健康危険情報

特になし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Hishida T, Yoshida J, Ohe Y, Aokage K, Ishii G, Nagai K. Surgical Outcomes after Initial Surgery for Clinical Single-station N2 Non-small-cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2014, 44(1):85-92.
- 2) Kirita K, Ishii G, Matsuwaki R, Matsumura Y, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K, Ochiai A. Identification of biological properties of intralymphatic tumor related to the development of lymph node metastasis in lung adenocarcinoma. PLoS One. 2013, 23;8(12):e83537.
- 3) Ogawa T, Niho S, Nagai S, Kojima T, Nishimura Y, Ohe Y, Kondo N, Yamaguchi T, Endo K, Izumi K, Minami H. Moderate renal dysfunction may not require a cisplatin dose reduction: a retrospective study of cancer patients with renal impairment.



- Int J Clin Oncol. 2013, 8(6):977-82.
- 4) Takahashi A, Ishii G, Kinoshita T, Yoshida T, Umemura S, Hishida T, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K, Ochiai A. Identification of prognostic immunophenotypic features in cancer stromal cells of high-grade neuroendocrine carcinomas of the lung. J Cancer Res Clin Oncol. 2013, 139(11):1869-7.
  - 5) Yoshida T, Ishii G, Goto K, Yoh K, Niho S, Umemura S, Matsumoto S, Ohmatsu H, Nagai K, Ohe Y, Ochiai A. Solid predominant histology predicts EGFR tyrosine kinase inhibitor response in patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2013, 139(10):1691-700.
  - 6) Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Takeuchi K, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2013, pii: S1470-2045(13)70142-6.
  - 7) Yoshida T, Yoh K, Goto K, Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, Ohe Y. Safety and Efficacy of Platinum Agents plus Etoposide for Patients with Small Cell Lung Cancer with Interstitial Lung Disease. Anticancer Res. 33(3):1175-9, 2013
  - 8) Shiozawa T, Ishii G, Goto K, Nagai K, Mimaki S, Ono S, Niho S, Fujii S, Ohe Y, Tsuchihara K, Ochiai A. Clinicopathological characteristics of EGFR mutated adenosquamous carcinoma of the lung. Pathol Int. 2013, 63(2):77-84.
  - 9) Nishijima N, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Aokage K, Tokunaga Y, Ichinokawa H, Ohe Y, Ochiai A. Cancer-initiating cell marker-positive cells generate metastatic tumors that recapitulate the histology of the primary tumors. Pathol Int 2013, 63: 94-101.
  - 10) Niho S, Kubota K, Nihei K, Sekine I, Sumi M, Sekiguchi R, Funai J, Enatsu S, Ohe Y, Tamura T. Dose-Escalation Study of Thoracic Radiotherapy in Combination With Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Pemetrexed Consolidation Therapy in Japanese Patients With Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2013, 14(1):62-9.
  - 11) 大江裕一郎、加藤晃史、堀之内秀仁編. ガイドラインには載っていない肺がん Practical Treatment. 株式会社メジカルビュー社、東京 2014
  - 12) 大江裕一郎、落合由美、松丸 礼編. がん患者さんのための国がん東病院レシピ. 法研、東京 2013
  - 13) 大江裕一郎. 脳転移に対する局所治療. 大江裕一郎、加藤晃史、堀之内秀仁編. ガイドラインには載っていない肺がん Practical Treatment. 株式会社メジカルビュー社、東京 2014
  - 14) 池村辰之助、大江裕一郎. EDの治療方針を教えてください (PS3,4ではどうしていますか?) 弦間昭彦編著 弦間昭彦編. 肺癌診療Q&A. 第2版 中外医学社、東京、pp214-217、2013
  - 15) 大江裕一郎. 重要性を増す腫瘍内科医の役割と腫瘍内科学の教育. 新医療 41(2): 19, 2014
  - 16) 杉山栄理、梅村茂樹、大江裕一郎. 高齢者・PS不良肺癌の化学療法 小細胞肺癌 日本臨床 71: 575-580, 2013
  - 17) 大江裕一郎. EGFR遺伝子変異例にEGFR-TKIを一次治療で使用するべき cons 呼吸器内科 23: 293-299, 2013
  - 18) 大江裕一郎. 肺がん薬物療法の進歩と展望 腫瘍内科 11: 1-6, 2013.
2. 学会発表
- 1) 大江裕一郎 (シンポジウム) 肺がんに対する分子標的治療の現状と展望 第58回日本口腔外科学会総会・学術大会福岡 2013年10月
  - 2) Ohe Y. Current status of lung cancer treatment in Japan The 6<sup>th</sup> Annual Meeting of Korean Association for Clinical Oncology Seoul November 2013
  - 3) 大江裕一郎 (特別企画) Best of WCLC2013 第54回日本日本肺癌学会総会 東京 2013年11月
- H : 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし

## 高度進行胃癌化学療法奏効例に対する安全な手術法の開発に関する研究

研究分担者 木下 平 愛知県がんセンター総長

### 研究要旨

高度進行胃癌症例に対しては、予後の向上が期待される、化学療法奏効例に対する手術療法を開発するため、前向き第II相臨床試験を計画した。検討の過程で、肝、リンパ節、腹膜などの各転移因子による治療成績、胃切除の意義と切除可能M1症例の治療成績、胃切除の意義をそれぞれ検討した。各転移因子によって、治療成績、胃切除の意義は大きな差はなく、転移因子により切除の適応を分ける必要性は低いと考えられた。切除可能M1症例は、切除例の一部に長期生存が認められ、化学療法先行が最適な治療とはいえない可能性もあるが、現時点では症例数も少なく、今後の検討課題と考えられた。化学療法奏効後の外科的切除の意義を検討する臨床第II相試験のプロトコール作成を終了、倫理審査を経て、症例集積を開始したところであり、今後の症例集積が期待される。

### A．研究目的

高度進行胃癌症例に対しては、全身化学療法が第一選択となることが多いが、化学療法のみでは根治が得られることはまれであり、何らかの治療開発が必要である。切除不能胃癌が化学療法により切除可能となった場合には、切除により長期生存が期待されるが、その切除の適応、安全性、効果についての情報はほとんどない。本研究は、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する、安全で有効な手術療法の開発を目的とする。前年度までの研究で、前向き試験により、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の安全性、有効性を検討していく必要性が認識され、本年度はプロトコール作成上問題となる細かな点について検討を行いながらプロトコールを作成し、試験を開始することを目的とした。

### B．研究方法

プロトコール作成中に問題となった以下の点について、愛知県がんセンター中央病院における2001年4月～2008年7月のStageIV胃癌治療例430例について検討した。

#### 1. StageIVとなる因子による切除の適応の差

肝転移(H)、リンパ節転移(N)、腹膜転移(P)など、StageIVとなる因子別に、全体の生存成績を比較すると共に、それぞれの因子別に胃切除例、非切除例の予後を比較した。

#### 2. 切除可能M1症例を本試験の対象とするか否か

細胞真陽性単独症例(CY1 only)、少数の肝転移症例(minimal H)、#16a2/b1にとどまる大動脈周囲リンパ節転移症例(PAN)などは、全身化学療法を第一

選択とすることには異論もあるため、これらの症例について、全体の生存成績を比較すると共に、それぞれの因子別に胃切除例、非切除例の予後を比較した。

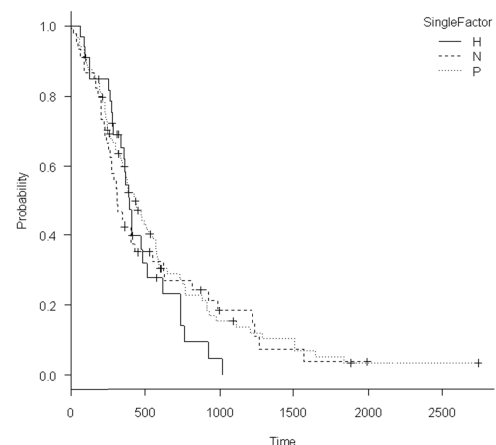
（倫理面への配慮）

研究で得られたデータはすべて統計学的に集計され処理されるため、患者個人の名前が公表されることはない。前向き臨床試験は、施設IRBの承認を得て、実施しており、倫理面にも十分に配慮している。

### C．研究結果

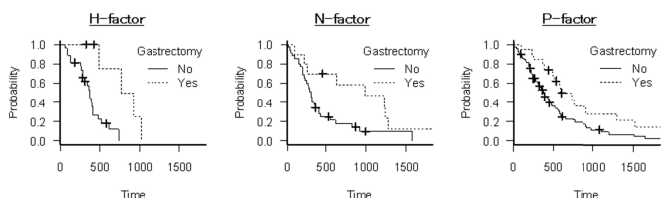
#### 1. StageIVとなる因子による切除の適応の差

単一因子のみのStageIV R2症例について検討すると、H症例では長期生存は少なく、N/P症例でごく少数の長期生存を認めたが、MSTはそれぞれH/N/Pが393日/314日/436日と大きな差を認めなかった(図1)。



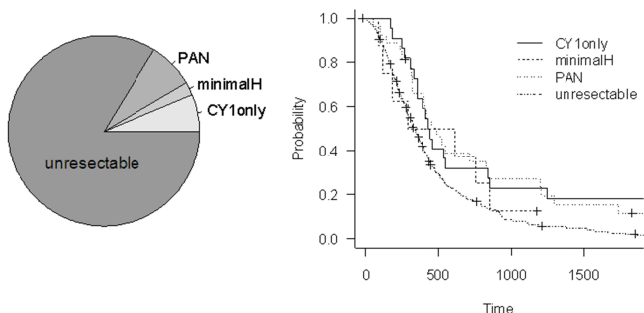
**図 1 StageIV R2 単一因子症例の因子別生存曲線**

各因子別に胃切除の有無による生存成績の差について検討すると、H 因子では胃切除例/非切除例の MST が 841/366 日、N 因子では 982/302 日、P 因子では 579/374 日と、どの因子においても胃切除群の予後が良好であり、各因子別に大きな差を認めなかった(図 2)。



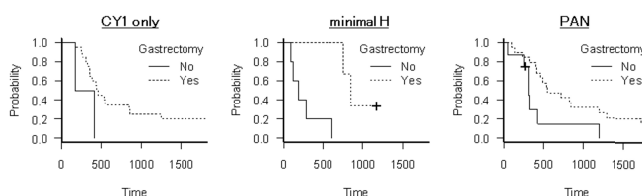
**図 2 StageIV R2 症例の胃切除有無別生存曲線**

2. 切除可能 M1 症例を本試験の対象とするか否か  
StageIV 症例中、CY1 only は 22 例、minimal H は 8 例、PAN は 27 例に認められた。CY1 only、PAN では一部に長期生存が認められた。(図 3)



**図3StageIV 症例中の切除可能 M1 症例とその治療成績**

CY1 の 22 例中、胃切除+術後補助化学療法が 20 例に、化学療法単独が 2 例に行われていた。化学療法単独の 2 例は術後 170 日、412 日で死亡していたのに対し、胃切除+術後補助化学療法が 20 例中 4 例が 5 年以上生存中であった。No.16a2/b1 までにとどまる大動脈周囲リンパ節転移単独症例の 27 例中、NAC+拡大郭清が 5 例に、姑息切除+化学療法が 14 例に、化学療法単独が 8 例に行われていたが、化学療法単独例は最長 1199 日で全例死亡していたのに対し、NAC の 5 例中 1 例では 1820 日を過ぎて生存中、姑息切除の 14 例中、2 例が 5 年を超えて生存中であった。比較的少数の肝転移単独症例は 8 例しかなかったが、肝切除が行われなかった 6 例は全例 3 年以内に死亡したのに対し、このうち肝切除を行った 2 例では、1 例は 851 日で死亡、もう 1 例は 1174 日で現在も生存中であった。(図 4)



**図 4 切除可能 M1 症例の胃切除有無別生存曲線**

以上の検討を踏まえ、高度進行胃癌化学療法奏功例に対する手術療法の意義について検討する臨床第 II 相試験のプロトコールを作成、試験を開始した。

**D . 考察**

胃癌は局所進展、リンパ節転移、肝転移などの血行性転移、腹膜転移など、多彩な浸潤・転移形式を示す。これまでの検討で、現状では化学療法奏功後に手術可能となる症例は比較的少ないこと、切除を考慮する症例のバイアスを考慮する必要はあるが、胃切除例が付加された症例では予後良好であることが明らかとなっているが、化学療法奏功例に対する切除の適応、安全性、効果についての前向きな情報はほとんどなく、前向き臨床試験により検討する必要がある。

今回の検討で、StageIV となる因子によって、治療成績や胃切除を付加することの意義はほぼ同等であることが示唆されたことから、前向き試験においては、StageIV となる因子を考慮することなく、全体を対象として施行することが適切と考えられた。切除可能 M1 症例については、切除例の一部に長期生存が認められ、化学療法先行が最適な治療とはいえない可能性もあるが、単施設の比較的少数例の検討であること、これらは次版の胃癌治療ガイドライン上、「切除可能 M1」として加えられる予定ではあるものの、現在の胃癌治療ガイドライン第 3 版では、M1 として化学療法、緩和治療の対象とされていることから、今回の試験においては、併せて検討の対象とすることとした。

**E . 結論**

高度進行胃癌症例は、化学療法のみでは根治は難しく、化学療法奏功後に手術を付加することで予後の向上が期待される。現在、化学療法奏功後の外科的切除の意義を検討する臨床第 II 相試験のプロトコール作成を終了、施設の倫理審査を経て、症例集積を開始したところであり、今後の症例集積が期待される。

**F . 研究発表**

- 1. 論文発表
- 1) Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K,

- Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M: Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. Gastric Cancer 2013.
- 2) Kobayashi Y, Fukui T, Ito S, Shitara K, Hatooka S, Mitsudomi T: Pulmonary metastasectomy for gastric cancer: a 13-year single-institution experience. Surg Today 2013, 43:1382-1389.
  - 3) 木下平, 木下敬弘, 斎浦明夫, 江碓実, 坂本裕彦, 伊藤誠二: 【胃癌肝転移に対する治療戦略】胃癌肝転移切除例に関する多施設共同研究. 癌の臨床 2013, 59:485-489.
  - 4) 伊藤友一, 三澤一成, 伊藤誠二: 【切徐可能なStage IV胃癌に対する外科治療】手術の適応と成績 腹腔洗浄細胞診陽性例 CY1胃癌に対する集学的治療. 臨床外科 2013, 68:1446-1449.
  - 5) 伊藤誠二, 伊藤友一, 三澤一成, 清水泰博, 木下平: 【胃がん治療の過去と未来】胃がんの集学的治療の近未来. 癌の臨床 2013, 59:307-313.

## 2. 学会発表

- 1) 伊藤誠二 M1 切除可能症例の治療 第85回日本胃癌学会総会 . 2013年2月 . 大阪
- 2) 伊藤誠二, 三澤一成, 伊藤友一, 金城和寿, 木下平 当院におけるConversion surgeryの治療成績と今後の展開 第85回日本胃癌学会総会 . 2013年2月 . 大阪

## G . 知的財産等の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし

## 高精度陽子線治療のための新技術開発に関する研究

研究分担者 西尾 禎治 国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発分野ユニット長

### 研究要旨

陽子線は高い線量集中性を示す物理特性を持っているが、現在の陽子線治療の方法では、この特性を十分に活かしてきれていない。この特性を十分に活かした陽子線治療の実現には、腫瘍への確に照射するための技術・実際に照射された位置を確認するための技術・照射方法を正確にシミュレートするための技術が必須である。これらの技術を統合したシステムの構築により、高精度陽子線治療を患者へ提供することが出来る。そこで、高精度陽子線治療の一つである、陽子線ワンショット照射の研究を実施する。

### A. 研究目的

現在、コンピュータ技術を駆使することで、複雑な腫瘍形状に対して高い線量集中性、更に高中低リスクの腫瘍への線量投与を制御可能な強度変調X線治療（IMRT）が世界的に普及している。その一方、陽子線治療や炭素線治療は、その歴史が浅いこともあり、古くから用いられている照射技術のままの治療が実施されている現状があり、X線治療と同様の先端技術を駆使した革新的な照射法へ進化を遂げる必要がある。

高い線量集中性を示す物理特性を利用した高精度陽子線治療を実現するには、1. 照射技術（陽子線スキャンニング照射法、強度変調陽子線照射法）2. シミュレーション技術（高性能治療計画装置及び高精度線量計算アルゴリズム）3. 位置確認技術（腫瘍位置決めシステム、照射領域可視化システム）の“3つの先端技術”が必要である。当センターにおいて、我々がこれまで取り組んできた、“3つの先端技術”の研究開発成果を集結させて一つに統合することで、世界に類を見ない最先端陽子線治療技術を実現する。その一つとして、動く腫瘍に対して短時間で的確な陽子線治療を実施する、陽子線ワンショット照射法の確立を目指す。

現在、呼吸性移動を伴う腫瘍、肺や肝臓など

に対する陽子線治療では呼吸同期照射法が実施されている。レーザー変位計などの外部計測器を用いて呼吸に伴う腹部の変動を外部モニターすることで呼吸波形として出力し、照射前にシネマモードの透視画像を撮影することで、呼吸フェーズに対応した腫瘍位置の確認を行う。その確認後、陽子線を呼吸波形のフェーズに同期（呼気に同期）させて照射する。この場合、陽子線照射中、腫瘍位置は間接的に外部計測による呼吸波形を信頼して実施される。陽子線の呼吸同期照射法では、照射中に腫瘍位置を直接的に観ていない、複数回の呼吸フェーズに同期させた照射によって照射時間が長い、といった問題点があり、陽子線の照射精度を悪化する要因となる。

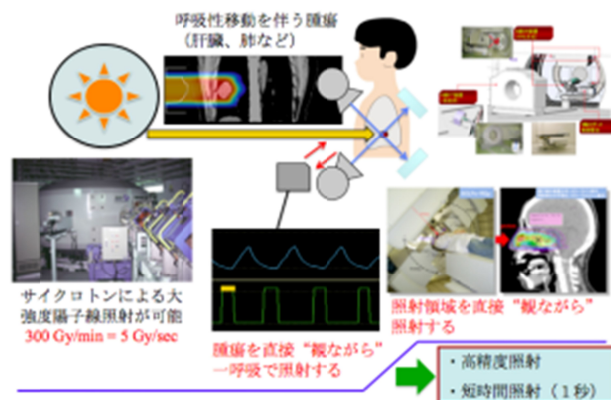


図1：陽子線ワンショット照射法の概念図。

そこで、陽子線呼吸同期照射の問題点を解決する手法として、陽子線ワンショット照射法を考案した。図1に考案した陽子線ワンショット照射法の概念図を示す。陽子線ワンショット照射法は、陽子線サイクロトロン加速器から出射される大強度陽子線を用いて、陽子線照射中の腫瘍位置を直接的に観測し、腫瘍位置の同定によるビーム制御を可能とするシステムを主軸として構成する。尚、当センターの陽子線サイクロトロン加速器は10cm照射野で5Gy/secの大強度陽子線が照射可能である。また、陽子線ワンショット照射により腫瘍へ確実に照射したことを確認するために、これまで研究開発してきた照射領域可視化システム(Beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port : BOLPs-RGp)との融合によって、高精度の陽子線治療を提供する統合システムの構築を念頭とする。これまでの研究開発において、プロトタイプ腫瘍位置透視画像同期陽子線照射システムを構築(図2及び3参照)した。

