

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

肺癌に対するWT 1 ペプチド免疫療法の開発

(H23-実用化(がん)-一般-006)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 杉山 治夫

平成26(2014)年 3月

目 次

I . 総括研究報告

肺癌に対するWT1ペプチド免疫療法の開発 杉山 治夫	-----	1
-------------------------------	-------	---

. 分担研究報告

1 . 肺癌に対するWT1ペプチド免疫療法の開発 奥村明之進	-----	11
2 . 高齢者肺がんにおける術後補助療法に関する研究 坪井 正博	-----	13
3 . 病理病期I期非小細胞肺癌における組織学的血管浸潤による悪性度評価に 関する研究 池田 徳彦	-----	17
4 . 胸部薄切CT上スリガラス陰影を混じる腫瘍に対する縮小手術の妥当性に 関する研究 鈴木 健司	-----	21
5 . FDG-PET/CTを含む画像診断検査による肺癌の悪性度評価に関する観察研究 中山 治彦	--	23
6 . 非小細胞肺癌術後補助療法に関する研究 多田 弘人	-----	25
7 . 非小細胞肺癌根治術後リンパ節再発に対する放射線治療に関する研究 東山 聖彦	-----	27
8 . 医師主導治験WT1抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期IA期及びIB / II期 非小細胞肺癌完全切除例に対するWT4869のペプチド免疫療法の第I相試験に おける症例登録適格例に関する研究 松村 晃秀	-----	29
9 . 肺癌切除標本を用いた肺癌の悪性度に関する免疫組織化学的研究 前田 元	-----	31
10 . 肺がんの集学的治療に関する研究 吉村 雅裕	-----	33
11 . WT1 がんワクチンの肺がん治療に関する研究 山下 素弘	-----	35
12 . 肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究 竹之山 光広	-----	37
13 . 肺癌術後補助療法としてのWT1ペプチド免疫療法に関する研究 吉田 純司	-----	41
14 . 肺癌に対するWT1ペプチド免疫療法の開発に関する研究 熊ノ郷 淳	-----	43
15 . 肺癌の治療効果評価における三次元的CT体積測定法の有用性に関する研究 富山 憲幸	--	45
16 . 肺癌に対する WT1ペプチド免疫療法の開発に関する研究 坂本 純一	-----	49

17 . 肺癌術後補助療法としてのWT1ペプチド免疫療法の臨床統計解析 ----- 51
森田 智視

. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 53

. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 67

-厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
総括研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発

研究代表者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

肺癌は年々増加している難治がんであり、この肺癌の治癒率を向上させるためには、作用機序が大きく異なる免疫療法の開発が必須である。本医師主導治験の目的は肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の有用性を確立することである。本治験では、病理学的に完全切除が確認された非小細胞肺癌で、HLA-A*24:02 を有し、肺癌細胞における WT1 タンパクの発現が確認されている患者に対して、WT1 ペプチドワクチンを、1 週間毎に 5 回、次に 2 週間毎に 4 回、さらに 4 週間毎に 10 回、1 年間にわたって計 19 回投与する WT1 ペプチドワクチン群とプラセボ群に 2:1 にランダム割付を行なう。主たる解析として、2 年間無再発生存割合を群ごとに推定すると共に、群間差の両側 90% 信頼区間を計算する。第 3 相部分である、WT1 ペプチド 3mg、6 人と 6mg、6 人の登録は終了した。今のところ、重大な副作用は見られていない。

研究分担者

奥村明之進 大阪大学 教授
坪井正博 横浜市立大学附属市民総合医療センター 准教授・部長
池田徳彦 東京医科大学 主任教授
鈴木健司 順天堂大学 教授
中山治彦 神奈川県立がんセンター 副院長
多田弘人 大阪市立総合医療センター 副院長
東山聖彦 大阪府立成人病センター 診療局長兼部長
松村晃秀 近畿中央胸部疾患センター 副院長
前田元 刀根山病院 部長
吉村雅裕 兵庫県立がんセンター 副院長 兼部長
山下素弘 四国がんセンター 部長
竹之山光広 九州がんセンター 医長
吉田純司 国立がん研究センター東病院 外来医長
熊ノ郷淳 大阪大学 教授

富山憲幸 大阪大学 教授
坂本純一 東海中央病院 病院長
森田智視 京都大学 教授

A. 研究目的

肺癌は、年々増加の一途をたどっており、手術適用にならない患者も多くみられ、手術が施行された患者においても、手術後、多くの患者が再発し、死に至る代表的な難治癌であり、肺癌の治療成績の向上が国民から切望されている。手術に加え、化学療法や放射線療法を併用し、既存の治療法の改良のみでは治療成績の飛躍的な向上は望みにくい。このような状況において、既存の治療法とはその作用機序の異なる免疫療法への期待が高まっている。近年免疫療法は、基礎免疫学の発展によってもたらされた科学的根拠にもとづいて構築できるようになったため、十分な臨床効果を期待しうるまでのレベルに到達してきた。免疫療法は、既存の治療法とはその殺細胞機序が異なり、他の治療法では不可能と考えられる静止期癌幹細胞を死滅させることができるので、免疫療法は、本来的には癌を完治させるポテンシャルをもった治療法と考えられる。我々は、2001 年からトランスレーショナルリサーチとして、WT1 ペプチド免疫療法を 700 人以上の末期がん患者に実施し、本療法が、重篤な副作用を起

こさず、末期癌に対して臨床効果を発揮しうる治療法であることを明らかにしてきた。これらの実績から、難治性の高い肺癌に対しても臨床効果が期待されるものと考え、本研究が立案、計画された。本研究は、難治がんの一つである肺癌の術後補助療法としてのWT1ペプチドワクチン療法のfeasibility、有用性をランダム化第I/II相試験で評価するとともに、臨床第III相試験（治験）の実施可能性を検討することを目的とする。本研究は、厚生労働省の「健康長寿社会実現のためのライフ・イノベーションプロジェクト」の施策に合致するとともに、医師主導治験を経て、日本発の肺癌に対するWT1ペプチドワクチンの製薬化につながると考えられ、厚生労働行政に大きく貢献するものと考えられる。

B. 研究方法

【研究形式】盲検的ランダム化第I相臨床試験。

主評価項目は、第I相は有害事象発生割合（安全性）、第II相で2年無再発生存割合

副次的評価項目は、1年無再発生存割合、無再発生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、

【対象症例】患者選択規準のうち主なものは、次の通り。1) 脈管侵襲を伴う病理病期IA期、IB期およびII期非小細胞肺癌、2) 病理学的に完全切除が確認されている、3) 年齢：20歳以上、4) Performance status (ECOG) 0～1、5) 術後補助療法が未施行 6) HLA-A*24:02を有する、7) 肺癌細胞におけるWT1の発現、8) 主要臓器機能の保持、9) 患者本人からの文書による参加同意

【症例登録とランダム割付】

症例登録はデータセンターでの中央登録方式とする。第II相部ではデータセンターで、「A群: WT1ペプチドワクチン群」と「B群: プラセボ群」に2:1でランダムに割付けられる。ランダム割付に際し、1) 性別（男/女）、2) 年齢（70歳未満/70歳以上）、3) 病理病期（IA・IB・II期）、4) 施設で大きな偏りが生じないように、これらを割付調整因子とする最小化法を用いる。

【治療内容】

WT1ペプチドワクチンは、HLA-A*24:02用WT1ペプチドワクチン（WT4869）である。1回につき3mgまたは6mg/bodyを、両上腕伸側～腋窩に皮下注射する。3mgの場合は1カ所、6mgの場合は2ヶ所投与を行う。プラセボ群で用いる製剤は、WT1ペプチドを含まないペプチド溶解液とアジュバントとのエマルジョン製剤である。

治療開始日をDay1とし、Day365まで合計19回の投与を行う。Day29まで週1回投与。その後、Day85まで2週毎に投与を行い、以後、Day365まで4週毎に投与する。

第I相部でWT1ペプチド3mgを6例、6mgを6例に投与を行い忍容性ならびにWT1特異的免疫反応の誘導効率により推奨投与量を決定する。

第II相部では第I相で決定したWT1ペプチドの推奨投与量を用いて登録後割付けられた治療を開始する。治療法は、「A群: WT1ペプチドワクチン群」と「B群: プラセボ対象群」の2群でいずれも治療期間は1年間とする。プロトコール治療完了後、再発を認めるまで無治療で観察する。プロトコール治療中止後の治療、および再発後の後治療は規定しないが、試験薬であるWT1ペプチドワクチンの再投与は認めない。

【集積目標症例数】

対象とする症例において、術後補助療法なしで経過観察した場合の2年無再発生存割合は65%と見込まれ、これをA群の閾値2年無再発生存割合と設定する。これに対し臨床的に有用な再発予防効果をハザード比で0.75と仮定したとき、期待2年無再発生存割合は72%となる。エラー=(片側)0.05、検出力=80%のもと、登録期間2年、追跡期間2年で必要登録数を計算すると、試験治療群での最小必要症例数は140例と計算される。A群とB群との割付比を2:1にしたとき、試験全体での必要症例数は210例となる（B群は70例）。不適格例などを考慮して試験全体の目標登録数を225例[A群: WT1ペプチドワクチン群150例、B群: プラセボ対象群75例]と設定した。

なお、症例集積期間2年、最小追跡観察期間2年を予定する。

【実施施設・症例集積見込み】

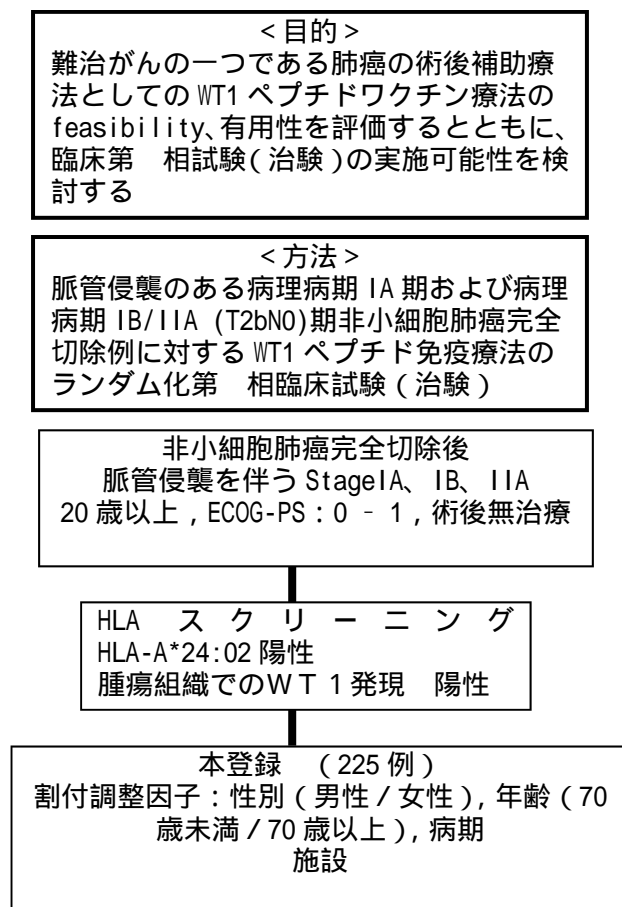
第I相の症例登録は終了した。第II相部の症例集積見込みについてである

が、本臨床研究参加13施設における年間切除症例数は、少なめに見積もって約1560例ある。この内、病理病期が適格で、重複癌などの不適格例を除くと約20% (約280例) が一次同意取得可能と考えられる。その内HLAタイプとWT1の発現が適格である適格率は約50% (約140例) と想定される。最終同意取得率は適格症例中95%と見込み年間130例程度の集積可能となり、2年集積で約225例の患者登録は可能と判断する。

【研究実施体制】

臨床試験実施計画書は、研究代表者、研究事務局、統計解析責任者、臨床研究アドバイザー等の合議で作成し、実施に当たって各施設の倫理委員会またはIRBの承認を得る。症例集積は試験分担医師がそれぞれの施設から行う。研究登録、モニタリング等は、外部CRO (EPS社、ACメディカル社、ファイブリングス社) に依頼し、研究事務局がその状況を把握し、安全な研究の遂行に努める。予期せぬまたは重篤な有害事象については、第三者機関である効果安全評価委員会で審査される。再発確認の画像は画像中央判定委員会で中