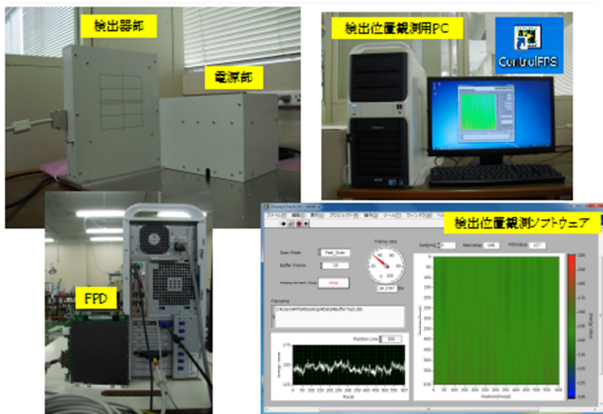
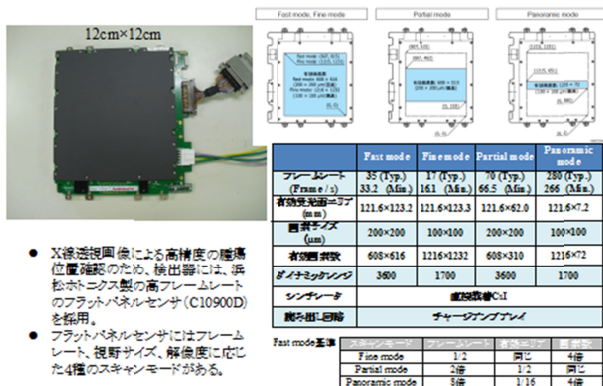


図2：開発したプロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システム。



- X線透視画像による高精度の腫瘍位置確認のため、検出器には、浜松ホトニクス製の高フレームレートのフラットパネルセンサ(C10900D)を採用。
- フラットパネルセンサにはフレームレート、視野サイズ、解像度に応じた4種のスキャンモードがある。

図3：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムのフラットパネル検出器部分の仕様。

本年度の研究では、プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの性能評価実験を実施することで、開発した本システムの性能が陽子線ワンショット照射法の実現に対して十分満足しているかを検証することを目的とする。

## B. 研究方法

開発したプロトタイプ動的腫瘍位置確認システムでは、X線透視画像による体内の腫瘍位置観測のために、フラットパネル検出器のプロトタイプシステムとして、浜松ホトニクス製のフラットパネルセンサ(C10900D)を採用した。本センサの最大有効視野サイズは124.8 mm×124.8 mmで、解像度・フレームレート・有効視野サイズに応じた4種類の撮影モードを備えている。

構築した本センサとセンサからの出力データを制御する回路系、PC系を備えた計測システムを利用してX線照射実験を行った。図4に示す、X線発生装置及び金マーカーを刺入した動体ファントムを用いて、開発したシステムの動的マーカー位置の検出を行い、得られたデータ解析から確認精度の検証を実施した。

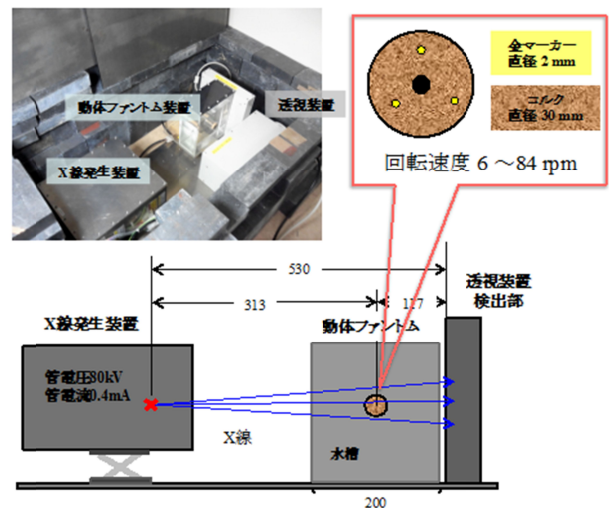


図4：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの性能評価実験系。

## C. 研究結果

フレームレート17、35、70 fpsのスキャンモード(Fine、Fast、Partialモード)で、運動するマ

ーカーの位置を確認することができた。図5に移動速度1.8 cm/sの金マーカーをフレームレート35 fpsのスキャンモードで撮影した画像と、解析のために金マーカー位置検出のために2値化処理した画像を示す。また、金マーカーの移動速度が上昇するにつれ、撮影できる像がかすむことが観測された。

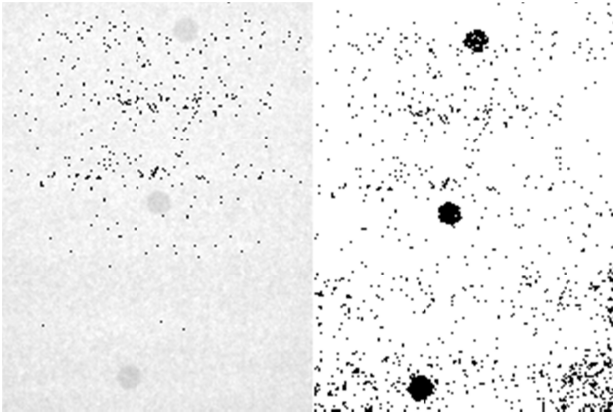


図5：フレームレート35 fpsの撮影画像（左図）と2値化処理画像（右図）。

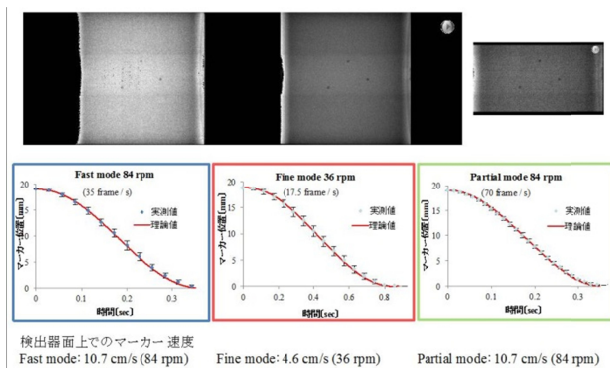


図6：金マーカー移動速度に応じた撮影モードごとの実測画像（上図）と時間ごとの金マーカー位置の理論値と実測値の比較グラフ（下図）。

2値化処理後の撮影画像データの重心計算を行うことで、金マーカーの中心位置を実測値として求め、動体ファントムの設定回転速度から算出される金マーカーの位置を理論値として、双方の値の比較検証を実施した。図6は金マーカー移動速度に応じた撮影モードごとの実測画像の結果及び時間ごとの金マーカー位置の理論値と実測値の比較をグラフ化した結果である。4つの撮影モードにおいて、Fine、Fast、Partialモードでは金マ

ーカーの像を確認出来たが、280 fpsと最もフレームレートが高いPanoramicモードでは、画像コントラストが悪く、像の確認が十分に出来ず、解析に活用するには困難なデータであった。

## D. 考察

本研究において考案した、陽子線ワンショット照射法は、大強度陽子線の発生と陽子線照射中の腫瘍位置の直接的観測が重要であり、それ故にプロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムを構築した。

開発した本システムに組み込まれた高フレームレートフラットパネル検出器は4つの撮影モードを有しているが、フレームレートの最も高いPanoramicモードでは、実際に患者体内に挿入された金マーカーを追従するためのX線照射強度（通常的一般撮影で利用されるX線照射強度）では、画像コントラストが悪く、その理由は単フレーム当りのX線照射量が少ないためであると考えられる。その一方で、呼吸性移動での腫瘍の動きは、最大で5 cm/s くらいであると言われている。その場合、フレームレートが17.5 fpsであるFineモードでは2.9 mmの位置精度、35 fpsであるFastモードでは1.4 mmの位置精度、70 fpsであるPartialモードでは0.7 mmの位置精度で金マーカーを追従することが可能である。また、各撮影モードでの撮影視野サイズは、Fineモード及びFastモードで約12 cm×12 cmに対して、Partialモードでは約12 cm×6 cmと小さい。そのため、金マーカーを挿入した際の留置点が12 cm×6 cmの撮影視野内であれば、0.7 mmの位置精度での金マーカーの追従、即ち、呼吸性移動を伴う腫瘍位置の同定が可能になると考えられる。実用的にはFastモード、12 cm×12 cm撮影視野サイズ、35 fps、1.4 mm位置精度での活用が有用と思われる。尚、各撮影モードでの画素サイズは、何れに撮影モードでも0.2 mm以下と十分小さいと判断できる。

プロトタイプシステムから臨床利用の実用シ

システムへの拡張においては、既存の位置決め用透視画像システムとの融合したシステムレイアウト（図7参照）また、高フレームレートフラットパネル検出器からの画像データ処理機能及び陽子線照射トリガー出力機能の整備を実施していかなければならない。

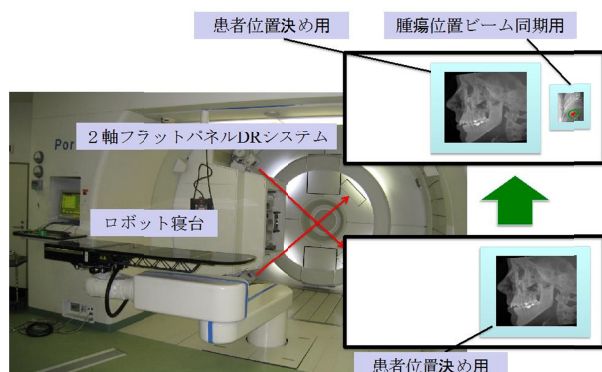


図7：陽子線ワンショット照射法を臨床で利用するための透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの実用機案。

## E . 結論

本研究では、陽子線ワンショット照射法の実現を目指した、動的腫瘍位置確認システムのプロトタイプシステムの開発と基礎検証を実施した。124.8 mm×124.8 mmの視野サイズでは35fpsの高フレームレート観測でシステムが稼働することを確認でき、陽子線ワンショット照射法の実現へ向けて期待出来る成果であった。今年度の研究目的は十分に達成された。

現在、まだ多くの研究開発要素が残っているが、考案した陽子線ワンショット照射法は新規性と発展性を兼ね備えており、その研究成果は呼吸変動を伴う腫瘍に対する高精度陽子線治療を多くの患者へ提供することに貢献すると思われる。

## F . 研究発表

### 1.論文発表

- 1) M. Kawashima, T. Arij, S. Kameoka, T. Ueda, R. Kohno, T. Nishio, S. Arahira, A. Motegi, S. Zenda, T. Akimoto, R. Hayashi, “Locoregional control after intensity-modulated radiotherapy for

nasopharyngeal carcinoma with an anatomy-based target definition,” Jpn. J. Clin. Oncol. 43(12), 1218-1225 (2013).

- 2) T. Nishio, K. Matsushita, M. Sekine, S. Nakamura, S. Tanaka, A. Miyatake, “Study of dose-volume delivery guided proton therapy,” J. J. Radiol. Tech. 69(11), 1297-1305 (2013).
- 3) A. Miyatake, T. Nishio, “Application of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei for therapeutic SOBP proton beam,” Med. Phys. 40(9), 091709-1-9 (2013).

### 2.学会発表

- 1) T. Aso, T. Akagi, G. Iwai, A. Kimura, T. Maeda, N. Matsufuji, T. Nishio, C. Omachi, T. Sasaki, W. Takase, T. Toshito, T. Yamashita, Y. Watase, “Recent updates and plan in Geant4 based particle therapy system simulation framework,” 2013 IEEE NSS, Seoul, October 27 – November 2, 2013.
- 2) M. Yamada, D. Amano, T. Tachikawa, H. Nonaka, T. Nishio, “Built in online-PET system of Sumitomo proton therapy system,” ACCAPP 2013, Bruges, August 5 – 8, 2013.
- 3) J. Inoue, T. Ochi, T. Morita, T. Tachikawa, T. Asaba, R. Kohno, K. Hotta, Y. Matsuzaki, T. Nishio, T. Akimoto, “Development of beam scanning control system for proton radiation therapy,” PTCOG 52, Essen, June 2 – 8, 2013.
- 4) J. Hoshino, T. Aizawa, H. Onishi, M. Araya, T. Nishio, H. Shono, Y. Sugama, I. Maeshima, H. Fujimoto, Y. Itou, “Current Status of Proton Therapy Project at Aizawa Hospital,” PTCOG 52, Essen, June 2 – 8, 2013.
- 5) 秋元哲夫、小野澤正勝、茂木厚、荒平聡子、戸嶋雅道、全田貞幹、川嶋光彦、河野良介、西尾禎治、“局所限局性前立腺癌に対する陽子線治療による寡分割照射法の初期経験”、日本



- 放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
- 6) 西尾禎治、漆山秋雄、黒河千恵、“組織等価型熱蛍光フィルムの陽子線線量特性の検証”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 7) 松下慶一郎、西尾禎治、関根雅晃、家城和夫、“陽子線治療における体内中での標的原子核破砕反応の研究”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 8) 関根雅晃、西尾禎治、松下慶一郎、小泉哲夫、“陽子線照射領域シミュレーションのための核破砕反応の断面積測定”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 9) Takahisa Hirai, Soichiro Sato, Hiroaki Fujimori, Teiji Nishio, Ryuichi Okayasu, Akira Fujimori, Keisuke Sasai, Mitsuko Masutani, “Radiosensitization by PARP inhibition to proton beam irradiation in cancer cells,” 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3-5日
  - 10) 中村哲志、浅井博之、秋田峻吾、上窪純史、石橋京、武居秀行、丸山浩一、早川和重、西尾禎治、“陽子線治療用線量分布測定システムの開発及び評価”、日本医学物理学会第106回学術大会、2013年9月17-18日
  - 11) 西尾禎治、“陽子線治療におけるPETイメージング”、合同シンポジウム3-医学物理におけるイノベティブテクノロジー、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 12) 前島偉、星野淳一、須釜裕也、藤本宏幸、伊藤靖浩、大西洋、荒屋正幸、西尾禎治、庄野博三、野中英生、“相澤病院陽子線治療施設の整備状況について-その1”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 13) 須釜裕也、星野淳一、前島偉、藤本宏幸、伊藤靖浩、大西洋、荒屋正幸、庄野博三、野中英生、西尾禎治、“相澤病院陽子線治療施設の整備状況について-その2”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 14) 松下慶一郎、西尾禎治、玉木聖一、稲庭拓、野口綾太、鈴木龍彦、中村哲志、川端麻莉子、杉浦彰則、“陽子線治療における体内中での標的原子核破砕反応の研究”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 15) 玉木聖一、西尾禎治、古田琢哉、前山拓哉、石川顕一、福西暢尚、姫野龍太郎、“原子核反応による生成2次粒子を考慮した陽子線治療シミュレーションの研究”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 16) 野口綾太、西尾禎治、菅原浩一郎、玉木聖一、岡本俊、“高精度陽子線照射のための動的腫瘍位置確認システムの開発”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 17) 鈴木龍彦、川端麻莉子、株木重人、窪秀利、谷森達、西尾禎治、“陽子線照射における体内中ブラックピーク位置計測システムの基礎検証”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 18) 余語克紀、青山結樹、横澤淳司、中村哲志、武居秀行、花田剛士、上窪純史、西尾禎治、丸山浩一、早川和重、“プラスチックシンチレータによる線量分布計測の試み”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 19) 玉木聖一、岩本涼太郎、中村哲志、畑中星吾、橋本成世、西尾禎治、“発光波長の異なるプラスチックシンチレータを用いた4次元線量分布測定器の開発”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日

## **G：知的所有権の取得状況**

1. 特許取得
  - 1) 特許第 5339592 号：陽子線治療におけるポジトロン放出核種のアクティビティ分布のシミュレーション方法
  
2. 実用新案登録  
該当なし
  
3. その他  
該当なし

## 高精度放射線治療を含む臨床研究における精度管理システムの開発に関する研究

研究分担者 角 美奈子 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医長

### 研究要旨

本研究における臨床情報・精度管理システムの構築は、新規治療技術の臨床研究の推進に貢献することを目的としている。強度変調放射線治療の新たな治療技術に対し本システムの運用を通じた問題点の収集と解析・システムの改善をすすめた。

転移性脳腫瘍に対する臨床試験では、同意より治療開始までの期間を短縮することが重要な課題となっており、本研究では治療計画過程の検討により治療計画時間の短縮を実現した。Ewing肉腫の計画中の多施設共同臨床試験では、強度変調放射線治療及び陽子線治療を含む放射線治療と化学療法・手術の併用による複雑な集学的治療を計画している。必要な臨床情報の適切な提供により適切な治療計画が作成可能となるため、治療計画の立案より実施に至る臨床情報・精度管理を一元管理するシステムの構築を実施している。

わが国の放射線治療における構造的問題である放射線腫瘍医、医学物理士を始めとする専門家の不足に対しては、本研究で開発してきた臨床情報・精度管理システムは問題解決の有効な方法の一つと考えられる。

### A．研究目的

本研究は高精度放射線治療を含む臨床研究に必要な、臨床情報・精度管理を目的としたシステムの開発を行っている。

放射線治療では新たな治療技術（方法・装置）の開発・臨床応用により、臨床上必要な精度管理内容も変化し、新たな項目や内容の複雑化・重要性への対応が必要となっている。本研究では新技術の臨床応用への対応及び臨床研究の負担軽減と迅速化を図る事を目的とした、臨床情報・精度管理システムの構築とその運用による改善を行っている。

本研究における臨床情報・精度管理システムの構築は、新規治療技術の臨床研究の推進に貢献することを目的としているため、新たな治療技術に対し本システムの運用を通じた問題点の収集と解析・システムの改善をすすめた。

### B．研究方法

強度変調放射線治療（以下、IMRT）や定位放射線治療など高精度放射線治療を含む臨床試験の実施において、本研究で開発している臨床情報・精度管理システムを運用・評価し問題点の改善を行った。

本年度は、先端的放射線治療における精度管理において、マンパワーに配慮したシステム開発・改善と放射線腫瘍医や医学物理士などの専門家育成を考慮したシステムの構築について、特に重点的に取り組んだ。

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床研究においては施設のIRBに審査を依頼し了承の下研究を行うこととしている。また個人を特定可能とする情報は情報収集の範囲外とし、情報管理には十分な配慮を尽くして行っている。

## C . 研究結果

新たに開発されたIMRT方法である Volumetric Modulated Arc Therapy (強度変調回転照射：以下VMAT)を含む臨床試験において、本研究で構築している情報・精度管理システムを応用し、運用を通じた問題点の収集と解析・システムの改善をすすめた。