第 I I 相試験の流れ図

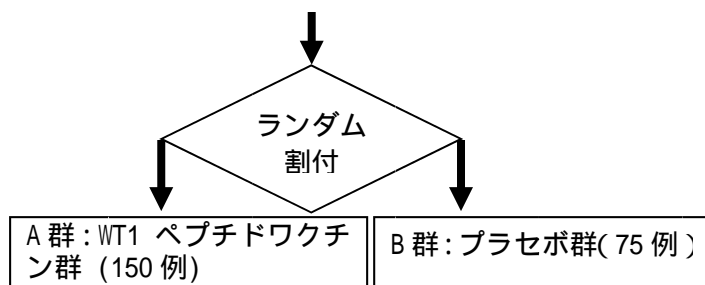


央判定する。統計解析に関しては統計解析責任者のもとで実施する。研究代表者が総括を行う。

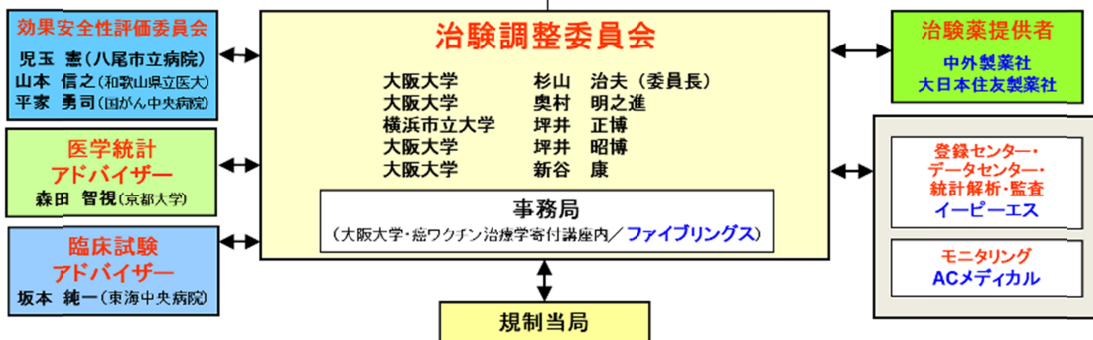
A群、B群共に治療開始日をDay1とする。
Day365まで1年間投与。
合計19回、投与する。
・Day29まで週1回の投与
・Day85まで2週毎に投与
・Day365まで4週毎に投与

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」、「医薬品の臨床試験の実施の基準(省令GCP)」、およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。
1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。



- <期待される効果>
1. WT1 ペプチド免疫療法により術後肺癌の再発予防効果が得られる。
 2. 第 Ⅲ 相臨床試験への基盤の確立



C. 研究結果

1. 本研究課題の採択から、現在までの経過
平成23年10月6日 本研究課題が採択される。12月20日(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との対面助言に向けた事前面談。平成24年1月24日 二度目のPMDAとの事前面談。GCPに準拠した医師主導治験を実施するよう指示を受ける。6月1日PMDAの対面助言の申込。8月9日PMDA対面助言。本医師主導治験が承認される。治験実施申請書(表1)及び SOP・手順書(表2)の作成。12月3日 大阪大学医学部附属病院 IRB承認。12月18日 大阪大学医学部附属病院PMDAに治験計画書を届け出。12月26日 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター IRB申請。平成25年1月11日 IRB承認。1月30日 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センターを追加した治験計画変更届書のPMDAへの届け出。1月23日 大阪府立成人病センター IRB申請。3月4日 IRB承認。3月25日大阪府立成人病センターを追加した治験計画変更届書のPMDAへの届け出。
第I相部はWT4869 3mg 6例、6mg 6例の計12例の予定であるが、平成26年3月5日時点で一次同意患者 36名。その内、病期、HLAタイピング、腫瘍組織でのWT1発現などの患者選択基準を満たし、除外基準に該当しない12例(3mg 6例、6mg 6例)が第I相試験に参加している。現時点いずれの投与量でもDLTやWT4869の関与が否定できないNCI-CTCでGrade 3以上の有害事象を認めない。

2. WT1 タンパク免疫染色の中央診断化

大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座免疫造血制御研究室でのWT1免疫染色法を基にして、7か国12施設によりWT1タンパク免疫染色の国際標準化を行なった。WT1発現判定にあたっては判定の客観性を担保するために施設外部の以下の病理医による中央診断判定委員会を設置した。

一迫 玲(東北大学大学院医学系研究科・造血管病理学寄附講座・教授)
平岡 伸介(国立がん研究センター研究所・分子病理分野・ユニット長)
森井 英一(大阪大学大学院医学系研究科・病理学講座・教授)
鳥越 俊彦(札幌医科大学・病理学第一講座・准教授)

3. 関連研究成果

(1). 上皮間葉移行 EMT シグナルを制御することで肺癌を dormant な状態

に維持することができれば、外科治療や放射線治療といった局所制御、全身治療である抗癌剤に加える有用な癌治療法になると考えられる。線維芽細胞から分泌された液性因子によって癌細胞でEMTが誘導されることが明らかになった。炎症性サイトカインの中和抗体を用いて、炎症を抑制することで、EMT誘導効果が阻害され、腫瘍悪性度が低下した

最近、EMTは免疫寛容に関係するといった報告が最近報告されている。我々の研究結果をふまえると、WT1ペプチドなどの癌ワクチンに対してEMTがその効果に關与する可能性があり、EMTメカニズムを追求・制御することで、癌ワクチンの効果を高めることが期待できる。

- (2). I期(T1bN0, T2aN0)非小細胞肺癌完全切除例に対しては、UFTによる術後化学療法が推奨されているが、70歳以上の高齢者においては、その有用性については十分に証明されたとは言い難い。一方、高齢者においては若年層に比べると毒性などから治療コンプライアンスが良好ではないことから、毒性を改善する方策もしくは毒性の少ない治療の開発が望まれる。毒性の面からUFTよりもペプチドワクチンなどによる免疫療法の介入は治療選択肢のひとつとして期待される。
- (3). WT1ペプチドワクチン適格症例の概数を把握するため、当院における2013年1月から12月までの肺悪性手術手術例の臨床病理学的背景を検討した。1年間の手術例222例中15例の患者から1次同意を得た。全例でWT1発現が認められたが、HLAが適合したのは15例中6例で、うち5例から2次同意を得、ワクチン投与を開始した。肺癌切除症例の約1/3以上が今回の適格条件に適合するワクチン治療の候補で、1次同意を得られるたのは切除症例の1/4であった。
- (4). 肺癌術後再発症例の予後解析から、今後のWT1がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutationの検索が必要と考えられる。
- (5). 肺腫瘍は周囲をCT濃度が大きく

異なる肺組織に囲まれているため、腫瘍の抽出（セグメンテーション）が容易であり、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いることにより三次元的に体積を測定することができる。三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に大きく寄与できることが予想される。本研究では、非小細胞肺癌の治療効果判定に三次元的体積測定を応用し、RECISTと対比しながら、その有用性を検証する。この手法を確立し、WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する。

- (6). 肺がん術後の患者において3年以内の再発頻度が高く、術後経過観察方法では標準的方法の確立が求められる。がんワクチン治療においても、治療後綿密な経過観察とともに補完代替医療に関する患者・医療者間の情報共有が必要であると考えられる。
- (7). 上皮間葉移行 EMT シグナルを制御することで肺癌を dormant な状態に維持することができれば、外科治療や放射線治療といった局所制御、全身治療である抗癌剤に加える有用な癌治療法になると考えられる。線維芽細胞から分泌された液性因子によって癌細胞で EMT が誘導されることが明らかになった。炎症性サイトカインの中和抗体を用いて、炎症を抑制することで、EMT 誘導効果が阻害され、腫瘍悪性度が低下した。最近、EMT は免疫寛容に関係するといった報告が最近報告されている。我々の研究結果をふまえると、WT1 ペプチドなどの癌ワクチンに対して EMT がその効果に関与する可能性があり、EMT メカニズムを追求・制御することで、癌ワクチンの効果を高めることが期待できる。
- (8). 病理病期 I 期非小細胞肺癌完全切除例において、BVI 陽性は予後不良因子であった。各 T 因子における BVI 陽性例は、陰性例に比し予後不良な集団であり、BVI を考慮した病期分類を作成することがより予後を正確に反映しうると考えられた。さらにこのように BVI を有する予後不良な集団に

対しては、術後補助療法も考慮すべきであると考えられた。

- (9). 胸部薄切 CT 上、solid 径の方が腫瘍最大径よりもリンパ節転移予測因子として有用である。さらに、solid 径だけでなく、GGO 成分の有無 (part-solid か pure-solid か) もリンパ節転移予測因子として有用であり、solid 径が同一であっても、pure-solid 腫瘍は part-solid 腫瘍よりもリンパ節転移の頻度が高いことが示唆された。
- (10). 肺野条件 CT での GGO 率と原発巣の SUVmax はともに臨床病期 I 期腺癌の悪性度を予測する有意な因子であった。この両者を組み合わせることで、臨床病期 I A 期腺癌の治療戦略に役立つ可能性がある。
- (11). 術後病期 2-3 期完全切除非小細胞肺癌に対する補助化学療法として、TS-1 vs CDDP+TS-1 の比較 2 層試験をおこなった。両群に重篤な合併症はなく、無再発生存でも統計学的有意差は認められなかった。遺伝子解析では UMPS のみが治療法との相関が得られた。
- (12). 非小細胞肺癌根治手術後の胸腔内リンパ節再発に対する放射線治療は安全で、しかも再発時無症状、リンパ節再発が single station 例では生存率の改善につながり、局所治療としての臨床的意義はみられる。
- (13). 小細胞肺癌 (SCLC) における接着分子の発現状態について検討し、pure SCLC と他の非小細胞癌成分を含む combined SCLC の相違点について検討した。pure SCLC は combined SCLC と比較して接着分子の発現が低く、発現パターンにも異常を多く認めた。
- (14). 単独では浸潤能を持たない A549 (肺胞上皮癌細胞) の浸潤には WI38 (肺線維芽細胞) の足場が必要と考えられた (癌 間質相互作用)。またその際の A549 の形状の変化も注目された (上皮間葉移行)。さらに、この現象には A549 由来の Necl-5 の発現が重要な働きを持つことが示唆された。本タンパク質は癌浸潤コントロ

ールのための有力な標的になりうると考えられた。

- (15). 本研究においては、原発性肺癌術後の予後因子となるバイオマーカー等を検討し、術後に免疫療法や抗癌剤療法を施行すべき症例の選択を行い、集学的治療により予後の改善を目指す。

D. 考察

平成25年6月3日から1例目の試験を開始し、平成26年2月28日に第I相部の予定集積人数に達した。最終参加患者が開始後第I相の観察期間である3ヵ月が経過するのが5月となる。第I相部終了後、安全性の評価、至適投与量の決定を速やかにを行い、7月には第II相試験と開始する予定である。

E. 結論

平成25年度中に第I相部分の予定集積人数に達する事ができた。平成26年度は第I相終了後できるだけ速やかに第II相部に入る。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 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, 3: e130, 2013.

- 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, 54: 1450-1458, 2013.
- 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, 62: 801-10, 2013.
- 5) 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, 36:159-170, 2013.
- 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*, 139: 457-463, 2013.
- 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*, 27:748-750, 2013.
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) Hahii Y, Hosen N, Miyamura T, Nishida S, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Ozono K, Sugiyama H: WT1 based immunotherapy after stem cell transplantation for pediatric hematological malignancy: Phase 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、林兪宏、勝原晶子、岡芳弘、坪井昭博、青山奈央、谷井里江、中島博子、森本創世子、保仙直毅、西田純幸、尾路祐介、熊ノ郷淳、杉山 治夫: HLA class II 拘束性WT1由来ヘルパーペプチド特異的TCRを導入されたCD4⁺T細胞はヘルパー活性と細胞傷害活性を有する, the 5th Society of Immunotherapy for Hematological Malignancies, Nagoya, Aug. 24, 2013.
- 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, Tatsumi 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, Tatsumi N, Morimoto S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: HLA class II-restricted WT1-specific TCR-transduced CD4⁺ T cell Display a Helper Activity for WT1-specific CTL Induction and a Cytotoxicity Against Leukemia Cells, The 4th JSH International Symposium 2013, Ehime, 2013年5月24日 (国際学会)
- 10) Nakata J, Hosen N, Nakano K, Nshida S, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H: NK cells Have Potential to Eradicate Leukemia cells in vivo in the Absence of Adaptive Immunity in the MLL-ENL Model, The 4th JSH International Symposium 2013, Ehime, 2013年5月24日 (国際学会)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
特記すべきことなし

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発

研究分担者 奥村 明之進 大阪大学 教授

研究要旨

癌を取り巻く間質や細胞は、腫瘍の微小環境に寄与し、腫瘍の進展に深く影響している。我々は、癌細胞とその微小環境との関わりを標的とした癌治療の開発を目的とした研究を進めてきた。中でも癌周囲の炎症に注目し、さまざまな炎症性サイトカインが肺癌腫瘍悪性度におよぼす影響を解析した。今後も引き続き、微小環境の制御とペプチドワクチンについての関連を解析していきたい。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

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

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

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

炎症性サイトカインの中和抗体を用いて、炎症を抑制することで、にに関連した EMT 誘導効果が阻害され、腫瘍悪性度が低下した。

D. 考察

最近、EMT は免疫寛容に関係するといった報告が最近報告されている。我々の研究結果をふまえると、WT1 ペプチドなどの癌ワクチンに対して EMT がその効果に関与する可能性があり、EMT メカニズムを追求・制御することで、癌ワクチンの効果を高めることが期待できる。

E. 結論

従来の癌治療によって癌幹細胞様形質を維持または誘導する niche が誘導され、治療抵抗性を示す癌幹細胞が残存する可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shintani Y, Funaki S, Nakagiri T,

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

2. Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Morii E, Okumura M. Pulmonary fibroblasts induce epithelial mesenchymal transition and some characteristics of stem cells in non-small cell lung cancer., *Ann Thorac Surg.*, 96:425-433, 2013

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

2. 学会発表

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

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

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

4. Funaki S, Sawabata N, Abulaiti A, Kawamura T, Nakagiri T, Shintani Y,

M. Inoue, M. Minami, M. Okumura, In the new adenocarcinoma classification, histo-pathological finding-invasion reflects the presence of isolated tumor cells, 27th European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vienna, 2013/10/5-2013/10/9

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

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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

高齢者肺がんにおける術後補助療法に関する研究

研究分担者 坪井 正博

研究要旨 近年高齢化社会の到来により、70歳以上の高齢者、特に80歳以上の肺癌に対する手術例が急増しており、肺癌切除例の約半数を占めるに至っている。一方で、この集団に対する術後補助化学療法の報告は少ない。横浜市大外科治療学・呼吸器外科グループ関連施設内で集積したデータを用いて高齢者におけるI期術後補助療法の現状を調べるとともに、従来の臨床試験の成績と合わせて検討した。2005年から2007年の間に行われた肺癌完全切除例981例のうち、70歳以上のT1bN0, T2aN0、I期の高齢者は153例あり、テガフル・ウラシル配合剤(UFT)による術後化学療法実施率は26例(17%)であった。化学療法施行例のうち、1年以上の内服期間が得られた症例は、12例(治療例の46%)であり、食欲不振、体重減少を機に中止されていた。過去に報告されたUFTのI期肺腺癌に対する術後化学療法の臨床試験でも70歳以上の高齢者のコンプライアンスは有意に悪かった。70歳以上の高齢者の術後補助療法は、当該病期の予後を考慮すれば、毒性の面からUFTよりもペプチドワクチンなどによる免疫療法の介入、確立が期待される。

A. 研究目的

近年高齢化社会の到来により、70歳以上の高齢者、特に80歳以上の肺癌に対する手術例が急増している。日本胸部外科学会による2010年の集計では、肺癌手術例32801例のうち70歳以上の切除例が半数を占め、80歳以上の症例は全切除例の11.1%(3646例)と報告されている。しかし、高齢者の手術が増えている一方で、この集団に対する術後補助療法の報告は少ない。本研究では、70歳以上の高齢者I期非小細胞肺癌における術後補助化学療法の状況をretrospectiveに解析、検討する。

B. 研究方法

対象：2005年から2007年までの2年間で横浜市大外科治療学・呼吸器外科グループ関連施設内8施

設で行った原発性肺癌切除例981例中、肺葉切除以上の根治切除を施行し病理学的に完全切除が確認されたT1bN0, T2aN0のI期非小細胞肺癌の153例。

方法：術後化学療法施行群と非施行群を比較して、その予後、治療状況について検討を行った。

観察期間、統計分析：

すべての検討において、観察期間は再発症例では手術日から再発日までとし、無再発症例では最終無再発確認日までとした。再発日は画像上再発が確認された時点とした。統計学的検討はSPSSを使用した。生存率はKaplan-Meier法にて検討し、log-rank検定を使用した。さらに多変量解析ではCox proportional-hazardsモデルを使用した。P値は0.05未満をも

って有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

平均年齢 75.6 歳 . 観察期間中央値は 68 ヶ月 . 組織型は腺癌 86 例 , 扁平上皮癌 49 例 , 大細胞癌 7 例 , その他 11 例 . T1b 58 例、T2a 92 例、不明 3 例であった。術後 5 年全生存割合 (OS) は、術後補助化学療法なし群の 66.8% に対し、化学療法あり群は 61.0% で、統計学的に有意差は認めなかった ($p=0.619$)。術後 5 年無再発生存割合 (DFS) は、化学療法なし群 55.8% に対し、化学療法あり群は 52.4% で、統計学的に有意差は認めなかった ($p=0.696$)。

D. 考察

ガイドラインでは、本研究の対象である T1bN0, T2aN0 の I 期非小細胞肺癌完全切除例に対して、UFT を推奨するあるいはやることを否定しない形で表記があるが、術後補助化学療法の実施率は、17% と低かった。病期本来の予後と毒性のバランスから、UFT による術後補助療法が実臨床において

は必ずしも積極的に受け入れられていない現状を反映していると思われた。予後に関する解析結果については、本研究は症例数が少なく、補助療法の適応が必ずしも一定でないことから、議論するに値しない。そこで、I 期肺腺がん完全切除例に対する UFT の術後補助化学療法の臨床試験 (JLCRG study) の 70 歳未満と 70 歳以上の年齢別サブ解析に注目した。この研究では、UFT 治療群の全生存割合のハザード比は 70 歳未満で 0.77 (95% 信頼区間: 0.52-1.13) であるのに対し、70 歳以上の高齢者では 0.63 (95% 信頼区間: 0.35-1.10) とやや良好な結果であるものの統計学的有意差はなかったと報告されていた。本研究と同様、統計学的に有意差がないことから、70 歳以上の高齢者における UFT の術後化学療法の有用性は controversy と考えられる。一方、UFT 治療群の治療コンプライアンスについては、治療開始後 1 年、2 年のそれは、70 歳未満で 77.1%、64.1% であるのに対し、70 歳以上では 61.1%、49.4% であり、高齢者で有意に低かったことが報告され、本研究の解析同様、食欲不振などの毒性が治療継続に影響する可能性が示唆された。

E. 結論

I 期 (T1bN0, T2aN0) 非小細胞肺癌完全切除例に対しては、UFT に

よる術後化学療法が推奨されているが、70歳以上の高齢者においては、その有用性については十分に証明されたとは言い難い。一方、高齢者においては若年層に比べると毒性などから治療コンプライアンスが良好ではないことから、毒性を改善する方策もしくは毒性の少ない治療の開発が望まれる。毒性の面から UFT よりもペプチドワクチンなどによる免疫療法の介入は治療選択肢のひとつとして期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関する論文は、現在作成中である。

2. 学会発表

本研究の成果は、発表準備中である。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得；なし

2. 実用新案登録；なし

3. その他

特記すべき事項なし。

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

病理病期 I 期非小細胞肺癌における組織学的血管浸潤による悪性度評価に関する研究

研究分担者 池田 徳彦 東京医科大学 主任教授

研究要旨

手術により根治しうる I 期非小細胞肺癌においても、予後不良な症例が存在する。これらの予後不良因子は複数報告されており、組織学的な血管浸潤も予後因子の一つであるが、TNM 分類へは未だ反映されていない。我々は、当院で完全切除された病理病期 I 期非小細胞肺癌を対象として、血管浸潤を含めた臨床病理学的因子と予後の検討を行った。その結果、血管浸潤は予後不良因子であり、さらに T 因子別においても血管浸潤陽性例は有意に予後不良であった。弾性線維染色は客観的な血管浸潤の評価を可能にし、正確な予後を推測しうる。血管浸潤が陽性の症例は早期であっても術後補助療法の必要性を検討するとともに、現行の TNM 分類に血管浸潤を組み込むことは重要であると考えられた。

A. 研究目的

I 期非小細胞肺癌は手術が第一の根治治療とされているが、中には早期に再発、転移を来し予後不良な経過を辿るものも存在する。肺癌の予後因子は、病理病期以外にも、年齢、性別、喫煙歴、CEA 値、腫瘍分化度、腫瘍径、バイオマーカーなど多くの報告がある。血管浸潤 (BVI) も予後不良因子であるという報告も多数みられているものの、現行の TNM 分類には反映されていない。そこで我々は、I 期非小細胞肺癌完全切除例を対象として BVI が予後にどのように影響するのかを客観的に評価するとともに、追加治療の必要性の検討を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

1999～2007 年に、当院で完全切除された病理病期 I 期非小細胞肺癌 694 例を対象とした。さらにリンパ節転移陰性の病理病期 IIA 期の症例と予後の比較を行った。本研究では術前補助療法施行例、低悪性度腫瘍は除外した。腫瘍における血管浸潤の評価に関しては、Elastica van Gieson (EvG) 染色を用いて行った。BVI に加え、その他各臨床病理学的因子 (年齢、性別、喫煙歴

の有無、腫瘍径リンパ管侵襲の有無、組織型、術側、術式など) について、生存、再発を event として統計学的に解析を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

($p < 0.001$)であった。さらに BVI 陽性の T1a、T1b、T2a 症例は、それぞれ現行の TNM 分類第 7 版の IB 期、IIA 期、IIA 期と同等の予後であった。

D. 考察

病理病期 I 期の非小細胞肺癌において、BVI は現行の TNM 分類には反映されていないが、予後への強力な影響を有する因子の一つである。弾性線維染色である EvG 染色により BVI の評価は客観的に可能であり、正確な予後の反映には重要であると考えられる。BVI は臨床病期へ組み込むことは困難であるが、切除肺の病理検索には導入し、術後補助療法等を考慮するなど、治療戦略決定の情報とすべきである。病理病期として、TNM 分類に組み込むことを検討する必要があることが示唆された。

E. 結論

病理病期 I 期非小細胞肺癌完全切除例において、BVI 陽性は予後不良因子であった。各 T 因子における BVI 陽性例は、陰性例に比し予後不良な集団であり、BVI を考慮した病期分類を作成することがより予後を正確に反映しうると考えられた。さらにこのように BVI を有する予後不良な集団に対しては、術後補助療法も考慮すべきであると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H. “Three Dimensional Computed Tomography Lung Modeling is Useful in Simulation and Navigation of Lung Cancer Surgery” *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, **19(1)**: 1-5, 2013
- 2) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Prognostic factors and the

significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer”

CHEST, **143(6)**:1626-1634, 2013

- 3) Shimada Y, Saji H, Nomura M, Matsubayashi J, Yoshida K, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Cancer stem cell-related marker expression in lung adenocarcinoma and relevance of histologic subtypes based on IASLC/ATS/ERS classification” *Oncotargets and Therapy*, **46**:1597-1604, 2013
- 4) Saji H, Inoue T, Kato Y, Shimada Y, Hagiwara M, Kudo Y, Akata S, Ikeda N. “Virtual segmentectomy based on high-quality three-dimensional lung modelling from computed tomography images” *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, **17(2)**:227-232, 2013
- 5) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer” *Lung Cancer*, **81(2)**:187-193, 2013
- 6) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “A proposal for Combination of Total Number and Anatomical Location of

- Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-small Cell Lung Cancer”
CHEST,**143(6)**:1618-1625,2013
- 7) Shimada Y,Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer”
CHEST,**143(6)**:1626-1634,2013
- 8) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, Ikeda N. “Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence” *Oncol Rep*,**29(5)**: 1902-1906,2013
- 9) Kurata A,Saji H, Ikeda N, Kuroda M. “Intracaval and intracardiac extension of invasive thymoma complicated by superior and inferior vena cava syndrome” *Pathology International*, **63(1)**:56-62,2013
- 10) Ikeda N,Saji H, Hagiwara M, Ohira T, Usuda J, Kajiwara N. “Recent advances in video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer” *Asian J Endosc Surg*, **6(1)**: 9-13, 2013
2. 学会発表
- 1) Shimada Y, Kakihana M, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “The role of aggressive local therapy and prognostic factors in postoperative recurrent non-small cell lung cancer: is oligorecurrence state potential curable disease?” 15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.28) Sydney, Australia
- 2) Ikeda N, Kajiwara N, Ohira T, Kakihana M, Usuda J, Honda H, Maehara S, Shimada Y “Comprehensive management of central type early lung cancer”15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.30) Sydney, Australia
- 3) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer” 15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.30) Sydney, Australia
- 4) Nawa K, Nagase S, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Examination of recurrence predictors in cases receiving UFT as postoperative adjuvant chemotherapy for lung cancer”15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.28) Sydney, Australia
- 5) Sakata Y, Kakihana M, Nagase S, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Prognostic factors in stage III

non-small cell lung cancer patients
with postoperative brain metastases”
15th World Conference on Lung
Cancer (2013.10.30) Sydney,
Australia

- 6) Saji H, Matsubayashi J, Akata S,
Shimada Y, Kato Y, Kudo Y,
Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T,
Ikeda N
“Correlation between whole tumor
size and solid component size on
high-resolution computed
tomography in the prediction of the
degree of pathologic malignancy and
the prognostic outcome in primary
lung adenocarcinoma”
15th World Conference on Lung
Cancer (2013.10.30) Sydney,
Australia