転移性脳腫瘍に対する海馬線量低減全脳照射 + 局所同時ブースト強度変調放射線治療第 Ⅰ 相試験における検討

本臨床試験は、2013年より症例登録を開始し8例が治療を行ってきた。転移性脳腫瘍を対象としているため、臨床試験同意より治療開始までの期間を短縮することが重要な課題となっている。本研究では治療計画過程の検討により、必要なりスク臓器のdelineationより治療計画の最適化過程の見直しを実施し、治療計画時間の短縮を実現した。

今後は治療計画parameterの検討により、治療時間の短縮も検討していく予定である。

Ewing肉腫に関する治療期間短縮を検討する臨床試験

計画中の多施設共同臨床試験である本臨床試験について、臨床試験の開始前に品質管理・品質保証のためのシステム構築を行っている。

本臨床試験では日本の小児を含む臨床試験初の、IMRT及び陽子線治療を含む放射線治療と化学療法・手術の併用による集学的治療を計画しているため、治療計画内容と精度検証の詳細な検討が必要となりシステム化をすすめている。本研究は、Ewing肉腫のみでなく今後はじまる複数の小児がん治療の臨床試験にも応用を拡大することを想定して

いる。複雑な集学的治療の一環を担う放射線治療においては、必要な臨床情報の適切な提供により、正確な状況把握が可能となり、適切な治療計画が作成可能となる。治療計画の立案より実施に至る臨床情報・精度管理を一元管理するシステムの構築を実施している。

## D . 考察

高精度放射線治療は、効果的かつ副作用の少ない放射線治療を実施するためには重要な手段であるが、有用性の検証や治療の標準化過程における位置づけの検討などが不十分である。これらの課題の解決には臨床試験による情報の蓄積が必要であるが、臨床試験実施上問題となる治療時間及び品質管理・品質保証に要する時間が課題となっている。

本研究で検討している VMAT は、新たな IMRT 技術の一つでありガントリーを回転しながら IMRT を行う。同等ないしより良好な線量分布を達成しつつ、治療時間の短縮が可能となっている。

しかし、治療計画より検証に要する時間は治療技術の進歩と相反するように、短縮することが困難であるのが実態である。各施設でマンパワー不足と臨床業務の増加の中、IMRT の実施に必要な業務がマンパワーや使用可能な装置・設備により可能なプロセスの工夫により、必要時間の短縮に努めているのが現状である。しかし臨床研究では一定のレベル以上の治療計画および線量検証は、試験治療の質を保持するために不可欠な内容であり、効率化は慎重に実施すべき項目となっている。

本研究では治療計画過程の検討により計画時間の短縮を可能としたが、特に重点的に検討してきたマンパワーに配慮した先端的放射線治療における精度管理システム開発・改善の検討に関しては、問題解決の一步を踏み出したにすぎないと考えている。

治療時間および線量検証に要する時間に関連する事項について精査し、最適化を試みる事で臨床試験実施に関する時間的課題の解決を図り、臨床研究の円滑な推進に寄与することを計画している。

臨床試験の適切な実施に関して重要な臨床情報の収集より治療計画立案・検証・実施に関しては、新たな臨床試験の開始に合わせシステムを運用し、今後は多施設共同臨床試験における臨床情報・精度管理システムの評価・改善を図る事が重要と考えている。

## E. 結論

放射線治療の技術革新は、臨床試験による評価によりその成果および問題点が明らかとなり、次の進歩につながると考えられる。わが国の放射線治療における構造的問題である放射線腫瘍医、医学物理士を始めとする専門家の不足に対しては、先端的治療の実施に関する臨床研究の実施自体が専門家育成にも貢献しうると考えられる。

先端的治療の円滑な遂行に負担軽減とマンパワー対策が喫緊のわが国において、本研究で開発してきた臨床情報・精度管理システムは問題解決の有効な方法の一つと考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Noda K, Goto K, Mori K, Tamura T. Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2013, 104: 93-7.
- 2) Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Itami J. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. *J Radiat Res.* 2013, 54: 931-7.
- 3) Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *J Neurooncol.* 2014, 116: 145-52.
- 4) Shibamoto Y, Sumi M, Onodera S, Matsushita H, Sugie C, Tamaki Y, Onishi H, Abe E, Koizumi M, Miyawaki D, Kubota S, Ogo E, Nomiya T, Takemoto M, Harada H, Takahashi I, Ohmori Y, Ishibashi N, Tokumaru S, Suzuki K. Primary CNS lymphoma treated with radiotherapy in Japan: a survey of patients treated in 2005-2009 and a comparison with those treated in 1985-2004. *Int J Clin Oncol.* (in press)

## 2. 学会発表

JCOG 脳腫瘍グループ・放射線治療支援センター  
角美奈子・前林勝也・多湖正夫・石倉聡・成田善孝・渋井壮一郎．悪性神経膠腫に対する放射線化学療法のランダム化第 II/III 相試験(JCOG0305)最終報告  
日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013、青森

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

肺癌診療ガイドライン(2014年版)日本肺癌学会  
小児がん診療ガイドライン(2011年版) 日本小児がん学会 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍

## 切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法に関する研究

研究分担者 渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科 医長

### 研究要旨

外科切除・放射線治療非適応と判断された肺悪性腫瘍を対象として局所麻酔下にラジオ波熱凝固法（radiofrequency ablation: RFA）を施行し手技確立と安全性を検討した。重篤な合併症はみられず、良好な局所制御率を得ており、本治療法は外科切除・放射線治療非適応の肺悪性腫瘍に対する有望な局所療法と考えられる。

### A．研究目的

臨床病期 IA 期の原発性肺癌で、腫瘍学的には手術により根治が望めるものの、低肺機能などの理由で手術も定位放射線治療もできないといった患者が少なからず存在する。また転移性肺腫瘍で、その局在や数から手術も定位放射線治療も非適応となる症例にもしばしば遭遇する。このように従来はやむなく best supportive care に回っていた患者を救済する目的で本研究を開始した。

### B．研究方法

治療は入院のうえ行う。局所麻酔の後、CT 透視下に病変の位置を同定、穿刺針を挿入し焼灼を行う。CT を撮像し病変周囲に全周性にスリガラス上の濃度上昇（surrounding GGA）が生じたことを確認して終了とする。治療終了後に CT にて気胸、出血の有無を確認する。翌日の胸部 x 線写真にて問題がなければ退院とする。その後外来にて CT、採血による経過観察を 3 か月ごとに 3 年間以上行う。本治療は自由診療として行われ、有害事象のための費用ならびに入院費用は全て保険適応外で全額患者負担となる。前日入院し手技翌日退院の標準入院パターンで約 30-40 万円程度の患者負担となる。

（倫理面への配慮）

“切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法の臨床試験”の実施計画書を院内倫理審査委員会に送り、2007 年 3 月に承認を得ている（研究番号 18-46）。患者、家族には治療施行前に研究の目的、予想される合併症等の説明を十分行い承諾書に署名していただいたのち施行している。

### C．研究結果

本年度は 5 症例 6 病変に対して RFA 治療を施行した。年齢は 40～81 歳。手術非適応の理由としては全員が低肺機能であった。治療後合併症は気胸（保

存的に治癒）が 1 例に認められたのみで、本年度も治療関連死亡例はなかった。

### D．考察

本年度も生命危機に瀕するような重篤な合併症はなく、本治療法は比較的安全な局所療法と考えられた。本治療法は外科切除不能、放射線治療非適応と判断された原発性あるいは転移性肺悪性腫瘍に対して高い局所制御能と安全性を有する有望な局所療法と考えられる。

### E．結論

これまでのところ重篤な合併症はなく、また放射線治療と違い、再発や再々発に対しても繰り返し治療が可能である点も大きな利点である。従来はやむなく緩和ケアに回っていた患者を救済することができる可能性があり、本研究の社会的貢献度は相当高いと思われる。

### F．研究発表

#### 1．論文発表

- 1) Watanabe S, Asamura H, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K; for the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Results of T4 Surgical Cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: Should Mediastinal Fat Tissue Invasion Really be Included in the T4 Category? Journal of Thoracic Oncology. 2013,8(6):759-765.
- 2) 渡辺俊一．臨床研修医のための肺癌症例の実際．メディカルレビュー社．一瀬幸人，加藤治文，呉屋朝幸，西條長宏，中西洋一（監修）．池田徳彦，石倉聡，楠本昌彦，久保田馨，倉田宝保，坪井正博，早川和重，野口雅之，山本信之（編集）．第 4 章 外科治療（総説） - 小型肺癌に対する術式の選択．2013年，

PP90-91．出版地：東京．

- 3) 渡辺俊一．臨床研修医のための肺癌症例の実際．メディカルレビュー社．一瀬幸人，加藤治文，呉屋朝幸，西條長宏，中西洋一（監修）．池田徳彦，石倉聡，楠本昌彦，久保田馨，倉田宝保，坪井正博，早川和重，野口雅之，山本信之（編集）．第 章 外科治療（総説） - 術後死亡率と合併症発症率 2013年 PP92-93．出版地：東京．
- 4) 渡辺俊一．肺癌診療Q&A 第2版 一つ上を行く診療の実際．中外医学社．弦間昭彦（編著）．治療方針 - A．非小細胞癌 - 10.隣接臓器合併切除の適応をどのように考えますか？2013年，PP186-189．出版地：東京．

## 2. 学会発表

### 【海外招請講演】

- 1) Watanabe S. Surgery and the New Stage IIIA: Role of neoadjuvant and adjuvant therapies, 15th World Conference on Lung Cancer, Invited presentation, Sydney, Australia, 2013 Oct

### 【国内招請講演】

- 1) 渡辺俊一．分葉不良の右中葉切除～リンパ節郭清中心に～，第7回General Thoracic Surgical Forum，招請講演，東京都，2014年2月
- 2) 渡辺俊一．安全な右中葉及び下葉切除術の基本と応用，第6回みんなで学ぼう肺がん手術上達のコツ，座長及び招請講演，東京都，2013年12月
- 3) 渡辺俊一．高い根治性と低い合併症率を両立させた肺がん手術を行うにはどうすればよいか？～国立がん研究センター中央病院における基本的考え方と手技の実際～，第54回日本肺癌学会総会，ランチョンセミナー，東京都，2013年11月
- 4) 渡辺俊一．開胸下胸部外科手術の基本手技，3rd NCC School of Thoracic Surgery, 教育講演，富士市，2013年11月
- 5) 渡辺俊一．肺がんの外科治療戦略はどう変わってきたのか、どこに行くのか？～縮小手術からMultimodality治療まで～，第71回呼吸器合同北陸地方会，教育セミナー，富山県，2013年11月
- 6) 渡辺俊一．肺門部浸潤肺がんに対する手術テクニック，Learning Expertise in Thoracic Surgery 2013，ランチョンセミナー，東京都，2013年9月
- 7) 渡辺俊一．最新の肺がん手術及び治療，第2回鹿児島呼吸器外科フォーラム，招請講演，

鹿児島市，2013年7月

- 8) 渡辺俊一．開胸下胸部外科手術の基本手技，2nd NCC School of Thoracic Surgery, 教育講演，富士市，2013年6月
- 9) 渡辺俊一．肺癌手術における血管処理の基本的考え方とテクニック，第161回日本胸部外科学会関東甲信越地方会，招請講演，高崎市，2013年3月
- 10) 渡辺俊一．私が見せたい手術・見せたくない手術，第6回General Thoracic Surgical Forum，招請講演，東京都，2013年2月
- 11) 渡辺俊一．開胸下胸部外科手術の基本手技，1st NCC School of Thoracic Surgery, 教育講演，富士宮市，2013年1月

### 【シンポジウム】

- 1) 渡辺俊一．肺癌治療における拡大手術(郭清)における海外・国内現状トレンド．第30回日本呼吸器外科学会 サテライトシンポジウム，シンポジウム，名古屋市，2013年5月

### 【一般演題】

- 1) 渡辺俊一，中川加寿夫，櫻井裕幸，浅村尚生．右肺上葉切除における徹底した肺門部廓清の手技とコツ．第54回日本肺癌学会総会，一般演題（ビデオ），東京都，2013年11月
- 2) 渡辺俊一．上大静脈(SVC)切除再建手術における留意点と手技のコツ，第30回日本呼吸器外科学会総会，一般ビデオ「拡大手術」，名古屋市，2013年5月

## G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1.特許取得

#### 特許出願中

- 1) 特願 2007-41498 「癌の悪性度を分類する方法、装置およびプログラム」  
発明者：松尾久美子、上甲 剛、楠本昌彦、渡辺俊一、吉田幸弘、土屋了介、鎌江春憲、田中悠子  
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社  
出願日：平成19年2月21日
- 2) 特願 2006-336432 「縦隔リンパ節郭清で切除される領域を複数の区域にセグメンテーションする装置およびプログラム」  
発明者：田中悠子、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤  
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリ

ューション株式会社 株式会社 AZE

出願日:平成 18 年 12 月 9 日 補正手続書提

出日:平成 19 年 8 月 9 日(発明者追加のため)

- 3) 特願 2006-336431 「肺を肺区域の単位に自動的にセグメンテーションする装置およびプログラム」

発明者:田中啓介、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤

共願人:国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社 株式会社 AZE

出願日:平成 18 年 12 月 13 日 補正手続書

提出日:平成 19 年 8 月 9 日(発明者追加のため)

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

該当なし



## Precision-guided surgery(PGS:精密誘導手術)を誘導する技術の開発に関する研究

研究分担者 伊関 洋 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授

### 研究要旨

悪性脳腫瘍治療で、手術は重要な治療手段の一つである。拡大摘出は、失語症や運動麻痺などの神経学的合併症の危険性があり術後 QOL に重大な影響を及ぼす可能性が増大する。低侵襲で正確な術中デジタル医療情報の取得と治療工程の最適化要素技術の開発も進んできた。Quality of Therapy を極限まで高めるために、術前の精緻な手術計画を術中に正確に実行する Precision-guided surgery を誘導する技術の開発を行う。

### A . 研究目的

悪性脳腫瘍摘出術で機能領域、正常組織、腫瘍組織を明確に区別・可視化するナビゲーション技術を開発し、機能領域を温存し腫瘍組織のみを摘出する Precision-guided surgery を実現する。具体的には術中 MRI 画像ベースの解剖学的ナビゲーションを基本とし、残存腫瘍の治療を可能にする光線力学療法(PDT)・覚醒下手術の導入により、最大限の摘出と最小限の侵襲による高品質の手術治療を達成する。

### B . 研究方法

術中 MRI 画像を基にした解剖学的ナビゲーションを基本とし、覚醒下手術により機能領域を可視化同定することで守るべき神経線維を同定し温存する。覚醒下手術では支援システム IEMAS を用いる。未来予測手術により、摘出部位の機能同定を事前に評価し、最大限の摘出と機能温存の最適化を目指す。用手的に最大限の腫瘍摘出を行うが、残存腫瘍の治療を可能にすべく光線力学療法を行う。

顕微鏡手術での術者の手ぶれ防止と疲労軽減をサポートするインテリジェント手台デバイスの開発。

(倫理面への配慮)

光線力学療法のためのレザフィリンを悪性脳腫瘍へ適用する臨床研究について、本学倫理委員会の承認を受けている。

### C . 研究結果

「術中 MRI ・ナビゲーション」

2000 年 3 月から 2013 年 7 月までに、0.3T 術中 MRI を使用した脳神経外科手術は、1,235 例(機械トラブルにより 4 例中断)であった。成果をふまえて、9 月より 0.4T 術中 MRI に更新した。

「覚醒下手術」

覚醒下手術時の提示タスク・患者応答・術野画像・刺激位置を示すナビゲーション画像・覚醒度を示す BIS モニタの情報を画像上で統合するツールとして、IEMAS を開発した。覚醒下手術ガイドラインを策定し、英文以外に日本語(医学書院平成 24 年)の学会ガイドラインを発行した。

「光線力学療法(PDT)」

医師主導治験で登録された薬剤投与 27 例(女子医大 19 例、東京医大 8 例)が安全性解析対象、病理中央診断で初発膠芽腫であった 13 例が主な有効性解析対象で、1 年生存率 100%、生存期間中央値 24.8 ヶ月であった。6 ヶ月無増悪生存率(PFS)100%、PFS 中央値 12.0 ヶ月であり、レーザ照射部位の 6 ヶ月 PFS 100%、12 ヶ月 PFS 92.3%と局所再発制御が示唆された。一方、全 27 例中重篤な有害事象は 6 名(22.2%)に 9 件発現したが、いずれも治験薬・PDT 及び治験機器との因果関係は否定された。皮膚光感受性反応は 78%が 8 日以内、15 日後には全例消失した。医師主導治験終了後、薬事承認申請を行い、平成 25 年 9 月 20 日薬事承認された。平成 26 年 1 月 31 日、保険医療による光線力学療法第 1 例を実施した。

厚生労働省平成 25 年度新医療機器使用要件等基準策定事業(光線力学療法用レーザ)において、脳神経外科学会で委員会を開催し、ガイドライン報告書を作成し、厚生労働省へ提出する。

「顕微鏡手術での術者の手ぶれ防止と疲労軽減をサポートするインテリジェント手台デバイス」

アームは、術者の前腕の回内および回外運動、手首の回転以外の動きに追従できるよう 5 自由度構成とし、カウンターウェイト方式による自重補償機構を搭載した。また、カウンターウェイトの質量および位置を変更することでモーメントのバラ

ンスを調整する構成としており、可動範囲内でモーターと術者の腕の重量が釣り合い、かつ腕の上下動への追従性を向上している。このような構造により、また安全性確保を考慮し、モーターなどアクチュエータによるアームの動作を不要とした。さらに、各関節部には無励磁ブレーキを内蔵ししており、これによりアームの位置を固定し腕を支持できるようにしている。

#### D . 考察

Precision-guided surgery を実現するための基盤技術として顕微鏡手術での術者の手ぶれ防止と疲労軽減をサポートするインテリジェント手台デバイスを開発した。覚醒下手術を支援するための IEMAS および術中フローサイトメトリーによる悪性脳腫瘍迅速診断技術は製品化に向けて、メーカーとともに臨床研究中である。学会主導の覚醒下手術ガイドラインの日本語版が出版され、更なる普及が見込まれる。また残存腫瘍を対象とした PDT は薬事承認され、本年 1 月より保険診療下での治療を開始した。要素技術の積み重ねにより、臨床現場に届けることが可能となった。

#### E . 結論

タラポルフィリン Na と PDT レーザを用いた PDT は、悪性脳腫瘍、特に初発膠芽腫症例に対して生存期間、無増悪再発期間の延長効果が示唆された。薬事承認され、保険診療を開始した。臨床研究支援センター等の更なる環境整備が必要であるが、医師主導治験は希少疾患対象治療や国産新規治療の薬事承認のために有用な方法であると考えられる。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Goto T, Hongo K, Yako T, Hara Y, Okamoto J, Toyoda K, Fujie M, Iseki H. The Concept and Feasibility of EXPERT: Intelligent Armrest Using Robotics Technology. Neurosurgery, 2013, 72(1):39-42.
- 2) Suzuki T, Yoshimitsu K, Muragaki Y, Iseki H. Intelligent Operating Theater; Technical Details for Information Broadcasting and Incident Detection System. Journal of Medical and Biological Engineering, 2013, 33(1):69-78.
- 3) Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, Maebayashi K, Saito T, Okada Y, Kaneko S, Matsumura A, Kuroiwa T, Karasawa K, Nakazato Y, Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconduc

tor laser in patients with malignant brain tumors. J Neurosurg., 2013, 119(4):845-52.