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

胸部薄切 CT 上スリガラス陰影を混じる腫瘍に対する縮小手術の妥当性に関する研究

研究分担者 鈴木 健司 順天堂大学 教授

研究要旨

我々は、胸部薄切 CT 上、solid 径の方が腫瘍最大径よりもリンパ節転移予測因子として有用であると報告している。さらに、solid 径だけでなく、GGO 成分の有無(part-solid か pure-solid か)もリンパ節転移予測因子として有用であり、solid 径が同一であっても、pure-solid 腫瘍は part-solid 腫瘍よりもリンパ節転移の頻度が高いことが示唆された。

A. 研究目的

2cm 以上の肺癌に縮小切除は適応になり得るか - GGO component による適応設定の可能性を検証する。

B. 研究方法

2008 年 2 月から 2012 年 10 月までに順天堂大学で完全切除された solid 径が 30mm 以下、cN0 の part-solid 腫瘍 260 例を対象に術前臨床画像所見と病理学的リンパ節転移陽性の関連を retrospective に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は介入を伴わない疫学調査であり、厚生労働省の【疫学研究に関する指針】を順守して行われており、データは匿名化で集計を行っている。

C. 研究結果

Solid 径 30mm 以下の腫瘍最大径は、7-46mm(中央値 20mm)で、c-T1a132 例、c-T1b100 例、c-T2a28 例であった。

全 260 例中 10 例(3.8%)に病理学的リンパ節転移を認め、うち c-T1a3 例(2.3%)、c-T1b3 例(3.0%)、c-T2a4 例(14.2%)であった。

単及び多変量解析では、solid 径、consolidation tumor ratio(CTR)が有意なリンパ節転移予測因子であった。ROC 曲線で得られた solid 径 17mm、CTR0.7 をカットオフ値に用いると、solid 径 17mm 以下かつ CTR0.7 以下の 161 例中 1 例(0.6%)にリンパ節転移を認め、うち c-T1b56 例、

c-T2a4 例ではいずれもリンパ節転移陰性であった。

D. 考察

現在、腫瘍最大径が 20mm 以下の症例に対する積極的縮小手術(肺葉切除 vs 区域切除)の臨床試験(JCOG0802)が進行中であるが、c-T1b、c-T2a 腫瘍でも solid 径が 17mm 以下かつ CTR0.7 以下の part-solid 腫瘍は、リンパ節転移の頻度が低く、腫瘍の局在によっては、十分な切除マージンが担保できれば区域切除の適応になる可能性がある。今後さらなる症例の蓄積、検証の必要がある

E. 結論

solid 径が小さい腫瘍に対しては縮小手術が適応になる可能性があることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsunaga T, Suzuki K, Hattori A, Fukui M, Kitamura Y, Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S. Lung cancer with scattered consolidation: detection of new independent radiological category of peripheral lung cancer on thin-section computed tomography. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Apr;16(4):445-9.
Maeyashiki T, Suzuki K, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S. The size of consolidation on thin-section computed tomography is a better predictor of survival than the maximum tumour dimension in resectable lung cancer. Eur J

Cardiothorac Surg. 2013
May;43(5):915-8.

Hattori A, Suzuki K, Maeyashiki T,
Fukui M, Kitamura Y, Matsunaga T,
Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S. The
presence of air bronchogram is a
novel predictor of negative nodal
involvement in radiologically
pure-solid lung cancer. Eur J
Cardiothorac Surg. 2013 Oct 17.
[Epub ahead of print]

Matsunaga T, Suzuki K, Takamochi
K, Oh S. Time to refine N2 staging?
cN2a and cN2b based on local
regional involvement provide a more
accurate prognosis in surgically
treated IIIA non-small-cell lung
cancer than N2 alone or the number
of node stations involved. Eur J
Cardiothorac Surg. 2013 Dec 8.
[Epub ahead of print]

2. 学会発表

Solid Part Dimension is not equal to
Maximum Tumor Dimension as a
Prognostic Impact for Lung Cancer -
Underestimation of the Size of Solid
Component on Thin Section CT scan.
Maeyashiki T, Suzuki K, Takamochi
K, Oh S 21st European Conference
on General Thoracic Surgery,
Birmingham, 28th May, 2013

2cm以上の肺癌に縮小切除は適応にな
り得るか-GGO componentによる適応
設定の可能性 前屋舗 龍男, 高持 一
矢, 松永健志, 王志明, 鈴木 健司
第54回日本肺癌学会総会, 東京, 11月
22日, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

FDG-PET/CT を含む画像診断検査による
肺癌の悪性度評価に関する観察研究

研究分担者 中山 治彦 神奈川県立がんセンター副院長

研究要旨

臨床病期 IA 期の腺癌では高分解能 CT 所見や FDG-PET/CT 所見はともに肺腺癌の悪性度（病理組織学的所見や再発の有無）を予測する独立した有意な因子であることを報告した。今回より多くの症例を集積しかつ十分な観察期間を取り再検討した。特にこの両者を適宜組み合わせることで、より正確に腫瘍の悪性度を把握することが可能で、治療戦略を立てるうえで有用であることを再確認した。

A. 研究目的

臨床病期 IA 期肺腺癌において悪性度を予測する因子があるか否かを検証する。

B. 研究方法

完全切除された臨床病期 IA 期肺腺癌 610 例を対象に、術前の高分解能 CT 所見（GGO 率 = 肺野条件での GGO の最大径/腫瘍の最大径 x100）と FDG-PET/CT 所見（原発巣の SUVmax）と腫瘍の悪性度（血管浸潤・リンパ管浸潤・胸膜浸潤・リンパ節転移などの病理学的所見と再発）との関連を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究は観察研究（ケースコントロール研究）であり、神奈川県立がんセンターの IRB の審査で承認を受けている。本研究は、個人の身元及びすべての医療情報を含む被験者のプライバシーを表現するものではないが、それらが常に保持されるよう留意し、人権上の配慮に努めている。

C. 研究結果

再発を予測する cut-off 値を ROC 曲線から求めると、GGO 率は 25%（AUC=0.803）、SUVmax は 2.9（AUC = 0.816）であった。これら GGO 率、SUVmax の cut-off 値は性別、CEA 値、腫瘍径、血管浸潤、リンパ管浸潤、胸膜浸潤と密接に関係していた。無

再発生存にかかわる因子について単変量解析を行うと、GGO 率と SUVmax は有意な因子であり、腫瘍径と CEA 値は marginal な因子であった。さらに多変量解析では、GGO 率・SUVmax のみが無再発生存にかかわる独立した有意な因子であった。GGO 25% and SUVmax 2.9 であると、リンパ管浸潤・血管浸潤・胸膜浸潤の頻度は 2%、リンパ節転移・再発の頻度は 1%であった。一方、GGO<25% and SUVmax >2.9 では、リンパ管浸潤は 39%、血管浸潤は 53%、胸膜浸潤は 32%、リンパ節転移は 19%に見られ、28%の症例に再発した。さらに無再発生存を指標に ROC 曲線から SUVmax の cut-off 値を腫瘍径別に求めると、腫瘍径が 1.5cm 以下では 1.5、1.5cm 超 2.0cm 以下では 2.4、2cm 超 2.5cm 以下では 2.9、2.5cm 超 3cm 以下では 4.6 であり、それぞれの cut-off 値で無再発生存曲線に有意な差を認めた。

D. 考察

臨床病期 IA 期の腺癌でも再発をきたすような悪性度の高いものから全く組織学的にも浸潤所見のない低悪性度のものまでさまざまである。術前にこれらを予測できれば術式（標準手術か縮小手術か）あるいは術後の化学療法の必要性の有無などの治療戦略におおいに役立つと思われる。また予後が良いとされる 1.5cm 以下の超小型の肺腺癌においても SUVmax は再発を予測する

因子とになりうるものが今回の研究であらたに判明した。HRCTにおけるGGO率は浸潤性のない癌細胞の肺胞上皮置換性増殖を反映し、またSUVmaxは肺胞上皮置換性増殖以外の部分を反映することが以前の検討で明らかになっており、この両者を適宜組み合わせることにより正確に臨床病期IA期肺腺癌の悪性度を予測することが可能であることがわかった。

E. 結論

肺野条件CTでのGGO率と原発巣のSUVmaxはともに臨床病期I期腺癌の悪性度を予測する有意な因子であった。この両者を組み合わせることで、臨床病期IA期腺癌の治療戦略に役立つ可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Uehara H, Nakayama H, et al.
Prognostic Role of Positron Emission Tomography and High-Resolution Computed Tomography in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 96:1958–65,2013

Tsutani Y, Nakayama H, et al.
Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical T descriptors with T1 lung adenocarcinoma. Ann Oncol 24:2376-2381,2013

2. 学会発表

Murakami S, Nakayama H, et al.
Multicenter analysis for prognostic role of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography in clinical stage IA lung adenocarcinoma. ESMO 2013, Amsterdam, October 2013.

Miyata Y, Nakayama H, et al.
Revision of integrated positron emission tomography value by tumor size is not necessary to evaluate malignancy grade of clinical stage IA lung adenocarcinoma. ESMO 2013, Amsterdam, October 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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

非小細胞肺癌術後補助療法に関する研究

研究分担者 大阪市立総合医療センター 多田弘人

研究要旨

完全切除された非小細胞肺癌 stage2-3 期を対象に、新規抗がん剤である TS-1 と CDDP+TS-1 の併用療法を術後に行う無作為化第 2 層試験をおこなった。目的は、これらの症例を登録観察することを通じてバイオマーカーによる解析を行うことである。各群 100 例が登録され、切除切片のパラフィン標本から多くの遺伝子を解析した。

UMPS 発現が、TS-1 長期投与の有効性と関連があることが判明した。

A. 研究目的

非小細胞肺癌の完全切除後の予後は良好ではない。再発形式の殆どが遠隔転移であるため、再発を予防するには術後補助化学療法を行うことが進められる。しかし、こういった症例を対象にどのような化学療法を行うかについては検討されているものはわずかである。今回、バイオマーカー解析を主体として TS-1 と CDDP+TS-1 の比較を通じて肺癌の遺伝子と化学療法剤の効果についての相関を検討した。

B. 研究方法

完全切除された非小細胞肺癌、病理病期 II-III A で年齢 75 歳未満、5 年以内の活動性の重複がんを除くものを対象とした。登録症例を、TS-1 80 mg/m²/day for consecutive 2 weeks q3w for 1 year と cisplatin (CDDP) (60 mg/m² day1) plus oral S-1, (80 mg/m²/day for 2 weeks) q3w for 4 cycle 群に無作為に割り付けて補助化学療法を行った。cDNA はマクロ dissection で抽出し 3 の遺伝子について MassArray で解析した。それぞれの表現は中央値の上下で 2 分して相関を分析した。

倫理面への配慮

プロトコールは各施設の IRB で承認された。同意は文書による同意とした。重篤な有害事象については JCOG の遊技自称取り扱いに準じて行い、効果安全性委員会の判断の下に行われた。

C. 研究結果

200 例が登録された。最終患者が登録されてから 2 年間を経過観察し、結果を解析した。両群間に、年齢、性別、PS、病理病期、組織方リンパ節郭清の程度についての偏りはみられなかったが、

2 年無再発生存率は TS-1 群で 66%、UFT 群で 68%であり log-rank test で H.R. 0.948 で両群に差は全くみられなかった。遺伝子解析では、唯一 UMPS (uridine monophosphate

synthase)のみが、無再発生存率との相関をもっていた。しかし、ERCC1 や GSTpi などの CDDP 関連と考えられる遺伝子との相関は見られなかった。

D. 考察

術後病期 2-3 期完全切除非小細胞肺癌に対する補助化学療法として、TS-1 vs CDDP+TS-1 の比較 2 層試験をおこなった。両群に重篤な合併症はなく、無再発生存でも統計学的有意差は認められなかった。遺伝子解析では UMPS のみが治療法との相関が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在論文作成中である。

2. 学会発表

1. Biomarker analysis of WJOG4107, a randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with S-1 versus CDDP+S-1 for resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 7518)

2. Biomarker analysis of WJOG4107; A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with S1 versus CDDP+S1 for resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) P3.09-007 WCLC 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

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

非小細胞肺癌根治術後リンパ節再発に対する放射線治療に関する研究

研究分担者 東山聖彦 大阪府立成人病センター 診療局長兼呼吸器外科部長

研究要旨

非小細胞肺癌根治術後リンパ節再発に対する放射線治療成績を検討した。1997年から2009年の非小細胞肺癌根治術後の初回単独胸腔内リンパ節再発に対し、根治照射施行(50Gy以上)の50例が対象。その内、49例が解析可能であった。治療効果は、CR:32(65%), PR:12(24%), PD:5(10%)。放射線治療後の5生率:36%, 5年無再燃生存率22%, 5年局所制御率61%。放射線治療に係わる死亡は無かった。生存に係わる因子について多変量解析を行うと、再発時無症状であり、リンパ節再発が単発であることが重要であった。以上から、前記因子である症例では、根治的放射線治療は再発治療として延命が期待され臨床的に意義がある。

A. 研究目的

非小細胞肺癌根治手術後の胸腔内リンパ節再発に対する放射線治療の意義は、未だ確立されていない。今回、胸腔内初発再発症例で、他臓器に転移の無い症例に対する根治的放射線治療の治療成績を検討し、その予後因子を明確にすることとした。

B. 研究方法

対象は1997年から2009年の非小細胞肺癌根治術後の初回単独胸腔内リンパ節再発に対し、根治照射施行(50Gy以上)の症例。これらの症例の照射後の経過を見直し、治療関連死の有無、生存率、予後因子などを後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

後方視的研究のため、倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

上記期間に146例の胸腔内初発再発例があり、その内、全身検索の結果、同時に他臓器に転移の無い症例は67例で、それらの内、根治的照射(50Gy以上)は50例に行われた。解析可能例は49例で、治療効果は、CR:32(65%), PR:12(24%), PD:5(10%)。放

射線治療後の5生率:36%, 5年無再燃生存率22%, 5年局所制御率61%。放射線治療に係わる死亡は無かった。生存に係わる因子について多変量解析を行うと、再発時無症状であり、リンパ節再発がsingle stationであることが重要であった。

D. 考察

非小細胞肺癌根治手術後の胸腔内リンパ節再発に対する根治的放射線治療の安全性と局所治療の意義は、未だ明らかで無かった。また、どのような症例がこれらの治療により予後改善が見られるのか、不明であった。今回の症例では、同時化学療法例は6例(12%)にしか行われておらず、ほとんどの症例が放射線による局所治療である。今回の検討は後方視的研究とはいえ、肺がん術後の50Gy以上の根治照射は安全に行う事ができること、無症状でsingle stationリンパ節転移再発ならば、治療成績が良好であることをあらためて明らかにした。

E. 結論

非小細胞肺癌根治手術後の胸腔内リンパ節再発に対する放射線治療は安全で、しかも再発時無症状、リンパ節再発がsingle station例では生存率の改善につながり、局所治療としての臨床的意義はみられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okami J, Higashiyama M et al., JTO
8:1417, 2013.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発

医師主導治験 WT1 抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB / II 期非小細胞肺癌完全切除例に対する WT4869 のペプチド免疫療法の第 I 相試験における症例登録適格例に関する研究

研究分担者 松村 晃秀 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 副院長

研究要旨 WT1 ペプチドワクチン適格症例の概数を把握するため、当院における 2013 年 1 月から 12 月までの肺悪性手術手術例の臨床病理学的背景を検討した。1 年間の手術例 222 例中 15 例の患者から 1 次同意を得た。全例で WT1 発現が認められたが、HLA が適合したのは 15 例中 6 例で、うち 5 例から 2 次同意を得、ワクチン投与を開始した。肺癌切除症例の約 1/3 以上が今回の適格条件に適合するワクチン治療の候補で、1 次同意を得られるたのは切除症例の 1/4 であった。

A. 研究目的

WT1 抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB / II 期非小細胞肺癌完全切除例に対する WT4869 のペプチド免疫療法の第 I 相試験における症例登録適格例の概数を把握することを目的とした。

B. 研究方法

2013 年 1 月から 12 月における当院の肺悪性腫瘍手術例の臨床病理学的背景から、適格例、非適格例の分析を行った。治験のスタートアップミーティング後の症例については、登録状況を分析した。

（倫理面への配慮）

文書により治験の説明、1 次同意を得た後、患者の HLA タイピング、切除肺組織における WT1 発現検索を行い、HLA A24:02、WT1 発現陽性を確認後、改めて 2 次同意を得、ワクチン投与を開始した。

C. 研究結果

2013 年 1 月から 12 月における当院の肺悪性腫瘍手術は 222 例で、うち、A 期の非小細胞肺癌は 81.0%（175/216）であった。

A 期で脈管侵襲を伴うものは 13 例（12.5%）と少なかった。間質性肺炎合併で部分切除にとどめた 1 例を除くと手術例

の 1/3 以上（83/222、37.4%）が腫瘍学的には適格例と考えられた。治験のスタートアップミーティング後の症例 62 例について、患者選択、登録状況について調査を行った。62 例中不適格例は 36 例（41.9%）であった。主な原因は、悪性疾患の合併、既往が 10 例、再発の判定に影響を与えると考えられる多発肺癌、すりガラス様陰影の合併、術後の PS 不良などであった。非結核性抗酸菌症、間質性肺炎、血液疾患、自己免疫疾患などであった。

登録適格症例と考えられた 26 例中、A 期（脈管侵襲あり）2 例、B 期 17 例、A 期 5 例、B 期 2 例で、B 期が 65%を占めた。このうち 15 例に 1 次同意を得た。1 次同意に至らなかった理由は、B 期における推奨治療であるテガフル・ウラシル内服を希望 3 例、その他は頻回の通院困難などのスケジュール管理に起因するものであった。WT1 発現は全例に認められたが、HLA が適合したものは 6 例（40%）であった。うち 5 例にワクチン投与を開始した。

D. 考察

登録適格例の 30%にワクチン治療の 1 次同意を得られたことは、肺癌患者において、従来の抗癌化学療法に比し、ワクチン療法に対する期待を示唆しているのではないかと考えられた。

E. 結論

当院における肺癌完全切除例に対するWT1 ペプチドワクチン療法の症例登録状況を検討したところ、肺癌切除症例の約1/3以上が今回の適格条件に適合するワクチン治療の候補で、1次同意を得られたのは切除症例の1/4であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第17回WT1ペプチドワクチン研究会
2014年2月1日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

肺癌切除標本を用いた肺癌の悪性度に関する免疫組織化学的研究

研究分担者 前田 元 国立病院機構刀根山病院呼吸器外科部長

研究要旨

小細胞肺癌(SCLC)における接着分子の発現状態について検討し、pure SCLC と他の非小細胞癌成分を含む combined SCLC の相違点について検討した。pure SCLC は combined SCLC と比較して接着分子の発現が低く、発現パターンにも異常を多く認めた。

病理病期 IA 期の腺癌を対象に survivin の発現を喫煙者と非喫煙者で比較し、喫煙の影響について検討した。喫煙者では核 survivin の発現が高かった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

昨年の研究では肺癌の中で、pleomorphic carcinoma と large cell neuroendocrine carcinoma を対象に接着分子の研究を行った。今回は小細胞肺癌 small cell lung cancer (SCLC)の16切除例を対象にして、pure SCLC と他の非小細胞癌成分を含む combined SCLC の相違点について検討した。臨床背景の比較とともに、E-cadherin、 β -catenin を免疫染色し、その発現パターンと labeling index について解析した。

病理病期 IA 期の腺癌82切除例を対象に、survivin の発現を喫煙者と非喫煙者で比較し、喫煙の影響について検討した。免疫染色を行い、核と細胞質における survivin の labeling index を算出した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

pure SCLC が11例、combined SCLC が5例で、混合成分は腺癌が3例、扁平上皮癌が1例、LCNEC が1例であった。接着分子の発現パターンでは、機能の減弱・消失を示唆する disrupted pattern を呈するものの割合が、E-cadherin では pure で100%、combined の SCLC 部分で40%、NSCLC 部分で20%であった。 β -catenin においても73%、80%、20%と同様な結果であった。labeling index で見ると、E-cadherin、 β -catenin とともに pure では combined よりも陽性率が低値であった。

喫煙者44例と非喫煙者38例において、核 survivin の labeling index は喫煙者で 5.6 ± 0.5 、非喫煙者で 1.1 ± 0.5 と、喫煙者で有意に高かった。3%以上の発現をみたものは喫煙者では43.2%に対し、非喫煙者では2.6%であった。核 survivin の発現量は、現在喫煙者と過去喫煙者との間で差はなかった。また細胞質 survivin の labeling index は喫煙者と非喫煙者の間で有意な差はなかった。また、腫瘍近傍の正常な細気管支上

皮細胞での核 survivin 発現は喫煙者で有意に高かった。

D. 考察

pure SCLC は combined SCLC と比較して細胞接着分子の発現が低く、発現パターンにも異常を多く認めた。これらの所見から、pure SCLC の方が浸潤・転移を起こしやすく、病理学的に悪性度が高い可能性が示唆された。

病理病期 IA 期の腺癌において、喫煙者では核 survivin の発現が高いことから、喫煙は早期の腺癌の発生段階において核 survivin の発現を促進し、発癌に関与している可能性が示唆された。今後、他の組織型や進行度の違う症例についても検討し、予後との関係を明らかにする予定である。

E. 結論

肺小細胞癌(SCLC)において、pure SCLC は combined SCLC と比較して病理学的に悪性度が高い可能性が示唆された。

病理病期 IA 期の腺癌において、喫煙は早期の腺癌の発生段階において核 survivin の発現を促進し、発癌に関与している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Nakazawa Y. Association of cigarette smoking with the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinomas. *Med Mol Morphol* 2013; DOI 10.1007/s00795-013-0061-9.

Nojiri T, Inoue M, Maeda H, Takeuchi Y, Sawabata N, Shintani Y, Yamamoto K, Okumura M. Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of post-operative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44:98-103.

Funakoshi Y, Takeuchi Y, Maeda H,

Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013; 21:482-4.

2. 学会発表

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

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

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

平野博嗣、木村 明、山田 寛、横田総一郎、山口俊彦、森 雅秀、大瀬尚子、林明男、小林良司、須崎剛行、竹内幸康、前田 元. 低分化成分を含む p-stage IA 期肺腺癌の臨床病理学的検討. 第67回国立病院総合医学会、2013年11月8日、金沢.

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

肺がんの集学的治療に関する研究

研究分担者 吉村雅裕

研究要旨

非小細胞肺癌・完全切除例といえども、今なお満足のいく治療成績は得られていない。本研究においては、原発性肺癌術後の予後因子となるバイオマーカー等を検討し、術後に免疫療法や抗癌剤療法を施行すべき症例の選択を行い、集学的治療により予後の改善を目指す。

A. 研究目的

Necl-5 は、細胞間接着の制御の他、細胞運動や増殖にも関与し、癌細胞で発現が増加することが知られている。我々はこれまで、肺腺癌切除検体において Necl-5 の免疫染色を検討し、癌浸潤領域および術後生存率との相関を報告した(Cancer Sci. 2010)。今回我々は、肺腺癌浸潤における Necl-5 の役割を明らかにするため、実験的検討を行った。

B. 研究方法

A549(肺胞上皮癌細胞)、WI-38(肺線維芽細胞)の cell line を用いた。我々が独自に開発した細胞の浸潤能を視覚化できる Double-layered collagen gel hemisphere (DL-CGH)法を用いてこれらを共培養し、浸潤能を観察した。更に、RNAi 法によって Necl-5 の発現を抑制した際の浸潤能の変化を検討した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会で承認され、患者本人からの文書による参加同意を必要とする。

C. 研究結果

Western blotting により Necl-5 の発現をみたところ、A549 で強発現しており、WI-38 と共培養しても発現に変わりなかった。DL-CGH 法においてこれらを共培養したところ、まず外層に向かって WI-38 が伸び、単独培養では外層に向かって浸潤できない A549 が、WI-38 に沿ってアメーバ状に姿を

かえつつ外層に侵入する様子が観察された。RNAi 法によって Necl-5 を抑制した A549 を用いたところ、外層への浸潤能が有意に低下した。更に、Necl-5 を抑制した A549 では、移動能、増殖能も有意に低下することを確認した。

D. 考察

単独では浸潤能を持たない A549 の浸潤には WI38 の足場が必要と考えられた(癌-間質相互作用)。またその際の A549 の形状の変化も注目された(上皮間葉移行)。さらに、この現象には A549 由来の Necl-5 の発現が重要な働きを持つことが示唆された。

E. 結論

本タンパク質は癌浸潤コントロールのための有力な標的になりうると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tane S, Maniwa Y, Hokka D, Tauchi S, Nishio W, Okita Y, Yoshimura M. The role of Necl-5 in the invasive activity of lung adenocarcinoma. Exp Mol Patho, 2013, 94(3);330-35

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

WT1 がんワクチンの肺がん治療に関する研究

研究分担者 山下 素弘 国立病院機構四国がんセンター 胸部外科

研究要旨

肺がんの治療における診療状況を明らかにし、がんワクチン治療時の対照群としての診療状況を明らかにし、標準化の可能性を検討する。施設内での経過観察状況、再発状況、予後を診療録から後ろ向きに検討し、さらに抗がん剤治療患者の服薬指導で代替治療に関する調査も行った。肺癌術後再発の多くは3年以内の再発であった。経過観察期間に約30%の患者は何らかの補完代替療法を行うなど患者多様性に富むことが明らかになった。