#### G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## 早期胃癌に対する合理的治療法の開発に関する研究

- 拡大赤外線内視鏡を用いた早期胃癌の深達度診断の試み -

研究分担者 佐野 武 がん研究会有明病院 消化器外科 消化器外科部長

### 研究要旨

早期胃癌に対する合理的な治療法開発の一環として、正確な深達度診断のための拡大内視鏡検査の開発を企画した。粘膜下層浸潤胃癌（T1b）で特異的に見られると考えられる大型不規則血管（caliber variation, CV）を、赤外線およびNarrow bandによる拡大内視鏡にて診断し、切除胃の病理標本との詳細に比較する。前向き第2相試験を開始し、21例まで検討が進んでいる。

### A．研究目的

早期胃癌に対して低侵襲治療を適用するには正確な深達度診断が求められる。特に粘膜内癌（T1a）と粘膜下層癌（T1b）の識別は、内視鏡治療、手術あるいは縮小リンパ節郭清の適応決定のための重要な因子であるが、従来の内視鏡や超音波内視鏡（EUS）の診断精度には限界がある。赤外線拡大内視鏡（ME-IRI）およびNarrow-band imaging併用拡大内視鏡（ME-NBI）を用いてT1bの診断精度の改善を目指した。

### B．研究方法

拡大内視鏡で大型不規則血管（caliber variation, CV）を認める症例ではT1b浸潤の可能性がきわめて高く、ME-IRIを用いるとそのpoolingの発色パターンにより診断できる可能性がある。これを検討するため、前向き第2相試験を計画した。早期胃癌患者に対し、通常の内視鏡観察の後、ME-IRI監視下にICGを静注して標的病変付近の蛍光を観察する。IRIの発光が認められた部位ではME-NBI画像に切り替えて撮像し、静止画像と動画をファイリングする。2人以上の医師により診断を行い、手術後の切除標本病理結果と正確に対比する。

（倫理面への配慮）研究に使用する器機、薬剤ともに広く臨床に用いられており、安全性には問題がない。研究は施設倫理委員会の承認を得て行われ、患者への十分な説明の後に文書による同意を得て実施される。

### C．研究結果

我々はME-NBIによる検討により、CVを認めるT1b病変では、VEGFの強発現および粘膜浅層にsmooth muscle Actin (SMA)陽性血管が認められることを報告してきた。すなわち、CVは腫瘍の

粘膜下層浸潤に関連した腫瘍血管である可能性があり、これを内視鏡的に診断できればT1bへの浸潤の診断確度が高まる。

平成24年度に、内視鏡器機および画像ファイリングシステムに関してオリンパス社と協議を行い、プロトコールを完成させてがん研有明病院倫理審査委員会に提出し、平成25年5月に承認が得られた。平成26年1月現在で、これまでの9例に加え、新たに12例を追加し、計21例に対してICGを静脈注射し、経時的に赤外光観察を行い、同時にME-NBI観察を行った。その後の手術標本病理結果では、19例が深達度はT1b以深であり、NBIでは全例にCVが確認でき、CVへのpoolingは16例、病巣内のpoolingは20例で見られた。

### D．考察

ME-IRIとME-NBIの併用によりCVの存在を確実に診断でき、かつそれがT1bの浸潤診断に対して非常に高い特異度・陽性反応的中率を示せば、無駄な診断的内視鏡切除を省略することが可能となる。

### E．結論

早期胃癌に対する合理的な治療法開発の一環として、正確な深達度診断のための赤外線およびNarrow bandを用いた拡大内視鏡検査を開発すべく臨床研究を開始した。現段階では症例数が不十分であり、有意な所見と判断できないが、今後症例を蓄積し、さらに検討していく予定である。また合わせて病巣内のICGのpoolingについても検討していく。

### F．研究発表

1．論文発表

なし

2. 学会発表

堀内祐介、藤崎順子、佐野武．拡大赤外線内視鏡による早期胃癌の深達度診断の試み．第86回日本胃癌学会総会ビデオワークショップ 3. 2014年3月22日横浜

**G. 知的財産等の出願・登録状況**（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究

研究分担者 藤元 博行 国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科 科長

**研究要旨**

ロボット支援前立腺全摘手術における有用性を検討するための臨床試験のコンセプトを検討しエンドポイントの設定をおこなった。外科治療に対する優位性に関するエンドポイントとして、偏差が大きい手術内容の偏差が減少することに優位性があるとの結論に到達し、尿道膀胱吻合率の改善をプライマリーエンドポイントとした試験を計画。倫理審査委員会の承認のもと研究を開始した。目標症例数250例、登録期間3年である

**A．研究目的**

da Vinci手術システムによるロボット支援前立腺全摘が2012年4月に保険収載された。しかしその有効性を強調する多くの報告は後ろ向き試験によるもので「標準治療である開腹前立腺全摘に対して遜色がない」という結論である。このためロボット支援前立腺全摘の有効性を検討するphase II試験を計画して開始した。

**B．研究方法**

手術療法においては手術法の優劣を検討するランダム化試験が実施しにくく、症例選択のバイアスや術者の技量などもあり、新しい技術を優位性だとする根拠は乏しいまま臨床の現場に導入されていく傾向がある。手術療法の優劣を決定するために必要なエンドポイントについて検討を行い開腹前立腺全摘においては偏差が大きい項目があることに着目した。手術療法において偏差が大きいというのは、ばらつきがあり安定していないストレスのある困難な方法であることを現していると判断したためである。この解析に基づきロボット支援前立腺全摘に関する研究計画書を作成し、倫理審査委員会で2012年8月に承認され現在試験を続行している。

（倫理面への配慮）

2012年8月7日「ロボット支援前立腺全摘に関する第II相臨床試験」として倫理審査委員会の承認を得て試験を開始している。手術に関しては患者本人から文書による同意を取得して行われている。新規の医療機器による試験の場合、通常の標準的な治療、つまり今回の場合には開腹による前立腺全摘に変更する基準が重要であるが本試験では「術中合併症や手術時間が6時間、出血が900ccを超えた場合や機器のトラブルにより続行が困難と判断された場合にはロボット支援前立腺全摘を中止し、プロトコル治療として開腹前立腺全摘を行う」と規定して実施している。

**C．研究結果**

2005年1月から2010年12月までに実施した開腹前立腺全摘887例におけるばらつきの大きい項目での平均、標準偏差はそれぞれ出血量720cc、530cc、尿道留置カテーテル留置期間9.8日、13.1日、入院期間13.1日、15.0日であった。出血はもとも前立腺周囲には静脈が発達しており、個体差が大きいこと、出血への対処が困難なことに起因している。尿道カテーテル留置期間は前立腺を摘出したあと膀胱と尿道を吻合する際、骨盤底での操作となり、操作そのものにかかなりの技術が必要なことによる。入院期間を規定する因子としては創感染と骨盤内リンパ節郭清にともなうリンパ瘻の発生に起因していた。従ってこのような項目について改善がなされるのなら新しい技術は優位性があるといえるとのコンセプトに至った。ロボット支援前立腺全摘においては出血量に関してはロボット支援前立腺全摘が気腹を行うことから気腹圧により静脈出血がコントロール可能であり、出血量はあきらかに減少する。リンパ瘻に関しても腹膜を切開することにより減少する。従って正確な操作が狭い空間で行うことが必要な尿道膀胱吻合において本装置の安全性、有効性をprimary endpointとして検討することを目的とした。目標症例数250例、登録期間3年として研究を開始し、現報告書作成時に40例に対して本手術を実施している。

**D．考察**

近年、本邦の癌の外科治療においても低侵襲性に重きが置かれ、いろいろな医療機器や方法が導入されてきた。しかし手術療法においては手術法の優劣を検討するランダム化試験が実施しにくく、症例選択のバイアスや術者の技量などもあり、新しい技術を優位性だとする根拠は乏しいまま臨床の現場に導入されてきた側面があり、腹腔鏡手術が典型である。今回、本邦でもロボット支援前立

腺全摘が保険収載されたわけであるが、本当にロボット支援手術は将来性がある技術か実は検証されたわけではない。da Vinci 手術支援前立腺全摘手術における優位性を強調する報告は、あくまで自施設における多数例を実施した結果の報告が大多数である。しかし手術技術の評価においては症例選択のバイアスや術者の技量などにより結論のエビデンスレベルの限界がある。ラーニングカーブも一つの視標であるが数値化は困難であり解釈を困難にしている。このような検討を行い、手術における標準偏差に着目した方法論に到達したことは今後の研究においても意味のあるものと思われる。

3.その他  
該当なし

## E . 結論

外科治療に対する優位性に関するエンドポイントを検討し、偏差の大きさに着目し、これを改善できれば治療として優越性があるとのコンセプトを確立し前向き試験として研究を開始した。目標症例数 250 例、登録期間 3 年である。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Hara T, Nakanishi H, Nakagawa T, Komiyama M, Kawahara T, Manabe T, Miyake M, Arai E, Kanai Y, Fujimoto H. Ability of preoperative 3.0-Tesla magnetic resonance imaging to predict the absence of side-specific extracapsular extension of prostate cancer. Int J Urol., 2013, 20(10): 993-9.

### 2 . 学会発表

- 1) 藤元博行: 広汎前立腺全摘術. [ビデオシンポジウム]. 第6回日本ミニマム創泌尿器内視鏡外科学会学術集会, 2013.
- 2) 藤元博行: 開腹による前立腺全摘は生き残れるか?. [シンポジウム3]. 第27回日本泌尿器内視鏡学会総会, 2013.
- 3) 藤元博行: 前立腺癌、直腸癌治療後の膀胱全摘. Urological Cancer Seminar in Sapporo. 2013.
- 4) 藤元博行: 難易度の高い手術を実践するために - 電気メスの原理とその可能性 - . 三河手術手技研究会, 2013.
- 5) 藤元博行: 手術技術の向上を目指して. 第7回城東LUTSセミナー, 2013.

## G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得  
該当なし

2.実用新案登録  
該当なし

## 科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 中面 哲也 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野長

### 研究要旨

我々は、Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン療法の開発を行ってきた。その成果により製薬会社への導出も実現し、企業治験も実施されているが、全ての患者に十分な CTL の誘導が可能であったわけではない。今年度の成果として、非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療での EGFR-T790M 変異による耐性克服を目指した研究の成果として、EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドを同定して、久留米大学と共同で PCT 出願を行った。ペプチド特異的 CTL と T 細胞の併用療法の有効性を示すデータ、並びに、ペプチド特異的免疫療法と抗 PD-1 抗体併用療法の有用性を示すデータも得ることができた。さらなる強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発が必要であり、今後も新規ペプチドワクチン療法、さらに強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発を目指して研究を推進する。

### A . 研究目的

我々は、Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン療法の開発を行ってきた。その成果により製薬会社への導出も実現し、企業治験もスタートしたところであるが、全ての患者に十分な CTL の誘導が可能であったわけではない。またペプチドワクチンによりがんの完全寛解をきたす症例はまれである。進行がんに対するペプチドワクチン療法の効果は限定的であると言わざるを得ず、さらに強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発が必要である。

### B . 研究方法

- 1) さらに強力な免疫細胞療法の開発 ペプチド特異的 CTL と T 細胞大量培養法の確立 我々は、新規培養法により、ペプチド特異的 CTL と T 細胞を大量に誘導する方法を確立してきた。強力な細胞療法の臨床応用を目指して、基礎研究で有用性を検討する。
- 2) ペプチド特異的免疫療法・抗 PD-1 抗体併用療法の有効性の検討 これらの併用療法が期待通りの有効性を示せるかどうか、in vitro の実験系と in vivo のマウスモデルを用いて検討する。
- 3) 進行食道がん・大腸がんを対象にした新規ペプチドワクチン療法の臨床試験の計画 自ら同定した HSP105 ペプチド 4 種類を用いた臨床試験を計画し、実施を目指す。
- 4) EGFR-T790M 変異由来抗原を標的としたがん

ワクチン療法の開発 非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療での EGFR-T790M 変異による耐性克服を目指した研究として、EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドの同定を試みる。

(倫理面への配慮)

国立がん研究センターでは、教育研究に関わる生命倫理ならびに安全管理に関する問題を審議して、これらが適切に遂行されるように、国立がん研究センター倫理審査委員会が設置され規則が整備されている。本研究において、臨床試験や臨床検体を用いた研究は国立がん研究センター倫理審査委員会に申請し承認を得た後に実施する。その際、研究担当者は、ヘルシンキ宣言に従い臨床研究を実施する。患者に対しては説明文書を用いて説明し、自筆の同意書にて同意を確認する。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払う。さらに動物実験に際しては、施設の動物実験指針を遵守し、動物愛護にも留意して研究を遂行するよう努めている。

### C . 研究結果

- 1) さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的に、PBMC をペプチドとゾレドロン酸で共刺激することにより、ペプチド特異的 CTL と T 細胞の大量培養法を確立してきた。機能解析の結果、T 細胞は肝細胞がんに対して細胞傷害活性を示し、ゾレドロン酸前処理によりその効果は増強した。両者の相加効果も検証し、現在臨床試験の計画を検討中である。
- 2) ペプチド特異的免疫療法・抗 PD-1 抗体併用療

法の有効性の検討においては、OVA ペプチドワクチン腫瘍内局注と抗 PD-1 抗体を併用すると、ペプチド特異的 CTL の抗腫瘍免疫応答が明らかに増強した。また GPC3 ペプチド特異的 CTL クローンに抗 PD-1 抗体を添加培養することで、抗原ペプチド特異的な機能増強が確認され、GPC3 ペプチド特異的免疫療法と抗 PD-1 抗体併用療法の開発を行う根拠の 1 つとなる結果を得ることができた。

- 3) マウスでの非臨床試験を追加し、進行食道がん・大腸がんを対象にした新規ペプチドワクチン療法の臨床試験の計画を倫理審査委員会に申請して、臨床試験の実施を目指しているが、未だ承認を得られていない。
- 4) EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドを同定して、久留米大学と共同で PCT 出願を行った。

#### D . 考察

我々は、Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン療法の開発を行ってきた。臨床試験で得られた貴重な検体を用いた免疫学的な解析により、様々なエビデンスも得られた。その成果により製薬会社への導出も実現し、企業治験も実施されているが、全ての患者に十分な CTL の誘導が可能であったわけではない。進行がんに対するペプチドワクチン療法の効果はまだまだ限定的であると言わざるを得ず、さらに強力な新規免疫治療、あるいは併用療法の開発を目指す。

#### E . 結論

非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療での EGFR-T790M 変異による耐性克服を目指した研究の成果として、EGFR T790M 変異由来の CTL エピトープペプチドを同定して、久留米大学と共同で PCT 出願を行った。ペプチド特異的 CTL と T 細胞の併用療法の有効性を示すデータ、並びに、ペプチド特異的免疫療法と抗 PD-1 抗体併用療法の有用性を示すデータも得ることができた。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, Nakatsura T. Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer. *Oncol. Rep.*, 2014, 31(3), 1051-8.
- 2) Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F, Nakatsura T. Significant Clinical Response of Progressive

Recurrent Ovarian Clear Cell Carcinoma to Glypican-3-derived Peptide Vaccine Therapy: Two Case Reports. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.*, 2014, 10(2), 1-8.

- 3) Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Sawada Y, Sakai M, Shirakawa H, Nobuoka D and Nakatsura T. Analysis of cytotoxic T lymphocytes from a patient with hepatocellular carcinoma who showed a clinical response to vaccination with a glypican-3-derived peptide. *Int. J. Oncol.*, 2013, 43(4): 1019-26.
- 4) Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Mitsunaga S, Nobuoka D, Mizuno S, Takahashi M, Yamauchi C, Endo I, Nakatsura T. Remarkable tumor lysis in a hepatocellular carcinoma patient immediately following glypican-3-derived peptide vaccination: An autopsy case. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.*, 2013, 9(7): 1-6.
- 5) Nobuoka D, Yoshikawa T, Fujiwara T, and Nakatsura T. Peptide intra-tumor injection for cancer immunotherapy : Enhancement of tumor cell antigenicity is a novel and attractive strategy. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.*, 2013, 9(6): 1234-6.
- 6) Nobuoka D, Yoshikawa T, Takahashi M, Iwama T, Horie K, Shimomura M, Suzuki S, Sakemura N, Nakatsugawa M, Sadamori H, Yagi T, Fujiwara T, Nakatsura T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement of antigen-specific cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.*, 2013, 62(4): 639-52.
- 7) Iwama T, Horie K, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shimomura M, Sawada Y, Nakatsura T. Identification of an H2-K<sup>b</sup> or H2-D<sup>b</sup> restricted and glypican-3-derived cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide. *Int. J. Oncol.*, 2013, 42(3): 831-8.
- 8) Sawada Y, Ofuji K, Sakai M, Nakatsura T. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *Liver Tumor, INTECH*, 2013, 59-89.
- 9) Nakatsura T, Nakamura Y. Chapter 21. Immunotherapies for Liver Tumors. In: Yuman Fong, Jia-hong Dong. (eds). *Hepatobiliary Cancer*, People's Medical Publishing House-USA, 2013, 607-38.
- 10) 大藤和也, 中面哲也, 特集 変貌するがん免疫療法 ペプチドカクテルワクチン療法, 腫瘍内科, 2013, 12(2): 122-9.



- 11) 澤田雄, 中面哲也, 第1部 第1章 腫瘍免疫における免疫担当細胞と免疫分子の役割 6.腫瘍抗原の分類と抗原特異的免疫療法の免疫学的評価, 実験医学増刊号, 2013,31(12):66-71.
- 12) 酒井麻友子, 中面哲也, 特集 外科医のための癌免疫療法-基礎と臨床 臨床編 肝がんに対するペプチドワクチン療法, 臨床外科, 2013,68(8):920-5.
- 13) 大藤和也, 中面哲也, トピックス 2.肝癌のワクチン療法, コンセンサス癌治療, ヘルス出版, 2013,12(2):114-6.