A. 研究目的

肺がん免疫療法に向け、手術対象例を中心にその術後補助治療状況を把握し、がんワクチン治療時の対照(コントロール)群としての診療状況を明らかにする。

B. 研究方法

四国がんセンター胸部外科における術後病期別治療状況、術後補助治療状況を後ろ向きに検討した。診療録の記載から情報を抽出し、集計する。集計にあっては患者さんの氏名や生年月日、住所等の患者を特定できる情報は解析の対象としない。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

当施設での治療成績の現状と、術後補助治療状況を明らかにした。術後の補療法は診療ガイドラインに従いながら経過観察をするが、病期及び経時的に変化させているが、検査内容・項目・頻度に統一したものは認めなかった。肺癌術後再発

の多くは3年以内の再発であった。術後補助療法中の薬剤師による患者聞き取り調査では多くの患者でサプリメントをはじめとする補完代替医療に関心を寄せ、約1/3の患者で実際に利用していたが、直接医師に相談する頻度は低いことが明らかになった。

D. 考察

肺がん術後の経過観察における標準的な方法はいまだ明らかではないが、再発例の多くは術後3年以内に診られ、標準的な経過観察の確立が求められる。肺癌がん治療患者の多くは補完代替医療に興味を示し、約30%の患者が何らかの補完代替医療を実践していた。がん免疫療法に対する関心も高く、ワクチンによる免疫療法の臨床試験では補完代替医療に関する情報収集も必要であると考えられた。

E. 結論

肺がん術後の患者において3年以内の再発頻度が高く、術後経過観察方法では標準的方法の確立が求められる。がんワクチン治療においても、治療後綿密な経過観察とともに補完代替医療に関する患者・医療者間の情報共有が必要であると考えられる。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 山下素弘、新海哲 肺血栓塞栓症・気胸成人病と生活習慣病 特集- オンコロジック・エマージェンシー 日本成人病学会準機関誌（東京医学社），2013，43:460-465.
- 2) Yuki Tanabe, Yoshifumi Sugawara, Rieko Nishimura, Kohei Hosokawa, Makoto Kajihara, Teruhiko Shimizu, Tadaaki Takahashi, Shinya Sakai, Shigeki Sawada, Motohiro Yamashita, Haruhiko Ohtani. Oncocytic carcinoid tumor of the lung with intense F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in positron emission tomography-computed tomography (PET/CT). *Annals of Nuclear Medicine*. 2013;10.1007/s12149-013-0738-0
- 3) Shigeki Sawada, Natsumi Yamashita, Hiroshi Suehisa, Motohiro Yamashita. Risk factors for recurrence after lung cancer resection as estimated using the survival tree method. *Chest* 2013; 144(4): 1238-1244.
- 4) Shungo Yukumi, Motohiro Yamashita Hiraku Ichiki, Hideaki Suzuki, Kei Ishimaru, Seiya Ueda, Akira Wtanabe, Chika Sato, Masahiro Abe. A case report of tuberculous abscess of the chest wall accompanied with pulmonary carcinoma. *Respiratory Medicine Case report* 2013; 10: 31-33.
- 5) 宮部貴識 所明宏、山下素弘 がん補完代替療法における薬剤管理指導による医療コミュニケーションに関する検討 日本補完代替医療学会誌 2013 ; 6 : 29-33.
- 2) 末久弘、山本将一郎、渡邊元嗣、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、原田大二郎、上月稔幸、北島寛元、野上尚之、新海哲、高畑浩之。セルブロック法を用いた気管支鏡検査が有用であった乳癌孤立性肺転移の1例第21回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会（徳島）H25.2/16
- 3) 末久弘、北島寛元、岸直人、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、山本将一郎、原田大二郎、上月稔幸、野上尚之、新海哲、高畑浩之。若年者悪性胸膜中皮腫の1例第53回日本呼吸器科学会（H25/4東京）
- 4) 末久弘、渡辺元嗣、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、肺がん術後たこつぼ心筋症を発症した一例 第30回日本呼吸器外科学会（H25/5名古屋）
- 5) 澤田茂樹、上野剛、末久弘、山下素弘 非小細胞肺がん完全切除例に対しプラチナ製剤を含む術後補助化学療法後のUFTメンテナンス療法の検討-中間解析-。第11回日本臨床腫瘍学会（H25/8 仙台）

2 . 学会発表

- 1) 渡部元嗣、河本宏昭、上野剛、澤田茂樹、末久弘、山下素弘、胸壁原発悪性線維性組織球腫の1例。第30回日本呼吸器外科学会（H25/5名古屋）

H . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

- 1 . 特許取得
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし

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

肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究

研究分担者 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長

竹之山 光広

研究要旨

非小細胞肺癌再発例の患者背景は多様であり、標準治療は確立されておらず、外科切除を含めた集学的治療が検討されている場合も少なくない。一方、EGFR-TKIs、ALK 阻害剤の臨床応用により再発後の治療が大きく変貌をとげてきた。肺癌切除再発例の治療成績を driver mutation の観点から検討し、EGFR 遺伝子陽性例に対する EGFR-TKIs 使用例は有意に生存期間を認めたため、再発症例に対する EGFR 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。この結果を 2013 年の ESMO で発表した。今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要と考えられる。

A 研究目的

当院で治療を行った非小細胞肺癌術後再発症例の治療成績、予後について EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子の観点から検討を行い、再発後の治療戦略について考察を行う。

B 研究方法

2000 年～2011 年に当院で外科切除を行った非小細胞肺癌 1237 例のうち、再発を認めた 280 例について、driver mutation および臨床病理学的因子と予後との関連を後方視的に検討した。

C 研究結果

再発時の平均年齢は 66 歳、男性/女性:183/97 例、腺癌/扁平上皮癌/その他:189/51/40 例、手術時の病理病期 I 期/II 期/III 期/IV 期：96/59/107/18 例、EGFR 遺伝子変異陽性/野生型/検査未施行:83/100/97 例、EML4-ALK 融合遺伝子陽性/野生型/検査未施行:6/92/182 例であった。EML4-ALK 融合遺伝子変異陽性症例は、EGFR 遺伝子変異野生型腺癌症例の 9%(5 例/55 例)に認めた。再発形式は局所再発/遠隔再発/混合再発：90/114/76 例で、再発臓器は肺/リンパ節/脳/骨/副腎/肝臓：97/96/50/38/15/17 例であった。

術後再発までの平均期間は 15 ヶ月で、再発病変に対する初回治療は、外科切除を含めた集学的治療 15 例、放射線化学療法 62 例、化学療法単独 152 例、放射線療法単独 32 例、無治療 19 例であった。全症例の再発後の生存期間中央値は 25 ヶ月（1-102

ヶ月)であった。多変量解析で EGFR 遺伝子変異、ECOG PS、脳転移、再発巣の数が再発時の有意な予後予測因子であった。再発に対して治療を行った症例は、無治療例に比し有意に生存期間の延長を認めたが、初回治療法の違いによる差は認めなかった。

EGFR 遺伝子変異および EGFR-TKIs 使用別の生存期間中央値はそれぞれ、EGFR 変異陽性患者 EGFR-TKIs 治療あり/EGFR 遺伝子変異野生型あるいは未施患者 EGFR-TKIs 治療あり/EGFR-TKIs 治療なし:49 ヶ月/20 ヶ月/17 ヶ月であった。ALK 阻害剤の治療成績については、追跡中である。

D 考察

非小細胞癌再発例に対しては初回治療として多様な治療が行われているが、特定の治療での予後改善効果は認めなかった。一方、EGFR 遺伝子陽性例に対する EGFR-TKIs 使用例は、有意に生存期間を認めたため、再発症例に対する EGFR 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。また ALK 阻害剤についても、EGFR-TKIs と同等の効果が報告されており、EGFR 遺伝子変異野生型の腺癌に関しては、検索を行うべきと考えられる。

E 結論

肺癌術後再発症例の予後解析から、今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要と考えられる。

F 研究発表

1.論文発表

- 1) Ichinose Y, Takenoyama M ; Invited commentary on Comparison of three measurements on computed tomography for the prediction of less invasiveness in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. (Ann Thorac Surg 95: 1884, 2013)
- 2) Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y; Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. (Ann Thorac Surg 96: 1783-1789, 2013)
- 3) Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Leone A, Graziano P, Ichinose Y; The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene. (Lung Cancer 81: 491-494, 2013)
- 4) Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Shimokawa M, Ichinose Y; An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene. (Lung Cancer 81: 487-490, 2013)
- 5) Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y; Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed

chemotherapy. (Int J Clin Oncol : 10.1007/s10147-10013-10619-10145, 2013)

- 6) Toyokawa G, Takenoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Ichinose Y; Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. (J Thorac Oncol 8: e96-98, 2013)
- 7) Toyokawa G, Takenoyama M, Ichinose Y ; Do mutations of the enhancer of zeste homolog 2 gene exist in small-cell lung cancer? (J Thorac Oncol 8: e103, 2013)
- 8) 竹之山光広、一瀬幸人 ; Current Organ Topics Thorax/Lung and Mediastinum, Pleura Cancer 肺癌-肺癌治療における癌免疫療法の進歩-肺癌免疫療法の臨床試験(癌と化学療法 40: 1018-1020, 2013)

2.学会発表

- 1) 第 113 回日本外科学会定期学術集会(2013 年 04 月 11 日- 13 日, 福岡)シンポジウム
III 期局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン + S-1 を用いた術前化学放射線同時併用療法の治療成績.
竹之山光広、豊澤亮、稲益英子、古城都、豊川剛二、白石祥理、諸富洋介、竹中朋祐、山口正史、瀬戸貴司、一瀬幸人
- 2) 第 30 回日本呼吸器外科学会総会(2013 年 05 月 09 日- 10 日, 名古屋)シンポジウム
Pure GGO を呈する肺野小結節の切除に対する検討.
山口正史、豊川剛二、諸富洋介、豊澤亮、稲益英子、古城都、白石祥理、平井文彦、竹中朋祐、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
- 3) The European Cancer Congress 2013 (2013 年 9 月 27 日-10 月 1 日, Amsterdam)示説
Impact of epidermal growth factor receptor mutation status for post recurrence survival of patients with non-small cell lung cancer .
Takenaka T, Takenoyama T, Inamasu E, Toyokawa G, Shiraishi Y, Morodomi Y, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Ichinose Y
- 4) 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会(2013 年 10 月 16 日-19 日, 仙台)シンポジウム
非小細胞肺癌術後再発症例における EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子検索の意義
竹中朋祐、豊澤亮、稲益英子、豊川剛二、白石祥理、諸富洋介、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人

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

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法に関する研究

研究分担者 吉田 純司

独立行政法人国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 外来医長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）既存のカルテから採集するデータを匿名化して検討するのみで、人権に抵触することはない。「疫学研究に関する倫理指針」、第 3 の 1 の (2) の [2]

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

C. 研究結果

別紙に示す論文で発表したように、通常の TNM 分類に加え、腺癌の薄切 CT 所見、腫瘍内脈管浸潤、胸膜浸潤、間質線維芽細胞・制御 T 細胞の形質などが予後不良因子であることを示した。

D. 考察

現在の TNM 分類では、T 因子に組み込まれている病理学的(顕微鏡的)所見は臓側胸膜浸潤のみであり、これを追認する結果を得た

が、上記した他の予後因子の影響も組み込んでいくことを検討すべきである。

E. 結論

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

F. 研究発表 別紙のとおり

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む) なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 熊ノ郷 淳 大阪大学 教授

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法と結果

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法における WT1 免疫応答の解析のための解析基盤の確立を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kumanogoh A and Kikutani H. **Nature Reviews Immunolog** 13:802. 2013.
2. Nojima S et al. **Nature communications.**;4:1406. 2013.
3. Jin Y et al., Statins Decrease Lung Inflammation in Mice by Upregulating Tetraspanin CD9 in Macrophages. **PloS one.** 8(9):e73706. 2013.
4. Minami T et al. **Scientific reports.** 3:2669. 2013.
- 5 Nishino K et al., **Lung cancer.** 82(2):299-304. 2013.
6. He P et al., **FEBS open bio.** 3:225-30. 2013.

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

肺癌の治療効果評価における三次元的CT体積測定法の有用性に関する研究

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 富山憲幸 教授

研究要旨

肺腫瘍は周囲をCT濃度が大きく異なる肺組織に囲まれているため、腫瘍の抽出（セグメンテーション）が容易であり、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いることにより三次元的に体積を測定することができる。三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に大きく寄与できることが予想される。本研究では、非小細胞肺癌の治療効果判定に三次元的体積測定を応用し、RECISTと対比しながら、その有用性を検証する。この手法を確立し、WT1がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する。

A. 研究目的

非小細胞肺癌の治療効果判定には、主に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）が用いられているが、RECISTでは腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定する。このため、腫瘍縮小効果を正確に反映していないことが指摘されていた。本研究では、ヘリカルCTから得られたボリュームデータとコンピュータ支援画像診断(computer assisted diagnosis: CAD)の最新技術を駆使して、肺腫瘍の三次元体積を測定し、腫瘍縮小効果を正確に評価してこれを検証することを目的とする。近年、CT機器メーカーから被曝低減を目的とした逐次近似法や高分解モードなどの新たな技術が開発され、この機能がCT機器に搭載されるようになってきた。今年度はこの機能を用いて撮像されたボリュームデータにおける三次元的体積測定の精度を検証する。

B. 研究方法

胸部ファントムに5mm、8mm、10mm、12mmの充実性結節を貼り付け、様々な電流を用いて撮像した。撮像モードは通常モードと高分解能モードの2種類を使用した。得られた画像データに逐次近似法の処理（0%、50%、100%）を行った。それぞれのデータに対して三次元的体積測定ソフトを行って結節の体積を求め、逐次近似法や撮像モードの影響を比較した。

（倫理面への配慮）

- ・本研究で扱う画像データ及び臨床データの取得にあたっては患者本人より文書による

informed consent を取得する。

C．研究結果

通常モードにおいては、絶対的および相対的な計測誤差は逐次近似法を用いることにより改善したが、有意ではなかった。一方、高分解モードにおいては、肺結節の過大評価は逐次近似法を用いることにより有意に改善した。

D．考察

RECIST 1.1 では腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定するが、腫瘍縮小効果判定の指標とするには精度の上で難点があることは否めない。また、腫瘍サイズを人が測定するため測定者間で測定誤差があり、たとえ同じ測定者であっても測定毎に誤差が生じる。現在、CT から得られるボリュームデータを 3 次的に画像解析することで、より精度高く、より客観的な指標が導出可能となった。ヘリカル CT やマルチスライス CT の普及と高機能化が急速に進み、ボリュームデータの取得が容易となった。また、コンピュータ支援画像診断の進歩により、ボリュームデータを用いた様々な解析が可能となっている。

一般に、CT 撮影時の被曝低減のため低電流で撮影すると、ノイズが増加するため画質が低下する。このデータを用いて三次元的体積測定を行うと結節の体積を過大評価、あるいは過小評価し、正確な体積を反映しないことが知られている。近年、この低線量撮影によるノイズを減少可能な逐次近似法が開発され、CT 機器に搭載されるようになってきた。また、病変をより詳細に観察できる高分解モードも開発されたが、分解能を向上させると画像ノイズは増加する。この問題に対しても逐次近似法の有効性が示されている。今回我々は、逐次近似法や高分解モードの三次元的体積測定に及ぼす影響を検討した。この結果、逐次近似法は画像ノイズの減少に有効であるとともに、三次元的体積測定の誤差を減少させることを明らかにした。逐次近似法を用いることにより患者の被曝低減が可能であるため、WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定のための CT 撮影にも使用されることが予想されるが、その際にも三次元的 CT 体積測定法は適応可能であることが示された。

E．結論

肺癌の治療効果評価において、三次元的 CT 体積測定法は有用である。また、この方法は逐次近似法や高分解モードなどの新技術にも適応可能である。

F．研究発表

1．論文発表

Coenen A, Honda O, van der Jagt EJ, Tomiyama N. Computer-assisted solid lung nodule 3D volumetry on CT: influence of scan mode and iterative reconstruction: a CT

phantom study. Jpn J Radiol. 31: 677-84, 2013.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

無し

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

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 坂本 純一 東海中央病院・院長

研究要旨

WT-1 ペプチドワクチンは骨髄形成不全症などの血液腫瘍疾患のみならず、脳腫瘍や膵癌などの固形癌に対しても効果を示すことが示唆されている。今回、肺癌に対する WT-1 ペプチド免疫療法について臨床における第一相試験を行い、その安全性と有用性について検証する。

A. 研究目的

肺癌に対する WT-1 ペプチドワクチンを用いた第一相臨床試験を行い、安全性と有用性の検討を行う。

B. 研究方法

進行肺癌症例に対して、WT-1 ペプチドワクチンを投与し、有害事象の発現、忍容性、至適投与量の検索を行うとともに、有用性についての評価も試みる。臨床試験遂行にあたり、25 年にわたって臨床研究を行った実績と経験をもとに、Phase I 臨床試験の実際の実施に関する助言、指導を行う。

（倫理面への配慮）

ICH-GCP に則り、施設 IRB による承認、患者からの Informed Consent など、必要な倫理的配慮を行ったうえで試験を実施する。

C. 研究結果

現在、施設 IRB への申請、適応症例のリクルートなどを進めている。他癌種における臨床研究においては既に治療安全性が確認されている。

D. 考察

他癌種に対する安全性情報から、肺癌に対する WT-1 ペプチドワクチンの安全性も担保できる可能性が高く、現在、検証を進めている。

E. 結論

ICH-GCP に基づいた第一相臨床試験を施行中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

第一相試験の結果が得られ段階で論文発表を行う。

2. 学会発表

試験の方法論、結果などについて逐次学会発表を進める。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発
分担研究「肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法の臨床統計解析」

分担研究者 森田 智視 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発にあたり、臨床試験の役割とくに臨床統計解析の果たす役割について検討する。最近その適用が増えているランダム化第相試験の試験デザインについて検討・評価を行った。

A. 研究目的

第相試験に注目し、新規に開発され実際の臨床試験において用いられているデザインについて検討する。

B. 研究方法

最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、有用だと思われるデザインについて詳細をまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げている Clinical Trials とがん領域のものに限定する。

C. 研究結果

第相試験の段階で複数の新規治療法をランダム割付し（標準療法が含まれる場合もある）より良い治療法を選択して第相試験への移行を評価するための“ランダム化第相試験” [1,2] が最近ではよく用いられるようになってきている。Lee & Feng (2005) [2]は、1986 年から 2002 年までに Journal of Clinical Oncology や Cancer など癌領域のメジャージャーナルに発表された論

文のうち、ランダム化第相試験デザインを採用した 266 論文をレビューしている。発表数は経時的に直線的に増加し、主要な評価項目は抗腫瘍効果が多く（73%）、腫瘍増大までの時間を評価した試験も 5%ほどあった、と報告している。

最近の細胞ターゲット薬剤開発の流れを受けて、バイオマーカー情報を考慮した試験デザインを用いた臨床試験が実施されるようになってきた。Zhou ら(2008) [3]は、各患者のバイオマーカープロファイルを考慮しながらその時点までに観察されたデータを解析することによって、各治療群への割付確率を変動させる“アダプティブ(適応的)ランダム化第相試験”を提案している。効果がより期待できる治療群にそれぞれの患者が割り付けられる確率を高くする（重みを大きくする）ランダム割付を行うのである。さらに、有効性があまり期待できないと判断された治療法は試験途中で中止するという早期中止ルールもデザインに盛り込んで

いる。限られた症例数で複数のバイオマーカーを考慮した多群比較が実施可能となるようなバイオマーカーを考慮した試験デザインの適用事例がますます増えてくることが予想される。

D. 考察

第 相試験は、前の第 相試験を受けて実施され、次の第 相試験につなげるという点で非常に重要な位置にある。第 相試験での成功・非成功を決定するといっても過言ではないだろう。今後、第 相試験の成功確率を高めるためのより優れた試験デザイン開発が望まれる。

E. 結論

効率的に臨床開発を推進できる新規第 相試験デザインの検討は重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現時点でなし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[参考文献リスト]

- 1) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69:1375-1381.
- 2) Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4450-4457.
- 3) Zhou X, Liu S, Kim ES, Herbst RS, Lee JJ. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer--a step toward personalized medicine. *Clin Trials.* 5, 181-93, 2008.

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
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	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	801-10	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	159-170	2013
Miyatake T, Ueda Y, Morimoto A, Enomoto T, Oka Y, Nishida S, Tsuboi A, Shirak	WT1 Peptide Immunotherapy for Gynecologic Malignancies Resistant to Conventional Therapies: a	J Cancer Res Clin Oncol	139	457-63	2013

ata T, Oji Y, Hosen N, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Kimura T.	Phase trial.				
Shintani Y, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Kadota Y, Okumura M.	Experience with thoracoscopic resection for mediastinal mature teratoma: a retrospective analysis of 15 patients.	Interact Cardiovasc Thorac Surg.	16	441-444	2013
Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Morii E, Okumura M.	Pulmonary fibroblasts induce epithelial mesenchymal transition and some characteristics of stem cells	Ann Thorac Surg	96	425-433	2013
Funaki.S, Sawabata N, Abulaiti A, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Okumura M.	Significance of tumour vessel invasion in determining the morphology of isolated tumour cells in the pulmonary vein in non-small-cell lung cancer	Eur J Cardiothorac Surg	43	1126-1130	2013
Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H.	Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. ; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Surgical Study Group.	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.	146(1)	24-30	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, Ikeda N.	Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence.	Oncology Reports.	29(5)	1902-6	2013
Watanabe M, Yokose T, Tetsukan W, Imai K, Tsuboi M, Ito H, Ishikawa Y, Yamada K, Nakayama H, Fujino S.	Micropapillary components in a lung adenocarcinoma predict stump recurrence 8 years after resection: a case report.	Lung Cancer.	80(2)	230-3	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N.	A proposal for combination of total number and anatomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer.	Chest.	143(6)	1618-25	2013
Arai H, Okudela K, Oshiro H, Komitsu N, Mitsui H, Nishii T, Tsuboi M, Nozawa A, Noishiki Y, Ohashi K, Inui K, Masuda M.	Elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide (EMAST) in non-small cell lung cancers --a potential determinant of susceptibility to multiple malignancies.	Int J Clin Exp Pathol.	6(3)	395-410	2013
Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H	Three Dimensional Computed Tomography Lung Modeling is Useful in Simulation and Navigation of Lung Cancer	Ann Thorac Cardiovasc Surg	19(1)	1-5	2013

	Surgery				
Shimada Y,Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u> .	Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-smallcell lung cancer	CHEST	143(6)	1626-1634	2013
Shimada Y,Saji H, Nomura M, Matsubayashi J, Yoshida K, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Cancer stem cell-related marker expression in lung adenocarcinoma and relevance of histologic subtypes based on IASLC/ATS/ERS classification	Onco Targets and Therapy	6	1597-1604	2013
Saji H, Inoue T, Kato Y, Shimada Y, Hagiwara M, Kudo Y, Akata S, <u>Ikeda N</u>	Virtual segmentectomy based on high-quality three-dimensional lung modelling from computed tomography images	Interact Cardiovasc Thorac Surg	17(2)	227-232	2013
Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer	Lung Cancer	81(2)	187-193	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	A proposal for Combination of Total Number and Anatomical Location of Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-small Cell Lung Cancer	CHEST	143(6)	1618-1625	2013
Shimada Y,Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer	CHEST	143(6)	1626-1634	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence	Oncol Rep	29(5)	1902-1906	2013
Kurata A,Saji H, <u>Ikeda N</u> , Kuroda M	Intracaval and intracardiac extension of invasive thymoma complicated by superior and inferior vena cava syndrome	Pathology International	63(1)	56-62	2013
<u>Ikeda N</u> ,Saji H, Hagiwara M, Ohira T,	Recent advances in video-assisted thoracoscopic	Asian J Endosc Surg	6(1)	9-13	2013