## 2. 学会発表

- 1) ペプチド-HLA class II 間相互作用に基づいた細胞傷害性T細胞の機能評価についての検討, 齊藤桂吾, 中面哲也, 第17回日本がん免疫学会(山口)2013年7月3日~5日
- 2) Glypican-3(GPC3) ペプチドワクチン投与後に誘導されたペプチド特異的 CTL の腫瘍内浸潤の証明, 吉川聡明, 下村真菜美, 酒井麻友子, 大藤和也, 高橋真理, 澤田雄, 信岡大輔, 中面哲也, 第17回日本がん免疫学会(山口)2013年7月3日~5日
- 3) ゴレドロン酸処理をした肝細胞がんに対する T 細胞の細胞傷害性の検討, 須貝詩織, 吉川聡明, 下村真菜美, 中面哲也, 第17回日本がん免疫学会(山口)2013年7月3日~5日
- 4) 肝細胞がんと小児がんに対するペプチドワクチン療法の開発, 中面哲也, コアシンポジウム がんペプチドワクチン療法の最近の進歩と臨床応用の展望, 第72回日本癌学会(横浜)2013年10月3日~5日
- 5) Glypican-3 ペプチドワクチン投与によって誘導されたペプチド特異的 CTL の腫瘍内浸潤の証明, 吉川聡明, 下村真菜美, 酒井麻友子, 大藤和也, 高橋真理, 澤田雄, 信岡大輔, 中面哲也, 第72回日本癌学会(横浜)2013年10月3日~5日
- 6) 肝細胞がんに対する T 細胞の細胞傷害性はゴレドロン酸処理で増強する, 須貝詩織, 吉川聡明, 下村真菜美, 中面哲也, 第72回日本癌学会(横浜)2013年10月3日~5日
- 7) リンパ球減少誘導後のホメオスタティックプロリファレーションを利用した癌抗原特異的免疫療法の増強を目指した検討, 藤浪紀洋, 吉川聡明, 澤田雄, 下村真菜美, 岩間達章, 中面哲也, 第72回日本癌学会(横浜)2013年10月3日~5日
- 8) Possibility of immunotherapy Targeting EGFR

T790M Mutation for EGFR TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer, Ofuji K, Yoshikawa T, Tada Y, Sakai M, Shimomura M, Yamada T, Sasada T, Nakatsura T, The International Symposium on Immunotherapy(London),October 11-12,2013

- 9) 癌ペプチドワクチンの展望: 企業治験と医師主導臨床治験, シンポジウム, 中面哲也, 第26回日本バイオセラピー学会(盛岡)2013年12月5日~6日
- 10) 非小細胞肺がんにおける EGFR-TKI に対する耐性獲得変異 EGFR T790M 由来抗原の免疫原性の評価, 大藤和也, 吉川聡明, 下村真菜美, 多田好孝, 酒井麻友子, 中面哲也, 第26回日本バイオセラピー学会(盛岡)2013年12月5日~6日
- 11) CTL および T 細胞の細胞移入療法と効果増強を目指した検討, 粕谷匡史, 下村真菜美, 多田好孝, 吉川聡明, 安部良, 中面哲也, 第26回日本バイオセラピー学会(盛岡)2013年12月5日~6日
- 12) 放射線治療との融合も期待される最近のがん免疫療法の進歩, 中面哲也, 第5回日本放射線外科学会(高崎)2014年1月18日

## G. 知的財産等の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし

## 科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発に関する研究

研究分担者 平家 勇司 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野ユニット長

### 研究要旨

再生医療関連新法の成立に関連し、細胞療法の開発事情が大きく変化した。条件付き承認、先進医療 B により、細胞製剤製造並びに臨床試験の進め方をどのようにすべきか、多角的方面から議論した。これらを、珠玖班、アジア細胞治療学会と協同して、国内外の規制をどう作るべきかを議論した。併せて、本研究班内で以前から実施している、ハプロ移植関連遺伝子治療の患者検体の解析を行った。

### A．研究目的

再生医療関連新法の成立によって、細胞療法開発の環境が一変した。治療用細胞の製造委託制度と早期承認制度は、これまでに積み上げてきた院内調整品としての細胞製剤製造を前提とした臨床開発戦略を大きく揺らがせている。それらに対応するため、本年度は細胞製剤の各種規制に対する議論を深めるとともに、それに対応するための対応準備と共に、現在までに行った細胞療法の科学的裏付けを取る検討を行った。

### B．研究方法

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：

1) 国際細胞治療学会並びにアジア細胞治療学会において、海外の規制事情と開発事情を情報を収集し、日本における細胞療法にかかわる規制の現状並びに再生医療関連新法と比較検討する、2) 共同研究を実施中の細胞製剤製造企業、関連資材の提供企業（培地、培養バッグ等）と新法の有用性と問題点、並びにそれに対する対応店を協議し、細胞製造法に反映させる、3) それらの結果を、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業：珠玖班)の議論の中に反映させ、省令等作成の際の提言につなげる。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法：1) 臨床研究実施に関して・・・患者登録が困難との判断のもと、プロトコルの変更の手続きを行う。ハプロ移植が多く実施されている韓国との共同治験実施をめざし、対応を行う。細胞製剤製造に使用する原材料が変更となったため、製造法の再確認を行う。

2) 遺伝子治療を受けた患者検体の解析に関して・・・過去に遺伝子治療を受けた患者検体を用いて、詳細な免疫解析を行う。特に投与細胞製剤の詳細な解析と、免疫再構築の解析に焦点を絞る。

（倫理面への配慮）

患者あるいはボランティア検体を用いた研究実施に際しては、臨床研究倫理指針等の関連指針を踏まえた研究計画を作成し、国立がん研究センター内の倫理審査委員会の承認を受けた上で行った。

### C．研究結果

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：

1) 国際細胞治療学会並びにアジア細胞治療学会の中で、細胞療法開発にかかわる規制に関して、EMA、KFDA 等と議論をした。細胞医療分野に、条件付き承認制度をいち早く取り入れた韓国では、条件付き承認後の有効性評価の試験実施に大きな労力が払われており、同様の制度を取り入れようとしているわが国の参考になると思われる。

2) 共同研究を実施中の細胞製剤製造企業に関しては、院内調整品としての治療用細胞製剤製造と共に、センター化した施設での細胞製剤製造を見据えた、細胞製剤製造並びに品質管理法の確立をめざした検証を行った。また、共同研究培地製造工場の GMP 化を支援、並びに培養バッグ、洗浄・濃縮バッグ等の医療用具への申請の可否に関して関連機関との協議を行った。

3) それらの成果を、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業：珠玖班)での議論に反映させた。省令等作成の際の提言は、珠玖班にゆだねる。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法：ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法：

1) 臨床研究実施に関して・・・代替ドナーとして臍帯血が主流となっているわが国では、ハプロ移植の患者登録が困難との判断のもと、プロトコ

ールの変更の手続きを実施中。韓国との共同治療実施に際し、韓国側の体制は順調に整った。一方、細胞製剤製造に使用する原材料が変更となったため、細胞製剤製造の製造法の再検証、同等性の確認を実施中。

2) 過去に遺伝子治療を受けた患者検体を用いた、詳細な免疫解析を行った。解析に際しては、がん研究開発費を用いて立ち上げた、Biotherapy Core Facility を用いて、Cancer Immunotherapy Consortium 等が提唱する MIATA 基準に準じて行った。

## D. 考察

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：細胞製剤製造と臨床試験・承認に分けて考察する。細胞製剤製造は、薬事法下で取り扱うのはセンター化した施設で製造された細胞製剤に限定され、医療機関で製造したものは医師法下で取り扱われるべきという意見が大勢であった。アカデミア発の細胞療法開発において重要なのは、院内調製品とセンター化した細胞調製施設で製造する細胞製剤の同等性の保証に関しては、今後の議論を要する。臨床試験・承認に関しては、現在議論されている「薬事法下での条件付き承認」は、センター化した細胞調製機関による製造が前提であり、「院内調製品」を用いた試験は先進医療 B にとどめ、条件付き承認の対象にならないとの意見が大勢である。これらの意見を踏まえると、現在まで行ってきた院内調製品を用いた臨床開発の出口戦略を再考する必要があると考えられる。

がん治療の領域においては、条件付き承認後の比較試験の実施に関し、疑問視する意見が得られた。アジア細胞治療学会における規制セッションでも、条件付き承認において先行する韓国で同様の問題が起こっており、最終ゴールである承認並びに標準治療につながる最短の道であるかを慎重に議論する必要があると考える。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back”療法：

わが国における、代替ドナーの主流が臍帯血であることから、ハプロ移植の臨床開発の困難さは予想されていた。また、クリニマックスを使用しない in vivo での T 細胞除去によるハプロ移植が特にアジア諸国で猛烈な勢いで広まっていることも、本研究の実施におけるマイナス要因となったと思われる。一方で、本研究と同様のプロトコールでの国際共同治療が開始されている。今後の進め方に関しては、再生医療新法に伴う開発戦略の議論と、わが国の移植医療の開発の動向を見極めながら、再考する必要があると考えている。

一方、現在までに実施した症例の検体解析においては、活性化された遺伝子導入細胞製剤が投与されたこと、リンパ球の増加に伴い、GVHD が発症したこと、GVHD 発症時に活性化された遺伝子導入細胞が血中に存在し、ガンシクロビルの投与により、それが除去されていること、その後、移植幹細胞からのドナー由来のリンパ球の増殖がみられていること、が免疫学的に明らかとなった。これらは、この治療法の目指すところであり、初期の目的が達成されていることを、科学的視点から明らかとした。

## E. 結論

規制面での対応：本年度、再生医療関連新法が成立したものの、関連法規作成途中であり、結論に至っていない。細胞免疫療法は、新しい分野の再生医療と異なり、すでに多くの研究者の自主研究が行われていることから、それらの成果の活用を含め慎重な議論が必要と考える。また、この結論によっては、細胞療法の開発を進めてきた企業の開発戦略が大きな影響を受けることから、開発企業の意見も確認しながら進めるべきと考える。本研究内で行っている、ハプロ移植の遺伝子治療においては、臨床研究計画、また再生医療関連新法の推移を見ながら対応を検討する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tanosaki R, Kumazawa T, Yoshida A, Oguni S, Nakano A, Yamagata S, Takahashi N, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Mori S, Heike Y, Fukuda T, Hamaguchi Y, Tsuda H. Novel and rapid enumeration method of peripheral blood stem cells using automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol*. 2013 Dec 27. doi: 10.1111/ijlh.12182. [Epub ahead of print]
- 2) Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, Fukuda T. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol*. 2013 Oct 15. doi: 10.1111/ejh.12214. [Epub ahead of print]
- 3) Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimoda T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima

T, Heike Y. Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens. Int J Hematol. 2013 Mar;97(3):421-6. doi: 10.1007/s12185-013-1297-9. Epub 2013 Feb 23

- 4) 平家勇司、変貌するがん免疫療法「5.細胞免疫療法の現状と展望」、腫瘍内科,12(2),2013,137-142
- 5) 平家勇司、臨床試験実施における重要点「免疫療法の臨床試験を行う際に考えること」実験医学 31(12),2013,214-217

## 2. 学会発表

- 1) Kitano S, Yuan J, Tada K, Itoh A, Ueda R, Hashimoto H, Michael A Postow, Alexander M Lesokhin, Jedd D Wolchok, Heike Y. Immunomonitoring for anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) therapy in metastatic melanoma. 第17回日本がん免疫学会総会 2013
- 2) 平家勇司 免疫療法開発を支えるための、バイオマーカー解析の標準化「HLA-Class I 免疫染色の標準化の試み」第26回 日本バイオセラピー学会学術集会総会2013
- 3) Heike Y. Standardization of immunostaining and evaluation of HLA class I expression in tumor tissues. Cancer Immunotherapy Consortium, 2013 Scientific Colloquium
- 4) 分田貴子、西岡琴江、菊池弥寿子、多田敬一郎、小川利久、平家勇司。がん治療に伴う外見変化へのカバーメイク：患者に使いやすい製品の開発と評価。第72回日本がん学会学術集会総会
- 5) 松山卓哉、今井俊夫、平家勇司、青木一教、加藤和則、金成元、中釜齊、五十嵐美德。NKT細胞リガンドはドナーT細胞の増殖を抑制することによって移植片対宿主病を制限する。第72回日本がん学会学術集会総会2013

## G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし

## がん特異的蛍光発現ウイルス製剤による診断研究に関する研究

- 抗癌剤併用ウイルス療法の前臨床研究 -

研究分担者 藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 教授

### 研究要旨

高齢者や併存疾患が多い局所進行食道癌に対する標準治療は未だ確立されておらず、何らかの新規治療法の開発が望まれているのが現状である。平成25年度には、岡山大学病院で進行食道癌、頭頸部癌を対象に、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起すウイルス製剤 Telomelysin と放射線治療を併用する臨床研究を開始した。本研究では、今後の放射線化学療法との併用のための前臨床研究として、各種抗癌剤と Telomelysin の相乗効果を検討した。抗癌剤(5-FUあるいはシスプラチン)を先行、Telomelysin を先行、両者を同時投与の3群の容量依存曲線から CI (combination index) を算出して比較したところ、Telomelysin 先行後にシスプラチンを投与するスケジュールで効果的な相乗効果が認められた。Telomelysin は従来の抗癌剤とは全く作用機序の異なる生物製剤であり、臨床的に低侵襲な局所制御療法として食道癌および頭頸部癌などの難治癌患者の生活の質(QOL)の向上に貢献すると期待される。

### A. 研究目的

Telomelysin はウイルスの生活環に由来する巧妙な分子機構を基盤とする遺伝子改変生物製剤であり、従来の抗癌治療とは全く異なる作用機序を有することから独創性の高いシーズである。Telomelysin は癌細胞の放射線によるDNA傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強し (Kuroda *et al*, Cancer Res., 2010) また腫瘍内に投与された Telomelysin はリンパ流に乗って所属リンパ節領域に拡散する (Kishimoto *et al*, Nature Ned., 2006) 。さらに、ヒトへの Telomelysin 局所投与の安全性は、米国食品医薬品局 (US FDA) の承認のもと、2006年より米国で実施した各種固形癌に対する第I相臨床試験で実証されている (Nemunaitis *et al*, Mol. Ther., 2010) 。本研究では、前臨床研究として各種抗癌剤と Telomelysin の相乗効果を検討し、今後の集学的治療としての Telomelysin の有用性を検証する。

### B. 研究方法

食道癌細胞株をはじめとして各種癌細胞、肉腫細胞などを用いて、各種抗癌剤と Telomelysin の併用効果を検討した。容量依存曲線を作成し、CI (combination index) を算出することで相乗効果の確認を行った。また、抗癌剤先行、Telomelysin 先行、あるいは同時投与など投与スケジュールと投与量を比較し、至適プロトコルを検討した。

(倫理面への配慮)

自立的な増殖力及び感染力を保持しているテロ

メスキャンを用いた研究は「大臣確認実験」となるため、平成16年8月に「第二種使用等拡散防止措置確認申請書」を作成、学内の担当部署での検討の後に文部科学省に申請し、研究計画実施の承認を得ている。平成24年6月、期間延長のため再度申請し、文部科学省にて拡散防止措置の確認を得ている。

### C. 研究結果

上皮系腫瘍細胞として、食道癌細胞株 (TE8、SEG1) を用いて検討を行ったところ、Telomelysin と5-FU、シスプラチンの併用でTE8ヒト食道扁平上皮癌細胞株、SEG1ヒト食道腺癌細胞株、いずれでも相乗効果が認められた。また、抗がん剤先行、同時投与、Telomelysin 先行の3パターンを比較したところ、Telomelysin 先行後に抗癌剤を投与するスケジュールにおいて、より効果的な相乗効果を認めた。

非上皮系腫瘍細胞として骨肉腫細胞株 (HOS、MNNG/HOS、143B、SaOS-2) を用いて、各種抗癌剤 (シスプラチン、5-FU、ドキソルビシン) と Telomelysin の併用効果を検討したところ、Telomelysin とドキソルビシン、シスプラチンの併用ですべての骨肉腫細胞で相乗効果が認められた。

### D. 考察

Telomelysin は癌細胞で選択的に増殖・複製する機能を有しており、自立的に癌細胞を破壊することで増殖したウイルスが拡散していく。テロメラーゼという多くのヒト癌細胞で活性化されている分子を標的として用いることで、広範な癌種に対

応することが可能である。また、Telomelysin による細胞死は、放射線や抗癌剤によるアポトーシスとは異なるオートファジーなどの機序により生じるため、既存の治療法に耐性の癌細胞にも有効であると推測される。

本研究で、実際に上皮系の食道癌細胞ならびに非上皮系の骨肉腫細胞で Telomelysin と抗癌剤（シスプラチン、5-FU、ドキシソルピシン）の相乗効果が明らかとなり、また Telomelysin を先行するプロトコールでより顕著な効果が観察された。今後は、Telomelysin が抗癌剤の感受性を増強するメカニズムについて詳細な解析を行っていくとともに、ヌードマウスと各種癌細胞株を用いて背部腫瘍あるいは同所性腫瘍モデルを作成し、*in vivo* における抗癌剤の全身投与と Telomelysin の局所投与の併用効果を検討していく予定である。

Telomelysin は従来の抗癌剤とは全く作用機序の異なる生物製剤であり、難治癌である食道癌や頭頸部癌に対する放射線化学療法にウイルス療法を併用する集学的治療を確立することで、より低侵襲な局所制御療法として患者の生活の質（QOL）の向上に貢献すると期待される。

## E . 結論

Telomelysin は、上皮系および非上皮系ヒト悪性腫瘍細胞において、抗癌剤と相乗効果を示す。

## F . 研究発表

- 1) Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Osaki, S., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Kagawa, S., Uno, F., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. A simple detection system for adenovirus receptor expression using a telomerase-specific replication-competent adenovirus. *Gene Ther.*, 20: 112-118, 2013.
- 2) Hasei, J., Sasaki, T., Tazawa, H., Osaki, S., Yamakawa, Y., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells. *Mol. Cancer Ther.*, 12: 314-325, 2013.
- 3) Ohara, T., Noma, K., Urano, S., Watanabe, S., Nishitani, S., Tomono, Y., Kimura, F., Kagawa, S., Shirakawa, Y., Fujiwara, T. A novel synergistic effect of iron depletion on anti-angiogenic cancer therapy. *Int. J. Cancer*, 132: 2705-2713, 2013.
- 4) Shigeyasu, K., Kagawa, S., Uno, F., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Gochi, A., Kimura, T., Takahata, T.,

Nonaka, Y., Ninomiya, M., Fujiwara, T. Multicenter phase II study of S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 71: 937-943, 2013.

- 5) Nobuoka, D., Yoshikawa, T., Takahashi, M., Iwama, T., Horie, K., Shimomura, M., Suzuki, S., Sakemura, N., Nakatsugawa, M., Sadamori, H., Yagi, T., Fujiwara, T., Nakatsura, T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement in antigen-specific cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 62: 639-652, 2013.
- 6) Li, G.D., Kawashima, H., Ogose, A., Ariizumi, T., Hotta, T., Kuwano, R., Urata, Y., Fujiwara, T., Endo, N. Telomelysin shows potent antitumor activity through apoptotic and non-apoptotic cell death in soft tissue sarcoma cells. *Cancer Sci.*, 104: 1178-1188, 2013.
- 7) Yano, S., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Shirakawa, Y., Kuroda, S., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Uno, F., Nagasaka, T., Urata, Y., Kagawa, S., Hoffman, R. M., Fujiwara, T. A genetically engineered oncolytic adenovirus decoys and lethally traps quiescent cancer stem-like cells into S/G2/M-phases. *Clin. Cancer Res.*, 19:6495-6505, 2013.
- 8) Hashimoto, Y., Tazawa, H., Teraishi, F., Kojima, T., Watanabe, Y., Uno, F., Yano, S., Urata, Y., Kagawa, S., Fujiwara, T. The hTERT promoter enhances the antitumor activity of an oncolytic adenovirus under a hypoxic microenvironment. *PLoS One*, 7: e39292, 2012.

## G . 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得  
該当なし

2.実用新案登録  
該当なし

3.その他  
該当なし

## WT1 ペプチド癌ワクチンの開発に関する研究

研究分担者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学 教授

### 研究要旨

ウィルムス腫瘍遺伝子 WT1 は、白血病やほとんどすべての種類の固形癌に発現する汎腫瘍抗原である。HLA-A\*2402 拘束性 WT ペプチドを開発し、この WT1 ペプチドを用いたがんの免疫療法の臨床研究を世界に先駆けて行い、その有用性を明らかにした。特に白血病、骨髄異形成症候群、脳腫瘍や膵癌で有効性が高かった。切除不能進行性膵癌に対しては、WT1 ワクチン+ジェムザール対ジェムザール単独の非盲検ランダム化第 相臨床研究が進行中である。

### A . 研究目的

ウィルムス腫瘍遺伝子 WT1 は、白血病やほとんどすべての種類の固形癌に発現する汎腫瘍抗原であることを見出し、HLA-A\*2402 拘束性 WT1 ペプチドを開発し、これを用いたがんの免疫療法の第 相臨床研究を世界に先がけて実施し、その安全性と有用性を確立した。本研究目的は癌腫毎の有用性を明確にし、本免疫療法を医療として確立することである（下記の 1-3 の臨床研究）。

### B . 研究方法

WT1 ペプチドワクチンとしては、HLA-A\*2402 拘束性改変型 WT1 ペプチド 3.0 mg / body + モンタナイド・アジュバントのエマルジョンを用いる。

1. 第 相臨床研究の継続  
2001 年に開始した臨床研究において、3 人の AML 患者が長期生存( 10 年 8 ヶ月 ~ 10 年 9 ヶ月 ) しており、これらの患者に対して継続投与あるいは、経過観察をする（このような例は、世界に例を見ない）。
2. 再発グリオブラストーマに対する 相臨床研究  
WT1 ペプチドワクチン毎週 1 回、計 12 回皮下投与する。
3. 進行性膵癌に対するジェムザール併用した第 相臨床研究  
ジェムザールの標準的療法（ジェムザール 1000 mg / m<sup>2</sup>、3 投 4 休）に 0,2,4,6 週目に WT1 ペプチドワクチンを投与する。
4. 切除不能進行性膵癌に対する WT1+ジェムザール対ジェムザール単独のランダム化第 相試験。  
HLA-A 24 : 02 あるいは HLA-A 02 : 01 陽性の切除不能進行性膵癌患者 150 名をジェムザール標準療法に WT1 ペプチドワクチンを 2 週

間毎に投与する群と、ジェムザール標準療法群とに、1 : 1 で非盲検ランダム化する。primary endpoint として 1 年後生存率、secondary endpoint として全生存率を見る。

5. 骨髄異形成症候群（MDS）に対する少量 WT1 ペプチドワクチン療法の第 相臨床研究  
MDS では、WT1 ペプチド 300µg の投与で急速に顆粒球( 大部分が白血病細胞由来 ) が減少( 著効を呈すると言える ) し、敗血症の危険性がある。そこで、WT1 ペプチドの投与量を減じた第 相臨床試験を開始した。WT1 ペプチド 5µg / body、3 人 → 15µg / body、3 人と dose-up する。2 週間毎に計 3 回投与する

（倫理面への配慮）

### C . 研究結果

1. 2001 年に開始した第 相臨床研究で、分子再発時点で WT1 ペプチドワクチンを投与し、有効であった AML 3 人に対して、8 年、9 年 7 ヶ月、7 年 10 ヶ月投与し、それぞれ、10 年 8 ヶ月、10 年 7 ヶ月、10 年 7 ヶ月完全寛解が持続している。これらの 3 人では分子レベルでの微小残存病変も検出できず、治癒の可能性が高い。投与部位の発赤・腫脹以外、重篤な副作用は見られていない。
2. 再発グリオブラストーマ 65 例( 全例が放射線照射済み ) に対して WT1 ペプチドワクチンを毎週 1 回、計 12 回投与。65 例のうち、CR 1 例、PR 2 例、SD 28 例、PD 34 例であり、overall survival rate は 4.6%、disease control rate は 47.7% であった。SD 28 人のうち 7 人は long SD であり、このうち 4 人の PFS は 416 週、410 週、184 週、130 週

で、生存中である。全例において、WT1ペプチドワクチン投与部位の発赤以外、重篤な副作用はみられない。

3. 進行性膵癌患者32例（ a 6例、 b 22例、再燃3例、評価不能1例）に対して、ジェムザール併用WT1ペプチドワクチン療法を施行したところ、PR 7例（21.9%）、SD 17例（53.1%）、PD 7例（21.9%）、評価不能1例であった。Response rate 21.9%、disease control rate 75.0%であった。PRの2例は手術可能となり、そのうち1例は手術時摘出標本で残存腫瘍細胞が検出されず、組織学的完全寛解であった。このPR 2例は、70.8ヶ月、63.9ヶ月生存中である。ジェムザールによると思われる副作用以外特別なものはなかった。WT1ペプチドに対する遅延型アレルギー反応（DTH）が出現した群では長期生存者が存在するが、DTHが出現しなかった群では、長期生存者は皆無であり、DTH反応と予後の相関が見られた。現在、ジェムザール単独とジェムザール+WT1ワクチンの2群の臨床効果を比較するためのランダム化第 Ⅲ 相臨床研究を行っている。
4. 切除不能進行性膵癌に対する WT1+ジェムザール対ジェムザール単独の非盲検ランダム化第 Ⅲ 相臨床研究は、現在進行中で、26 年度中に中間解析を予定している。副作用としては、ジェムザールと考えられる副作用以外の副作用は見られていない
5. MDSに対する少量WT1ペプチド投与の臨床研究では、5 $\mu$ g 投与群では2例に臨床効果が出現し、このうち1例は、現在まで6年7ヶ月にわたり継続投与している。残り1例はNo changeであった。15 $\mu$ g 投与群では1例が白血球細胞が減少し、有効であった。他の2例はNo changeであった。15 $\mu$ g 投与の4人では、1人が有効、1人がPDで、残り2人はNo changeであった。50 $\mu$ g 投与の4人では、1人が有効、1人がPDで、残り2人は不変であった。MDSがheterogenousであるため、効果に個人差があり、推奨用量を決定することができなかった。5 $\mu$ g/bodyを7年8ヶ月にわたり継続投与している1例においては、WT1ワクチン投与から8年8ヶ月、寛解が持続しており、WT1ペプチドワクチンの投与部位の発赤、腫脹以外、重篤な副作用は見られていない。予想どおり、WT1ペプチドワクチンの投与により顆粒球の減少が生じたが、G-CSFの投与により回復させることが明らかになり、本療法の安全性が明らかになった。以上のデータをふまえ、初期量を50 $\mu$ g/bodyに設定した新第Ⅰ相臨床研究を開始した

が、現時点では、まだ症例数が少なくデータをまとめられる状況でない。

## D . 考察

WT1ペプチド免疫療法は、きわめて予後不良な再発グリオブラストーマや進行性膵癌に対しても臨床効果を出しうるということが明らかになった。これらの進行癌に臨床効果が出現した背景として考えられることは、再発グリオブラストーマでは、前治療としてほとんど抗がん剤が投与されておらず、進行性膵癌においても大部分の症例が初発例であり、抗がん剤の前治療は行なわれていない。このように両疾患では、抗がん剤前治療がないか、あっても軽微であるので、患者の免疫能が温存されており、そのため臨床効果が出現しやすいと現時点では考えている。さらに、進行性膵癌の治療で併用しているジェムザールが、免疫抑制性細胞を抑制することで免疫能を上げるとともに、ジェムザールが、膵癌細胞のWT1タンパクの発現を上げ、癌細胞の免疫原性を高めることも明らかになってきた。MDSでは、stem cell leukemiaであるので、WT-CTLがWT1<sup>+</sup>leukemic stem cellをkillすること及び、MDSでは治療前にWT1-CTLがすでにクローナルな増殖をしていることにより臨床効果が出やすいと考えられる。

今後は、白血病、グリオブラストーマ、肺癌や卵巣がんに対して抗がん剤や手術後の寛解時にWT1ワクチン投与を開始する臨床研究や医師主導治験を進める予定である。

## E . 結論

1. WT1ペプチドワクチン療法は、重篤な副作用のない安全性の高い治療法である。
2. WT1ペプチドワクチン療法は、白血病、再発グリオブラストーマや進行性膵癌に対して臨床効果が期待しうる治療法である。切除不能進行性膵癌に対しては、ランダムイズド臨床研究が進行中である。
3. stem cell leukemiaであるMDSでは、G-CSFを併用した少量WT1ペプチドワクチン療法が有効であり、WT1ペプチド50 $\mu$ g/bodyは安全量であることが判明した。
4. WT1ペプチドワクチン療法は、抗がん剤が多量に使われるまでの免疫能が残存している時期に使用すべきであると考えられる。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Nishida S, Koido S, Takeda Y, Honma S, Kimita H, Takahara A, Morita S, Ito T, Morimoto S, Hara K,



- Tsuboi A, Oka Y, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Kitagawa T, Eguchi H, Wada H, Nagano H, Nakata J, Nakae Y, Hosen N, Oji Y, Tanaka T, Kawase I, Kumanogoh A, Sakamoto J, Doki Y, Mori M, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H. Wilms Tumor Gene 1 (WT1) Peptide-based Cancer Vaccine Combined With Gemcitabine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *J Immunother.*, in press.
- 2) Maeda T, Hosen N, Fukushima K, Tsuboi A, Morimoto S, Matsui T, Sata H, Fujita J, Hasegawa K, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Takashima S, Nakajima H, Fujiki F, Tatsumi N, Kondo T, Hino M, Oji Y, Oka Y, Kanakura Y, Kumanogoh A and Sugiyama H. Maintenance of complete remission after allogeneic stem cell transplantation in leukemia patients treated with Wilms tumor 1 peptide vaccine. *Blood Cancer Journal.*, 2013, 3: e130.
  - 3) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.*, 2013, 54(7): 1450-1458
  - 4) 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. Functional human Th17 clones with WT1-specific helper activity. *Cancer Immunol Immunother.*, 2013, 62(4): 801-10.
  - 5) Lin Y, Fujiki F, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tani S, Nakajima H, Tatsumi N, Morimoto S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. HLA-DPB1\*05:01-restricted WT1332-specific TCR-transduced CD4(+) T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells. *J Immunother.*, 2013, 36(3):159-170.
  - 6) Miyatake T, Ueda Y, Morimoto A, Enomoto T, Oka Y, Nishida S, Tsuboi A, Shirakata T, Oji Y, Hosen N, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Kimura T. WT1 Peptide Immunotherapy for Gynecologic Malignancies Resistant to Conventional Therapies: a Phase trial. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2013, 139(3): 457-463.
  - 7) Anguille S, Fujiki F, Smits EL, Oji Y, Lion E, Oka Y, Berneman ZN, Sugiyama H. Identification of a Wilms' tumor 1-derived immunogenic CD4(+) T-cell epitope that is recognized in the context of common Caucasian HLA-DR haplotypes. *Leukemia.*, 2013, 27(3):748-750.
- ## 2. 学会発表
- 1) 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.
  - 2) 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.
  - 3) 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.
  - 4) Hashii 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 clinical study, the 5th Society of Immunotherapy for Hematological Malignancies, Nagoya, Aug. 24, 2013
  - 5) 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.

- 6) 藤木文博、林愈宏、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<sup>+</sup>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.
- 7) 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.
- 8) Nakae Y, Hosen N, Nakata J, Maeda T, Fukushima K, Morimoto S, Takashima S, Nakajima H, Fujiki F, Tsumi 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)
- 9) Fujiki F, Lin Y, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tanii S, Nakajima H, Tsumi N, Morimoto S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: HLA class II-restricted WT1-specific TCR-transduced CD4<sup>+</sup> 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)
- 10) Nakata J, Hosen N, Nakano K, Nishida 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)

## G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

## 体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発に関する研究

研究分担者 永田 靖 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 放射線腫瘍学 教授

### 研究要旨

頭頸部癌に対する強度変調回転照射 VMAT の MU 値および治療時間を IMRT と比較した。VMAT は IMRT に比し MU 値低減と著明な治療時間短縮が得られた。上咽頭癌 17 例に対する VMAT では、上咽頭癌 VMAT では良好な局所制御・生存率を得つつ、口腔乾燥を低率に抑えることができた。肝細胞癌に対する定位放射線治療は比較的安全に高い局所制御が得られ、手術や RFA 困難な患者に対する一つの治療オプションとなりうる可能性が示唆された。

### A . 研究目的

1 . 強度変調回転照射 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) は強度変調放射線治療 (Intensity modulated radiotherapy: IMRT) の進化形であり、IMRT と同様に線量分布の自由度が高く、標的への根治線量を保持しつつ正常臓器への線量低減が可能である。さらに、VMAT では IMRT に比しガントリを回転させつつ効率のよい短時間での治療が可能である。今回は 頭頸部癌に対する VMAT の治療短縮効果および 上咽頭癌における VMAT の治療成績について検討した。

2 . 肝細胞癌 (以下、HCC) に対する定位放射線治療はまだ一般的ではないが、当院では手術もしくはラジオ波焼却 (RFA) が施行困難であった場合に、積極的に施行している。本研究では、その治療成績及び課題について検討した。

### B . 研究方法

1 . 既治療頭頸部癌 IMRT 治療例 6 症例について VMAT での治療計画を行い、MU 値、治療時間について検討した。次に 2010 年 10 月から 2013 年 2 月までに VMAT を施行した上咽頭がん患者 17 例について治療効果および有害事象を解析した。放射線治療は全例で VMAT 2 arc で行い、13 例で SIB 法を、3 例で two step 法を用いた。処方線量は PTV の D95 を 70Gy35 分割とした。

2 . 2002 年 3 月から 2012 年 12 月まで広島大学病院で定位放射線治療を 施行した HCC 83 例 99 病変を対象とした。6- 10MV X 線を用いた non-coplanar 8 門照射にて、アイソセンタ処方未梢型には 48Gy/4 回、中枢型 (主に肝門部) には 60Gy/8 回の定位放射線治療を行った。77 例で TACE を併用し、以下の項目を検討した。

1) PTV (planning target volume) の 95% を照

射する線量 (D95)

- 2) 全生存率、無病生存率、局所制御率
- 3) 有害事象
- 4) 全生存率と局所制御率に影響する因子の解析

(倫理面への配慮)

### C . 研究結果

1 . まず VMAT では、従来の IMRT に比し、低 MU 値での治療が可能で、照射時間は IMRT の約 20 分から約 5 分と著明な短縮が得られた。次に観察期間中央値 18 ヶ月にて、2 年全生存/無再発生存/局所領域制御率は 82%/54%/92%であった。再発は局所領域/遠隔を 1/4 例に認めた。G3 急性期有害事象は粘膜炎/嚥下困難/皮膚炎を 9/8/6 例に認めた。晩期有害事象として G4 の喉頭浮腫を 1 例に認めた。G2 の口内乾燥は CRT 終了時及び最終観察日でそれぞれ 94%、13%に認めたが G3 以上の口内乾燥は認めなかった。

2 . 観察期間中央値は 34 カ月 (4-96 ヶ月)、年齢中央値は 78 歳 (46- 90 歳) であった。まず D95 中央値は 45.7 Gy (range, 37.4-59.3 Gy) であった。次に 2 年全生存率、局所無再発生存率、局所制御率はそれぞれ 72.9% (95% CI; 62.2-83.5%)、37.6%@2y (95% CI; 26.4- 48.8%)、98.9% (95% CI; 96.7- 100%) であった。生存期間中央値は 32 カ月であった。また CTCAE ver4.0 にて評価し、6-12 カ月における Grade 3 以上の有害事象の割合は 21/83 例 (25.3%) であった。うち 1 例に Grade 4 の血小板減少を認めた。消化管潰瘍及び穿孔は認めなかった。Child-Pugh 分類 Class B で有意に Grade 3 以上の有害事象を認めた (p < 0.001)。その後多変量解析 (log-rank test による) を行い、Child-Pugh 分類 Class A で有意に全

生存率が良好であった (p= 0.0046 )

## D . 考察

VMAT では IMRT に比し MU 値が低く、これは回転照射を行うことで効率のよい照射を達成しているものと考えられる。結果、照射時間の著明な短縮が得られ、患者の苦痛の軽減、患者スルーットの向上、二次発癌の低減などの面で有用と考えた。上咽頭がんの治療成績では、良好な局所制御と生存率が確認され、同時に従来 of 3 次元治療で大きな問題であった晩期有害事象である口腔乾燥 (G2 以上) の発症を著明に低減できた。

肝細胞癌に対する当院単施設の成績において、2 年局所制御率は 98.7% と極めて良好であり、手術もしくは RFA が施行困難であった場合における局所治療の選択肢としての可能性が示唆された。また、Grade 3 以上の有害事象は 25.3% であったが、諸家の報告とほぼ同様である上、手術や RFA などの治療を既に施行された後の再発例がほとんどであった点を考慮すると、比較的 safely に施行可能であった。ただし、Child-Pugh 分類 Class B で有意に Grade 3 以上の有害事象を認めたことから、この群では注意が必要である。

## E . 結論

頭頸部癌における VMAT は IMRT に比し MU 値低減と著明な治療時間短縮が得られた。上咽頭癌 VMAT では良好な局所制御・生存率を得つつ、口腔乾燥を低率に抑えることができた。

HCC に対する定位放射線治療は比較的 safely に高い局所制御が得られ、手術、RFA 困難な患者に対する一つの治療オプションとなりうる可能性が示唆された。今後は「初発孤立性肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療の有効性に関する多施設共同試験」において前向きに検討する予定である。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Nagata Y.: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early stage lung cancer. *Cancer Research and Treatment*. 2013; 45(3):155-161.
- 2) Kimura T., Takahashi S., Kenjo M., Nishibuchi I., Takahashi I., Takeuchi Y., Doi Y., Kaneyasu Y., Murakami Y., Honda Y., Aikata H., Chayama K., Nagata Y.: Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: How should we evaluate treatment effects? *Hepatol Res*. 2013; 43: 717-27.
- 3) Honda Y., Kimura T., Aikata H., Kobayashi T.,

Fukuhara T., Masaki K., Nakahara T., Naeshiro N., Ono A., Miyaki D., Nagaoki Y., Kawaoka T., Takaki S., Hiramatsu A., Ishikawa M., Kakizawa H., Kenjo M., Takahashi S., Awai K., Nagata Y., Chayama K.: Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:530-6.

- 4) Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nishibuchi I, Takahashi I, Takeuchi Y, Doi Y, Kaneyasu Y, Murakami Y, Honda Y, Aikata H, Chayama K, Nagata Y: Case reports of portal vein thrombosis and bile duct stenosis after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. in press, 2013.
- 5) 永田 靖: 【特集 高精度放射線治療のピットフォール】はじめに、*臨床放射線*, 58(5):649-650, 2013.5.
- 6) 高橋一平, 木村智樹, 廣川淳一, 土井歆子, 権丈雅浩, 兼安祐子, 村上祐司, 小澤修一, 永田 靖: 【特集: 広がる放射線治療】 期非小細胞癌に対する定位放射線治療, *映像情報 Medical*. 45(11):856-860.2013.10
- 7) 高橋一平, 柏戸宏造, 権丈雅浩, 北台靖彦, 田利 晶, 麻奥英毅, 兼安祐子, 木村智樹, 村上祐司, 永田 靖: 胃MAL T リンパ腫に対する放射線治療成績, *臨床放射線*, 58(12):1755-1760, 2013.11.
- 8) 今野伸樹, 木村智樹, 勝田 剛, 土井歆子, 岡部智行, 権丈雅浩, 兼安祐子, 村上祐司, 小澤修一, 永田 靖: 早期肺がんに対する体幹部放射線照射の進歩と展望. *腫瘍内科*, 13(1): 59-65, 2014.1.

### 2 . 学会発表

- 1) Nagata Y, Kimura T, Murakami Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Doi Y, Takahashi I, Ozawa S: Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan. *Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting (ASTRO)*. 2013.9.22-24, Atlanta, USA.
- 2) Murakami Y, Takahashi I, Hirokawa J, Doi Y, Kaneyasu Y, Kenjo M, Kimura T, Ozawa S, Nagata Y: Twenty Years Treatment Results Of Radiation Therapy For T1N0M0 Esophageal Cancer. *Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting (ASTRO)*. 2013.9.22-24, Atlanta, USA.
- 3) Doi Y, Kimura T, Nakashima T, Takahashi S,

Takahashi I, Hirokawa J, Kenjo M, Ozawa S, Murakami Y, Nagata Y: Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Volumetric Modulated Arc Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma Patients with Pulmonary Emphysema. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA.

- 4) Nagata Y: Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. The 3rd International Medical Symposium of Dong-A University. 2014.2.7-8, Busan, Korea.

**G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)**

1.特許取得  
該当なし

2.実用新案登録  
該当なし

3.その他  
該当なし

死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発に関する研究  
- 膵液瘻発生率ゼロを目指した安全な膵頭十二指腸切除法の開発 -

研究分担者 高橋 進一郎 国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 病棟医長

研究要旨

soft pancreas における高率な膵液瘻は膵頭十二指腸切除の主要な問題である。膵切離法に関する前向き研究の結果、現在頻用されている超音波凝固切開装置と比較しメスによる切離において膵液瘻が有意に少なく膵液瘻減少に有効な可能性が示唆された。Soft pancreas の診断、術前膵液瘻リスクの定量化に CT perfusion image による血液通過時間 (MTT) の測定が有用な可能性がある。

**A . 研究目的**

膵頭十二指腸切除は膵頭部、乳頭部領域癌に対し唯一根治が期待できる治療であるが術後合併症発生率 30-50%、死亡率 3-5%と手術に伴うリスクが高い。膵頭十二指腸切除後の重篤な合併症、術後死亡の多くは膵液瘻に起因するため膵液漏減少は膵頭十二指腸切除の安全性向上に不可欠である。本研究は手術手技・周術期管理方法の改善により膵頭十二指腸切除患者の膵液瘻防止、死亡率低下、術後残院期間の短縮を計ることを目的とした。

**B . 研究方法**

1 . Soft pancreas 症例における適切な膵切離法の検討：膵液瘻発生率は有意に改善しているが soft pancreas 症例の膵液瘻は依然として高率である。膵切離面末梢分枝膵管からの膵液漏出は膵液瘻の主要な原因の一つであり膵切離法が膵液瘻発生に関与している可能性がある。膵切離以外の術式、周術期管理法を定型化し前向きに症例集積を開始した 2010 年 1 月より 2013 年 6 月の期間に施行された soft pancreas に対する膵頭十二指腸切除 93 例を対象に、超音波凝固切開装置切離(LCS)とメスによる膵切離による膵液瘻発生率を比較した。LCS 切離かメス切離かの選択は術者判断となり、術者により両者の割合は異なるが参加した 5 名の外科医はどちらの切離法も施行した。

2 . CT perfusion image を用いた膵線維化診断：膵臓非腫瘍部の硬さ (soft pancreas) は膵液瘻発生の強い予測因子であることは本研究や過去の報告で明らかになっている。しかし膵臓の硬さの定量化に関する方法論は定まっていない。一方膵の硬

さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量することにより硬さの定量化が可能と考えられる。そこで CT perfusion image を用いて膵内の血流動態を調べることにより膵線維化の定量化が可能か前向き研究を行った。膵頭十二指腸切除予定 20 例について 320 列 MDCT を用いた CT perfusion image により動脈血流量 (arterial flow ; AF)、血液通過時間 (mean transit time ; MTT) を測定した。膵断端の顕微鏡学的な線維化割合 (fibrosis ratio)、腺組織割合 (gland ratio)、脂肪組織割合 (fat ratio)、微小血管密度 (micro vessel density) を画像解析装置により算出し AF、MTT との相関を検討した。また AF、MTT と術後膵液瘻の相関を検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理審査に従って本研究を実施する。  
プライバシーの保護と患者識別：本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

**C . 研究結果**

1 . メス群 (27 例)、LCS 群 (66 例) の背景、膵液瘻発生割合、合併症発生割合を比較検討した。メス群、LCS 群で原疾患、BMI、手術時間、出血量、主膵管径、ASA PS、減黄処置法、門切の有無等、背景に有意差を認めなかった。メス群、LCS 群の膵液瘻 (ISGPF B 以上) 発生割合は 4%、42% ( $p<0.01$ ) とメス群で有意に膵液瘻発生割合が低かった。また grade III 以上の合併症割合もメス群で有意に低かった (15% vs. 45%,  $p<0.01$ )。LCS 膵切離は Soft pancreas における膵液瘻予測因子であった。尚、

統計学的有意差は無いが、術後 1 日目のドレーン排液 AMY 平均値はメス切離群の方が LCS 切離群より高値であったが ( 34,196 vs. 25,943 U/L ) 術後 3 日目 ( 1,912 vs. 2,598 U/L ) 5 日目 ( 1,711 vs. 2,402 U/L ) はメス切離群で低値であった。

2 .動脈血流量( AF )は腺組織割合( grand ratio ) (  $r=0.48$  )と正の、線維化割合( fibrosis ratio ) (  $r=-0.68$  )、微小血管密度( micro vessel density ) (  $r=-0.57$  )と負の相関を示し、血液通過時間( MTT )は grand ratio (  $r=-0.46$  )と負の、fibrosis ratio (  $r=0.72$  )、vessel density (  $r=0.59$  )と正の相関を示した。一方脂肪組織割合( fat ratio )は AF (  $r=-0.29$  )、MTT (  $r=0.25$  )と有意な相関を示さなかった。膵液瘻症例と膵液瘻を起こさなかった症例で AF、MTT を比較すると、膵液瘻症例において AF は有意に高値( 107.0 vs. 37.1 ml/min/dl )、MTT は有意に低値( 12.4 vs. 43.0 s )であった。以上の結果より CT perfusion image による膵線維化( 膵臓非腫瘍部の硬さ )の定量化は一定程度可能と考えられる。

#### D . 考察

今までの本研究による包括的膵液漏減少対策により膵液瘻発生割合は大幅に減少をした。しかし内訳をみると、hard pancreas 症例ではほぼ膵液瘻発生割合がゼロになった一方、soft pancreas 症例では減少は認めるが依然高頻度であり膵液漏防止の追加対策が必要である。

膵切離面末梢分枝膵管からの膵液漏出は膵液瘻の主要な原因の一つと考えられている。主膵管と消化管が漏れなく吻合されていたとしても、末梢分枝膵管から漏出した膵液に感染が加わることでより吻合破綻を伴う重篤な膵液瘻へと増悪する可能性がある。近年、膵切離に超音波凝固切開装置( LCS )を用いて末梢分枝膵管を凝固密封し同部からの膵液瘻を防止する試みが多く施設で行われているが、その効果は明らかにされていない。そこで soft pancreas に対して膵頭十二指腸切除を施行した 93 症例を解析し、LCS を用いて膵切離した症例とメスにより膵切離した症例の膵液瘻発生割合を比較した。その結果、LCS による膵切離症例ではメスによる膵切離症例よりも有意に膵液瘻発生割合が高く期待される効果と反することが判明した。ドレーン排液 AMY 値の推移より推測すると、術翌日は LCS 群で膵液漏出が若干少なく LCS の効果が若干認められるが 3 日目以降メス群で膵液の漏出が急速に収まる一方 LCS 群では膵液漏出が少量遷延し、それが膵液瘻 B 以上に進展すると考えられる。LCS 切離は末梢分枝膵管に対する一時的

な凝固密封効果はあるかもしれないが、おそらく凝固部位は組織壊死し創傷治癒機転が働かず膵切離面と消化管壁との密着吻合が完全でない可能性が高い。一方メス切離は組織損傷が少ないため 3-5 日目での創傷治癒機転が十分に働き強固な密着吻合が成され結果的に末梢分枝膵管からの漏出が止まるのではないかと考えられる。以上より Soft pancreas においては LCS 切離に対してメス切離に優位性があると考えられるが、あくまで単施設の non-RCT 研究であり、今後多施設による検証を要すると考えている。

膵液瘻リスクの定量化に関する方法論は定まっておらず、施設間、研究間での比較可能性が担保されないことから、膵液瘻臨床研究の足かせとなっている。最も強いリスク因子は膵の硬さ( soft pancreas or hard pancreas )であるが、硬さの診断法・定量化も現在まで標準的なものは全く存在しない。膵の硬さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量化することにより硬さの定量化が可能と考えられる。Perfusion CT は臓器の単位体積・単位時間あたりに流れる血液量を画像化が可能である。膵の血液通過時間( MTT )により膵の線維化を定量化できる可能性がある。MTT、AF と膵液瘻発生割合、組織学的所見の相関を検討したところ、MTT の延長は術後膵液瘻(-)と有意に相関しており、組織学的には膵の線維化と有意な相関を示した。一方 AF の増加はその逆であり、術後膵液瘻(-)、組織学的線維化と逆相関していた。また、術者による硬さの術中診断( hard )と MTT の延長は強い相関を示しており、以上の結果から MTT 値による膵の線維化・硬さの定量化が可能であることが示された。問題点としては Perfusion CT が可能な 320 列 MDCT を保有する施設が少ない事、腫瘍の診断用に撮像する CT とは別個に撮像が必要なこと、今回の 20 例の検討では soft と hard の定義づけまでは困難であった事、があげられる。今後は、膵液瘻低減を目指した多施設臨床試験が行われていくべきと考えているが、その際に付随的研究として MTT の意義について検証し MTT による soft pancreas の定義づけを目指していきたい。

一方、膵の脂肪化が膵液瘻の新たなリスク因子として注目されているが、本検討では組織学的脂肪割合は膵液漏や MTT と一定の相関を示さずリスク因子として認められなかった。しかし臨床的に脆い膵臓があることは事実でありそれらの定義づけは今後の課題であると考えられる。

## E . 結論

Soft pancreas における膵液瘻減少を目指し適切な膵切離法について検討した。メスによる膵切離は自然な創傷治癒機を妨げず膵液瘻を減少させる可能性がある。Perfusion CT における MTT の延長は、硬さの術中診断 (hard)、組織学的線維化、術後膵液漏(-)、と有意な相関を示し、MTT 値による膵の線維化・硬さの定量化が可能であることが示された。今後膵臓外科臨床、膵液漏研究への応用が期待される。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Satoi S, Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, Eguchi H, Sho M, Wada K, Shinchi H, Kwon AH, Hirano S, Kinoshita T, Nakao A, Nagano H, Nakajima Y, Sano K, Miyazaki M, Takada T. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2013, Epub ahead of print.
- 2) Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Nomura S, Konishi M, Kaneko H. Risk factor analysis and prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy with stapler use. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2013, 20(5): 538-544.
- 3) Sugimoto M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Shibasaki H, Konishi M. Schematic pancreatic configuration: a risk assessment for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg., 2013, 17(10): 1744-1751.
- 4) Kobayashi S, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Infection control for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology. 2013, 60(124): 876-82.
- 5) 高橋進一郎, 小西 大, 池田公史, 大野 泉, 小林達伺. Borderline resectable の膵癌とは何か 詳しく教えてください(Q&A). 膵・胆道癌 FRONTIER 2013, 3巻1号: 34-6.

### 2 . 学会発表

- 1) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 杉本元一. (VF)メスと超音波凝固

切開装置による膵切離の比較検討: soft

pancreas におけるメス切離の優位性. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月11日-13日, 福岡サンパレス.

- 2) 杉本元一, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大. (PS)膵頭十二指腸切除術後の膵瘻対策とドレーン早期抜去の試み. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月11日-13日, マリンメッセ福岡.
- 3) 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 芝崎英仁, 杉本元一. (VS)Soft pancreas膵空腸吻合におけるメス膵切離の優位性.第75回日本臨床外科学会総会 2013年11月21日-23日, 名古屋国際会議場/愛知.
- 4) 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 芝崎英仁, 杉本元一. 全員討論会「膵切除術後の感染防止対策」 6.ドレーン培養の詳細と膵液瘻の相関. 第40回日本膵切研究会 2013年8月30日-31日, サポートホール高松/香川.

## G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし



## Stage II/III 食道がんに対する新しい化学放射線療法の開発に関する研究

- 臨床病期 / （T4を除く）食道がんに対する S-1+CDDP を同時併用する  
化学放射線療法の第 / 相試験に関する研究 -

研究分担者 大津 敦 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター長

### 研究要旨

食道がんに対する S-1 の保険適用承認申請を前提とした S-1+シスプラチン+放射線照射同時併用(CRT)の第 / 相試験を医師主導治験として実施した。対象例は臨床病期 - とし、第 相試験部分の primary endpoint は CR 率と設定。2007 年 5 月から登録開始。第 相試験でレベル 1 を推奨用量と決定し、2009 年 3 月から第 相試験の登録を開始したが、症例集積が伸び悩んだため、中間解析をクリアした 44 例で登録を終了した。2013 年に実施した独立効果判定委員会での primary endpoint CR 率は 60%と従来の 5-FU+シスプラチン (FP) による CRT を上回ることはできなかったが、3 年生存率 66%、無増悪生存率 49%と従来の CRT を上回る良好な成績が得られた。

### A . 研究目的

本研究は、食道がんに対する S-1 の保険適用承認申請を前提とした医師主導治験を、S-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第 / 相試験として計画し実施することを目的とした。対象例は臨床病期 - とし、第 相試験部分の primary endpoint は CR 率と設定した。

### B . 研究方法

対象は臨床病期 - の胸部食道がん初回治療例で、75 歳以下 PS0-1、臓器機能保持症例で書面でのインフォームドコンセントが得られた症例。治療法は、S-1: 40-80mg/m<sup>2</sup> を 2 週間内服、2 週間休薬、シスプラチンを day 1 に 75 mg/m<sup>2</sup> 投与を 4 週毎に繰り返し、放射線照射は 1.8Gy を計 28 回総量 50.4Gy 照射とした。第 相試験部分の primary endpoint は各投与レベルでの DLT 発生率。第 相部分の Primary endpoint は CR 率(独立した効果判定委員会で判定)、secondary endpoint は全生存期間、無増悪生存期間、有害事象の頻度とした。第 相試験部分の目標症例数 75 例。参加施設は医師主導治験に対応可能な 4 施設とした。

本試験デザインをもとに医薬品医療機器総合機構相談を実施、各施設の倫理審査委員会承認後、治験届を提出し、2007 年 5 月より登録を開始した。

(倫理面への配慮)

本試験は医師主導治験として、GCP に準拠して行われ、各施設の倫理審査委員会での承認を取得している。患者へのインフォームドコンセントは書面での同意を必須としている。

### C . 研究結果

第 相試験部分では計 12 例登録。レベル 1 を推奨容量に決定し第 相試験へと移行し、2009 年 3 月から登録を開始。しかし、他の臨床試験結果から本ステージでの治療が術前化学療法が主流となり、CRT 自体の症例数が減少したことで集積が遅れ、中間解析の症例数をクリアした合計 44 例の登録で 2011 年 9 月に関係者で協議の上、登録を終了することとした。

本試験全体では安全性に大きな問題はなく治療関連死亡も発生していない。以前の FP による CRT (JCOG9906) で 5%にみられた晩期毒性による死亡も現時点まで発生していない。2013 年に独立効果判定委員会で判定した primary endpoint CR 率は 60%とヒストリカルコントロールの JCOG9906 とほぼ同様の CR 率であり、本試験での期待 CR 率を達成することができなかった。しかし、観察期間中央値 3.5 年での登録 44 例全体での 3 年生存率 66%、無増悪生存率 49%と従来の JCOG9906 での 45%、33%を大きく上回る良好な成績が得られている。現在、CRT 後のサルベージ治療などに関するデータを解析中である。

### D . 考察

本試験では、症例集積が伸び悩み、中間解析症例数をクリアした 44 例で最終的に登録を打ち切っている。集積不良は、試験開始直後に他の試験結果で本ステージの CRT 希望症例自体が減少したことが大きな要因であった。

本試験での primary endpoint である独立効果判定委員による CR 率は 60%と、90%信頼区間下限値

(44%)が閾値(57%)を上回ることができず、本試験の最終結果は negative と判定された。すなわち、S-1を組み入れた本治療レジメンが従来の FP による CRT を超える可能性は極めて低く、次のステージの試験へ進むことは否定された。一方で、生存成績は従来の JCOG9906 での成績を上回る極めて良好な結果が得られている。CR 率はほぼ変わらないにもかかわらず生存成績が良好であった要因としては、本治療レジメンで適用した多門照射法への変更や照射量の減量、画像診断の発達による対象例の差異、サルベージ治療の発達など様々な要因が考えられるため、本治療レジメンを推奨することにはつながらない。しかし、今回の生存成績は、現在の本ステージでの標準治療である術前化学療法 (FP) + 外科手術の成績とほぼ同等であり、CRT 自体の成績は治療オプションとして十分なデータと考えられる。

## E . 結論

食道がんに対する TS-1 の保険適用承認申請を前提とした TS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第 / 相試験を医師主導治験として実施した。他の臨床試験結果での標準治療の変化から症例集積が遅れ、中間解析の症例数を越えた 44 例の登録時点で本試験への登録を打ち切りとした。最終解析では、生存成績は良好だったが、primary endpoint の CR 率は期待値に達せず、次のステージの試験への移行は断念した。

## F . 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Takashima A, Boku N, Kato K, Nakamura K, Mizusawa J, Fukuda H, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A. Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912. Gastric Cancer. 2013. [Epub ahead of print]
- 2) Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, Sahnoud T, Shen L, Yeh KH, Chin K, Muro K, Kim YH, Ferry D, Tebbutt NC, Al-Batran SE, Smith H, Costantini C, Rizvi S, Lebwohl D, Van Cutsem E. Everolimus for Previously Treated Advanced Gastric Cancer: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase III GRANITE-1 Study. J Clin Oncol. 2013, 31(31): 3935-43.
- 3) Yamada Y, Boku N, Nishina T, Yamaguchi K, Denda T, Tsuji A, Hamamoto Y, Konishi K, Tsuji Y,

Amagai K, Ohkawa S, Fujita Y, Nishisaki H, Kawai H, Takashima A, Mizusawa J, Nakamura K, Ohtsu A. Impact of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) on the outcomes of patients with advanced gastric cancer: correlative study in Japan Clinical Oncology Group Trial JCOG9912. Ann Oncol. 2013, 24(10):2560-5.

- 4) 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.
- 5) Fuse N, Nagahisa-Oku E, Doi T, Sasaki T, Nomura S, Kojima T, Yano T, Tahara M, Yoshino T, Ohtsu A. Effect of RECIST revision on classification of target lesions and overall response in advanced gastric cancer patients. Gastric Cancer. 2013, 16(3):324-8.

## G.知的所有権の出願・取得状況

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし

## 頭頸部癌に対する革新的診断と治療技術の開発に関する研究に関する研究

研究分担者 矢野 友規 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長

### 研究要旨

頭頸部癌及び消化管早期癌の指摘診断をさらに向上させるため、アミノレブリン酸を用いた光線力学診断(PDD)の開発に取り組んでいる。今回、実地可能性を評価するために内視鏡切除標本を用いたPDDの臨床試験を行った。結果は、8例登録し癌と診断された7例中蛍光が確認でき陽性で診断できたのは2例のみであった。不満足な蛍光陽性率の原因として長時間の内視鏡治療によって photobleaching をおこし、蛍光物質が失活した可能性が考えられた。今後生体内での試験を計画中有る。

### A．研究目的

光線力学診断 ( photodynamic diagnosis : PDD ) は、腫瘍に選択的に集積した光感受性物質 (photosensitizer: PS)に光を照射し、蛍光を発生させ癌を発見する方法である。アミノレブリン酸 ( 5-aminolevulinic acid : 5ALA ) の代謝産物は 400nm 付近の青い光によって赤い蛍光を発する。5ALA を用いた PDD は、悪性脳腫瘍、膀胱癌、での有用性が確認され、最近本邦でも悪性神経膠腫の術中範囲診断薬として承認された。頭頸部癌または消化管癌に対する 5ALA-PDD の有用性に関する報告があるものの、体内で使える診断機器はない。FUJIFILM 社で開発されたレーザー搭載内視鏡システムによって PDD が可能か否か探索的に検討することを目的に研究を行った。

### B．研究方法

内視鏡治療開始予定時間 3 時間前 5ALA20mg/kg 服用後に内視鏡切除を行う。切除標本に対して FUJIFILM 社製 410nm のレーザー搭載内視鏡システムを用いて、赤色蛍光を画像化し PDD を行い、病変部分の蛍光強度を、positive・negative の 2 段階で評価する。Primary endpoint は、蛍光強度と病理結果の一致割合、Secondary endpoint は、有害事象、レーザーによる組織障害。

(倫理面への配慮)

研究は、当センター倫理審査委員会の承認を得たプロトコルを遵守して行った。患者本人に説明同意文書を用いて説明の後、同意を得て研究に登録し、試験治療を行った。補償金について医法研補償ガイドラインに準じて補償を行い、補償金については、臨床試験を対象とした「臨床研究責任

担保特約条項付帯生産物賠償責任保険」に加入した。

### C．研究結果

各臓器 2 例ずつ全 8 例登録され、全例合併症なく内視鏡切除が施行された。頭頸部の 1 例を除いて全例が切除標本で癌と診断され、癌 7 例中 positive と評価されたのは 2 例、非癌と診断された 1 例は negative と評価され、一致率は 3/8 (37.5%)。組織学的にレーザーによる組織障害は 1 例も認めなかった。全身的な有害事象は、軽度の肝機能障害のみで日光過敏症は認めなかった。

### D．考察

生体外で切除標本にレーザーを照射して蛍光を確認する研究は、蛍光陽性率が低く不満足な結果に終わった。その要因としては、内視鏡切除術は 1 時間近い時間を要し、治療中に病変部に持続的な光の暴露されることによって photobleaching をおこし蛍光物質が失活される可能性、病変部に 5ALA が取り込まれていない可能性が考えられた。本システムではそもそも蛍光の画像化が困難であることも懸念されたが、別実験で蛍光物質自体の画像化が出来ることは確認できた。いずれの要因も生体内で real time に画像化してみなければ解決しないため、今後は生体内での試験を行う予定である。

### E．結論

本システムを用いた頭頸部および消化管早期癌切除標本に対する PDD は十分な蛍光が得られなかった。5ALA による有害事象やレーザーによる組織障害は認めず、生体内で PDD を確認する試験は可

能と判断できた。

## **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. Epub 2012/11/07.
- 2) Yano T, Yoda Y, Satake H, Kojima T, Yagishita A, Oono Y, Ikematsu H, Kaneko K. Radial incision and cutting method for refractory stricture after nonsurgical treatment of esophageal cancer. Endoscopy. 2013;45(4):316-9. Epub 2013/01/25.
- 3) 矢野友規, 小田柿智之, 森本浩之, 依田雄介, 大野康寛, 金子和弘. 【食道表在癌の診断と治療】 食道癌ESD up-to-date. 日本消化器病学会雑誌. 2013;110(10):1731-7.

### 2 . 学会発表

- 1) Takeda Y, Yano T, et al. The safety analysis of repeated endoscopic resection for metachronous multiple superficial head and neck squamous cell carcinoma. 21<sup>st</sup> UEG Week Berlin 2013.
- 2) Morimoto H, Yano T, et al. Clinical impact of surveillance and early intervention for head and neck squamous cell carcinoma in patients with esophageal squamous cell carcinoma. 21st UEG Week Berlin 2013.
- 3) Satake H, Yano T, et al. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. 21st UEG Week Berlin 2013.

## **G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)**

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M	Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines.	Gastric Cancer			
Kobayashi Y, Fukui T, Ito S, Shitara K, Hatooka S, Mitsudomi T	Pulmonary metastasectomy for gastric cancer: a 13-year single-institution experience.	Surg Today	43	1382-1389	2013
木下平, 木下敬弘, 斎浦明夫, 江崎実, 坂本裕彦, 伊藤誠二	【胃癌肝転移に対する治療戦略】胃癌肝転移切除例に関する多施設共同研究.	癌の臨床	59	485-489	2013
伊藤友一, 三澤一成, 伊藤誠二	【切除可能な Stage IV 胃癌に対する外科治療】手術の適応と成績 腹腔洗浄細胞診陽性例 CY1 胃癌に対する集学的治療.	臨床外科	68	1446-1449	2013
伊藤誠二, 伊藤友一, 三澤一成, 清水泰博, 木下平	【胃癌治療の過去と未来】胃癌の集学的治療の近未来.	癌の臨床	59	307-313	2013
T. Nishio, K. Matsushita, M. Sekine, S. Nakamura, S. Tanaka, A. Miyatake	Study of dose-volume delivery guided proton therapy	J. J. Radiol. Tech.	69(11)	1297-1305	2013
A. Miyatake, T. Nishio	Application of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei for therapeutic SOBP proton beam	Med. Phys.	40(9)	091709-1-9	2013
Y. Egashira, T. Nishio, K. Hotta, R. Kohno, M. Uesaka	Application of the pencil-beam redefinition algorithm in heterogeneous media for proton therapy	Phys. Med. Biol.	58(4)	1169-1184	2013
Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Noda K, Goto K, Mori K, Tamura T.	Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer	Cancer Sci.	104	93-7	2013

Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Itami J.	Radiation therapy for primary vaginal carcinoma.	J Radiat Res.	54	931-7	2013
Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S.	Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery.	J Neurooncol	116	145-52	2014
Shibamoto Y, Sumi M, Onodera S, Matsushita H, Sugie C, Tamaki Y, Onishi H, Abe E, Koizumi M, Miyawaki D, Kubota S, Ogo E, Nomiya T, Takemoto M, Harada H, Takahashi I, Ohmori Y, Ishibashi N, Tokumaru S, Suzuki K.	Primary CNS lymphoma treated with radiotherapy in Japan: a survey of patients treated in 2005-2009 and a comparison with those treated in 1985-2004.	Int J Clin Oncol.	In press		2014
Watanabe S, Asamura H, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K; for the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry.	Results of T4 Surgical Cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: Should Mediastinal Fat Tissue Invasion Really be Included in the T4 Category?	Journal of Thoracic Oncology.	8(6)	759-765	2013
Goto T, Hongo K, Yako T, Hara Y, Okamaoto J, Toyoda K, Fujie M, Iseki H.	The Concept and Feasibility of EXPERT: Intelligent Armrest Using Robotics Technology.	Neurosurgery	72	39-42	2013
Suzuki T, Yoshimitsu K, Muragaki Y, Iseki H.	Intelligent Operating Theater; Technical Details for Information Broadcasting and Incident Detection System.	Journal of Medical and Biological Engineering	33(1)	69-78	2013
Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, Maebayashi K, Saito T, Okada Y, Kaneko S, Matsumura A, Kuroiwa T, Karasawa K, Nakazato Y, Kayama T.	Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors	J Neurosurg.	119(4)	845-52	2013

Hara T, Nakanishi H, Nakagawa T, Komiyama M, Kawahara T, Manabe T, Miyake M, Arai E, Kanai Y, Fujimoto H.	Ability of preoperative 3.0-Tesla magnetic resonance imaging to predict the absence of side-specific extracapsular extension of prostate cancer.	Int J Urol.	20(10)	993-9	2013
Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, Nakatsura T.	Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTLepitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer.	Oncol. Rep.	31(3)	1051-8	2014
Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F, Nakatsura T.	Significant Clinical Response of Progressive Recurrent Ovarian Clear Cell Carcinoma to Glypican-3-derived Peptide Vaccine Therapy: Two Case Reports.	Human Vaccines & Immunotherapeutics.	10(2)	1-8	2014
Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Sawada Y, Sakai M, Shirakawa H, Nobuoka D and Nakatsura T.	Analysis of cytotoxic T lymphocytes from a patient with hepatocellular carcinoma who showed a clinical response to vaccination with a glypican-3-derived peptide.	Int. J. Oncol.	43(4)	1019-26	2013
Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Mitsunaga S, Nobuoka D, Mizuno S, Takahashi M, Yamauchi C, Endo I, Nakatsura T.	Remarkable tumor lysis in a hepatocellular carcinoma patient immediately following glypican-3-derived peptide vaccination: An autopsy case.	Human Vaccines and Immunotherapeutics.	9(7)	1-6	2013
大藤和也, 中面哲也,	変貌するがん免疫療法 ペプチドカクテルワクチン療法	腫瘍内科	12(2)	122-9	2013
Tanosaki R, Kumazawa T, Yoshida A, Oguni S, Nakano A, Yamagata S, Takahashi N, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Mori S, Heike Y, Fukuda T, Hamaguchi Y, Tsuda H.	Novel and rapid enumeration method of peripheral blood stem cells using automated hematology analyzer.	Int J Lab Hematol.			2013

Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, <u>Heike Y</u> , Fukuda T.	Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients.	Eur J Haematol.			2013
Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimoda T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima T, <u>Heike Y</u>	Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens.	Int J Hematol.	97(3)	421-6	2013
平家勇司	免疫療法の臨床試験を行う際に考えること	実験医学	12(2)	214-217	2013
平家勇司	細胞免疫療法の現状と展望	腫瘍内科	31(12)	137-142	2013
Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Osaki, S., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Kagawa, S., Uno, F., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T.	A simple detection system for adenovirus receptor expression using a telomerase-specific replication-competent adenovirus.	Gene Therapy	20	112-118	2013
Hasei, J., Sasaki, T., Tazawa, H., Osaki, S., Yamakawa, Y., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T.	Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells.	Molecular Cancer Therapeutics	12	314-325	2013
Yano, S., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Shirakawa, Y., Kuroda, S., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Uno, F., Nagasaka, T., Urata, Y., Kagawa, S., Hoffman, R. M., Fujiwara, T.	A genetically engineered oncolytic adenovirus decoys and lethally traps quiescent cancer stem-like cells into S/G2/M-phases.	Clinical Cancer Research	19	6495-6505	2013
Hashimoto, Y., Tazawa, H., Teraishi, F., Kojima, T., Watanabe, Y., Uno, F., Yano, S., Urata, Y., Kagawa, S., Fujiwara, T.	The hTERT promoter enhances the antitumor activity of an oncolytic adenovirus under a hypoxic microenvironment.	PLoS One	7	e39292	2013



Nishida S, Koido S, Takeda Y, Honma S, Kimita H, Takahara A, Morita S, Ito T, Morimoto S, Hara K, Tsuboi A, Oka Y, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Kitagawa T, Eguchi H, Wada H, Nagano H, Nakata J, Nakae Y, Hosen N, Oji Y, Tanaka T, Kawase I, Kumanogoh A, Sakamoto J, Doki Y, Mori M, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H.	Wilms Tumor Gene 1 (WT1) Peptide-based Cancer Vaccine Combined With Gemcitabine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer.	J Immunother.			in press
Maeda T, Hosen N, Fukushima K, Tsuboi A, Morimoto S, Matsui T, Sata H, Fujita J, Hasegawa K, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Takashima S, Nakajima H, Fujiki F, Tatsumi N, Kondo T, Hino M, Oji Y, Oka Y, Kanakura Y, Kumanogoh A and Sugiyama H.	Maintenance of complete remission after allogeneic stem cell transplantation in leukemia patients treated with Wilms tumor 1 peptide vaccine.	Blood Cancer Journal.	3	e130	2013
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.	Functional human Th17 clones with WT1-specific helper activity.	Cancer Immunol Immunother.	62(4)	801-810	2013
Lin Y, Fujiki F, 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-DPB1*05:01-restricted WT1332-specific TCR-transduced CD4(+) T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells.	J Immunother.	36(3)	159-170	2013
Nagata Y.	Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early stage lung cancer..	Cancer Research and Treatment..	45(3)	155-161	2013

Kimura T., Takahashi S., Kenjo M., Nishibuchi I., Takahashi I., Takeuchi Y., Doi Y., Kaneyasu Y., Murakami Y., Honda Y., Aikata H., Chayama K., Nagata Y.	Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: How should we evaluate treatment effects?	Hepatol Res.	43	717-27	2013
Honda Y., Kimura T., Aikata H., Kobayashi T., Fukuhara T., Masaki K., Nakahara T., Naeshiro N., Ono A., Miyaki D., Nagaoki Y., Kawaoka T., Takaki S., Hiramatsu A., Ishikawa M., Kakizawa H., Kenjo M., Takahashi S., Awai K., Nagata Y., Chayama K.	Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol.	28(3)	530-536.	2013
Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nishibuchi I, Takahashi I, Takeuchi Y, Doi Y, Kaneyasu Y, Murakami Y, Honda Y, Aikata H, Chayama K, Nagata Y	Case reports of portal vein thrombosis and bile duct stenosis after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res.	Epub ahead of print		2013
永田 靖	【特集 高精度放射線治療のピットフォール】はじめに	臨床放射線	58(5)	649-650	2013
Satoi S, Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, Eguchi H, Sho M, Wada K, Shinchi H, Kwon AH, Hirano S, Kinoshita T, Nakao A, Nagano H, Nakajima Y, Sano K, Miyazaki M, Takada T.	Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Epub ahead of print		2013
Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Nomura S, Konishi M, Kaneko H.	Risk factor analysis and prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy with stapler use.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	20(5)	538-544	2013

Sugimoto M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Shibasaki H, Konishi M.	Schematic pancreatic configuration: a risk assessment for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.	J Gastrointest Surg	17(10)	1744-1751	2013
Kobayashi S, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T.	Infection control for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.	Hepatogastroenterology	60(124)	876-82	2013
高橋進一郎, 小西 大, 池田公史, 大野 泉, 小林達伺.	Borderline resectable の膵癌とは何か詳しく教えてください(Q&A).	膵・胆道癌 FRONTIER	3巻1号	34-6	2013
Takashima A, Boku N, Kato K, Nakamura K, Mizusawa J, Fukuda H, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A.	Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912.	Gastric Cancer. [Epub ahead of print]			2013
Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, Sahmoud T, Shen L, Yeh KH, Chin K, Muro K, Kim YH, Ferry D, Tebbutt NC, Al-Batran SE, Smith H, Costantini C, Rizvi S, Lebowitz D, Van Cutsem E.	Everolimus for Previously Treated Advanced Gastric Cancer: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase III GRANITE-1 Study.	J Clin Oncol.	31(31)	3935-43	2013
Yamada Y, Boku N, Nishina T, Yamaguchi K, Denda T, Tsuji A, Hamamoto Y, Konishi K, Tsuji Y, Amagai K, Ohkawa S, Fujita Y, Nishisaki H, Kawai H, Takashima A, Mizusawa J, Nakamura K, Ohtsu A.	Impact of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) on the outcomes of patients with advanced gastric cancer: correlative study in Japan Clinical Oncology Group Trial JCOG9912.	Ann Oncol.	24(10)	2560-5	2013
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	84(1)	57-64	2013
Fuse N, Nagahisa-Oku E, Doi T, Sasaki T, Nomura S, Kojima T, Yano T, Tahara M, Yoshino T, Ohtsu A.	Effect of RECIST revision on classification of target lesions and overall response in advanced gastric cancer patients.	Gastric Cancer	16(3)	324-8	2013

Yano T, Yoda Y, Satake H, Kojima T, Yagishita A, Oono Y, Ikematsu H, Kaneko K.	Radial incision and cutting method for refractory stricture after nonsurgical treatment of esophageal cancer.	Endoscopy.	45(4)	316-9	2013
矢野友規, 小田柿智之, 森本浩之, 依田雄介, 大野康寛, 金子和弘.	【食道表在癌の診断と治療】食道癌 ESD up-to-date.	日本消化器病学会雑誌.	110(10)	1731-7	2013