Usuda J, Kajiwara N	surgery for lung cancer				
Matsunaga T, Suzuki K, Hattori A, Fukui M, Kitamura Y, Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S.	Lung cancer with scattered consolidation: detection of new independent radiological category of peripheral lung cancer on thin-section computed tomography.	Interact Cardiovasc Thorac Surg	Apr; 16(4):	445-9	2013
Maeyashiki T, Suzuki K, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S.	The size of consolidation on thin-section computed tomography is a better predictor of survival than the maximum tumour dimension in resectable lung cancer.	Eur J Cardiothorac Surg	May; 43(5):	915-8	2013
Hattori A, Suzuki K, Maeyashiki T, Fukui M, Kitamura Y, Matsunaga T, Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S.	The presence of air bronchogram is a novel predictor of negative nodal involvement in radiologically pure-solid lung cancer.	Eur J Cardiothorac Surg	Oct 17.	Epub ahead of print	2013
Matsunaga T, Suzuki K, Takamochi K, Oh S.	Time to refine N2 staging? cN2a and cN2b based on local regional involvement provide a more accurate prognosis in surgically treated IIIA non-small-cell lung cancer than N2 alone or the number of node stations involved.	Eur J Cardiothorac Surg	Dec 8	Epub ahead of print	2013
Uehara H, Tsutani Y, Okumura S, Nakayama H, Adachi S, Yoshimura M, Miyata Y, Okada M.	Prognostic Role of Positron Emission Tomography and High-Resolution Computed Tomography in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma	Ann Thorac Surg	96	1958-1965	2013
Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M.	Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical T descriptors with T1 lung adenocarcinoma	Ann Oncol	24	2376-2381	2013
Murakami S, Saito H, Karino F, Kondo T, Oshita F, Ito H, Nakayama H, Yokose T, Yamada K.	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in mucinous adenocarcinoma	European Journal of Radiology	82	e721-e725	2013
Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M	Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: propensity score-matched analysis in a multicenter study	JTCO	146	358-364	2013

	dy				
Okano Y, Nezu U, Enokida Y, Lee MT M, Kinoshita H, Lezhava A, Hayashizaki Y, Morita S, Taguri M, Ichikawa Y, Kaneko T, Natsumeda Y, Yokose T, Nakayama H, Miyagi Y, Ishikawa T	SNP (-617C.A) in ARE-Like Loci of the NRF2 Gene: A New Biomarker for Prognosis of Lung Adenocarcinoma in Japanese Non-Smoking Women	PLOS ONE	8	e73794	2013
Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, Oshita F, Watanabe SI, Nakajima R, Tada H, Nagai K	Combination Chemotherapy with Irinotecan and Cisplatin for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Multicenter Phase II Study	J Thorac Oncol.	8(7)	980-984	2013
Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H	Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: Survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201	J Thorac Cardiovasc Surg	146(1)	24-30	2013
Tsukioka T, Yamamoto R, Takahama M, Nakajima R, Tei K, Okada S, Tada H	Resection of a Second Primary Lung Cancer in a Lobe Where Small-Cell Lung Cancer was Previously Treated with Chemoradiotherapy: Report of a Case.	Ann Thorac Cardiovasc Surg			2013
Inoue M, Okumura M, Sawabata N, Miyaoaka E, Asamura H, Yoshino I, Tada H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Kobayashi H, Yokoi K.	Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: The Japanese Lung Cancer Registry Study 2004	Lung Cancer	83(2)	246-51	2014
Fujiwara A, Higashiyama M. et al.	Bilateral ovarian metastasis of non-small cell lung cancer with ALK rearrangement.	Lung Cancer	83(2)	302-4	2014
Okami J, Higashiyama M. et al.	Radiotherapy for Postoperative Thoracic Lymph Node Recurrence of Non-Small-Cell Lung Cancer Provides Better Outcomes If the Disease Is Asymptomatic and a Single-Station Involvement.	J Thorac Oncol	8(11)	1417-24	2013
Kodama K, Higashiyama M. et al.	Cytoreductive surgery and post-operative heated pleural chemotherapy for the management of pleural surface malignancy.	Int J Hypertermia	29(7)	653-62	2013
Kodama K, Higashiyama M. et al.	A possible abscopal effect of post-irradiation immunotherapy in two patients with metastatic lung t	Int Canc Conf J		10.1007/s13691-013-0130-x	2013

	umors.				
Morimoto D,Higashiyama M. et al.	Differentiation of lung neoplasms with lepidic growth and good prognosis from those with poor prognosis using computer-aided 3D volumetric CT analysis and FDG-PET.	Acta Radiol		10.1177/0284185113502336	2013
Tokunaga T,Higashiyama M. et al.	Pleural recurrence after surgery for pleomorphic adenoma arising from peripheral lung: computed tomography-guided percutaneous needle biopsy as a possible mechanism of local failure.	Gen Thorac Cardiovasc Surg		10.1007/s11748-013-0310-9	2013
Jiang B,Higashiyama M. et al.	Thin-section CT findings in peripheral lung cancer of 3 cm or smaller: are there any characteristic features for predicting tumor histology or do they depend only on tumor size?	Acta Radiol		10.1177/0284185113495834	2013
Shingyoji M,Higashiyama M. et al.	The significance and robustness of a plasma free amino acid (PFAA) profile-based multiplex function for detecting lung cancer.	BMC Cancer		10.1186/1471-2407-13-77201	2013
Endo H,Higashiyama M. et al.	Spheroid Culture of Primary Lung Cancer Cells with Neuregulin 1/HER3 Pathway Activation.	J Thorac Oncol	8(2)	131-9	2013
Takahashi Y,Higashiyama M. et al.	Diagnosis of Regional Node Metastases in Lung Cancer with Computer-Aided 3D Measurement of the Volume and CT-Attenuation Values of Lymph Nodes.	Acad Radiol	20(6)	740-5	2013
Takahashi Y,Higashiyama M. et al.	F18-FDG PET-CT analyses of small peripheral adenocarcinoma of the lung.	Acta Radiol	54(2)	164-8	2013
Jiang B,Higashiyama M. et al.	Adenocarcinoma of the lung with scattered consolidation: radiological-pathological correlation and prognosis.	Eur J Radiol	82(10)	e623-7	2013
Yamada T,Higashiyama M. et al.	Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR-activating and gatekeeper mutations.	Oncogene	32(37)	4427-35	2013
Kawaguchi T, Ando M, Ito N, Isa S, Tamaiya A, Shimizu S, Saka H, Kubo A, Koh Y, Matsumura A	Rationale and design of the Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study	Clinical Lung Cancer	14(5)	596-600	2013

Sonobe M, Date H, Wada H, Okubo K, Hamakawa H, Teramukai S, <u>Matsumura A</u> , Nakagawa T, Sumitomo S, Miyamoto Y, Okumura N, Takeo S, Kawakami K, Aoki M, Kosaka S; The Japan-Multinational Trial Organization	Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer	J Thorac Cardiovasc Surg	146(4)	788-795	2013
Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Nakazawa Y.	Association of cigarette smoking with the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinomas.	Med Mol Morphol	DOI 10.1007	S00795-013-0061-9	2013
Nojiri T, Inoue M, Maeda H, Takeuchi Y, Sawabata N, Shintani Y, Yamamoto K, Okumura M.	Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of post-operative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery.	Eur J Cardiothorac Surg	44	98-103	2013
Funakoshi Y, Takeuchi Y, Maeda H.	Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma.	Asian Cardiovasc Thorac Ann	21	482-4	2013
Tanaka Y, Ogawa H, Uchino K, Ohbayashi C, Maniwa Y, Nishio W, Nakao A, Yoshimura M.	Immunohistochemical studies of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: A possible association between staining patterns with neuroendocrine markers and tumor response to chemotherapy.	J Thorac Cardiovasc Surg	145(3)	839-46	2013
Hokka D, Maniwa Y, Nishio W, Tane S, Yoshimura M, Ohbayashi C, Sakai Y, Satoh N, Chen X, Hayashi Y	Psf3 is a novel prognostic biomarker in lung adenocarcinoma.	Lung Cancer	79(1)	77-82	2013
Tsutani Y, Miyata Y, Yamanaka T, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M.	Solid tumor versus mixed tumors with a ground-glass opacity component in patients with clinical stage IA lung adenocarcinoma: prognostic comparison using high-resolution computed tomography findings	J Thorac Cardiovasc Surg	146(1)	17-23	2013
Tane S, Maniwa Y, Hokka D, Tauchi S, Nishio W, Okita Y, Yoshimura M.	The role of Necl-5 in the invasive activity of lung adenocarcinoma.	Exp Mol Pathol	94(3)	330-35	2013
Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M.	Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical	Ann Oncol.	24(9)	2376-85	2013

	T descriptors with T1 lung adenocarcinoma.				
山下素弘、新海哲	肺血栓塞栓症・気胸 成人病と生活習慣病 特集- オンコロジック・エマージェンシー	日本成人病学会 準機関誌 (東京医学社)	43	460-465	2013年
Yuki Tanabe, Yoshifumi Sugawara, Rieko Nishimura, Kohei Hosokawa, Makoto Kajihara, Teruhiko Shimizu, Tadaaki Takahashi, Shinya Sakai, Shigeki Sawada, Motohiro Yamashita, Haruhiko Ohtani.	Oncocytic carcinoid tumor of the lung with intense F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in positron emission tomography-computed tomography (PET/CT).	Annals of Nuclear Medicine.	27(8)	781-785	2013年
Shigeki Sawada, Natsumi Yamashita, Hiroshi Suehisa, Motohiro Yamashita.	Risk factors for recurrence after lung cancer resection as estimated using the survival tree method.	Chest 2013	144(4)	1238-1244	2013年
Shungo Yukumi, Motohiro Yamashita Hiraku Ichiki, Hideaki Suzuki, Kei Ishimaru, Seiya Ueda, Akira Watanabe, Chika Sato, Masahiro Abe.	A case report of tuberculous abscess of the chest wall accompanied with pulmonary carcinoma.	Respiratory Medicine Case report 2013	10	31-33	2013年
宮部貴識 所明宏、山下素弘	がん補完代替療法における薬剤管理指導による医療コミュニケーションに関する検討	日本補完代替医療学会誌	6	29-33	2013
Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y	Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.	Ann Thorac Surg	96	1783-1789	2013
Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, Kojima M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Leone A, Graziano P, Ichinose Y	The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon 19 in the EGFR gene.	Lung Cancer	81	491-494	2013
Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojima M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Shimokawa M, Ichinose Y	An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene.	Lung Cancer	81	487-490	2013
Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, To	Gemcitabine and vinorelbine as second-line or bey	Int J Clin Oncol	10	1007/s10147-1001	2013

yozaawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraiishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y	ond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy.			3-10619-10145	
Toyokawa G, Takenoyama M, Ichinose Y	Do mutations of the enhancer of zeste homolog 2 gene exist in small-cell lung cancer?	J Thorac Oncol	8	e103	2013
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	44 (1)	85-92	2014
Ichinokawa,H., Ishii, G., Nagai,K., Kawasue,A., Yoshida,J., Nishimura,M., Hishida,T., Ogasawara,N., Tsuchihara,K., Ochiai,A.	Distinct clinicopathologic characteristics of lung mucinous adenocarcinoma with KRAS mutation.	Hum Pathol	44 (12)	2636-42	2013
Kinoshita,T., Yoshida, J., Ishii,G., Aokage, K., Hishida,T., Nagai,K.	The differences of biological behavior based on the clinicopathological data between resectable large-cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung carcinoma.	Clin Lung Cancer	14 (5)	535-40	2013
Kaseda,K., Ishii,G., Aokage,K., Takahashi, A., Kuwata,T., Hishida,T., Yoshida,J., Kohno,M., Nagai,K., Ochiai,A.	Identification of intravascular tumor microenvironment features predicting the recurrence of pathological stage I lung adenocarcinoma.	Cancer Sci	104 (9)	1262-9	2013
Aokage,K., Yoshida, J., Ishii,G., Matsumura,Y., Haruki,T., Hishida,T., Nagai,K.	Identification of early T1b lung adenocarcinoma based on thin-section computed tomography findings.	J Thorac Oncol	8 (10)	1289-94	2013
Kawase,A., Yoshida, J., Miyaoka,E., Asamura,H., Fujii,Y., Nakanishi,Y., Eguchi,K., Mori,M., Sawabata, N., Okumura,M., Yokoi,K., Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry.	Visceral pleural invasion classification in non-small-cell lung cancer in the 7th edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer: validation analysis based on a large-scale nationwide database.	J Thorac Oncol	8 (5)	606-11	2013
Kinoshita,T., Ishii,G., Hiraoka,N., Hirayama,S., Yamauchi,C., Aokage,K., Hishida, T., Yoshida,J., Nagai, K., Ochiai,A.	Forkhead box P3 regulatory T cells coexisting with cancer associated fibroblasts are correlated with a poor outcome in lung adenocarcinoma.	Cancer Sci	104 (4)	409-15	2013
Ono,S., Ishii,G., Nagai,K., Takuwa,T., Yoshida,J., Nishimura,M., Hishida,T., Aokage, K., Fujii,S., Ikeda,N., Ochiai,A.	Podoplanin-positive cancer-associated fibroblasts could have prognostic value independent of cancer cell phenotype in stage I lung squamous cell carcinoma: usefulness of combi	Chest	143 (4)	963-70	2013

	ning analysis of both cancer cell phenotype and cancer-associated fibroblast phenotype.				
Hishida,T., Yoshida, J., Maeda,R., Ishii,G., Aokage,K., Nishimura,M., Nagai,K.	Prognostic impact of intratumoural microvascular invasion and microlymphatic permeation on node-negative non-small-cell lung cancer: which indicator is the stronger prognostic factor?	Eur J Cardiothorac Surg	43 (4)	772-7	2013
Kumanogoh A and Kikutani H.	Immunological functions of the neuropilins and plexins as receptors for semaphorin.	Nature Reviews Immunology	13 Pages	802	2013
Nojima S, Toyofuku T, Kamao H, Ishigami C, Kaneko J, Okuno T, Takamatsu H, Ito D, Kang S, Kimura T, Yoshida Y, Morimoto K, Maeda Y, Ogata A, Ikawa M, Morii E, Aozasa K, Takagi J, Takahashi M, Kumanogoh A.	A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration.	Nature communications.	4	1406	2013
Jin Y, Tachibana I, Takeda Y, He P, Kang S, Suzuki M, Kuhara H, Tetsumoto S, Tsujino K, Minami T, Iwasaki T, Nakanishi K, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Inoue K, Nagatomo I, Kida H, Kijima T, Ito M, Saya H, Kumanogoh A.	Statins Decrease Lung Inflammation in Mice by Upregulating Tetraspanin CD9 in Macrophages.	PloS one	8(9)	e73706	2013
Minami T, Kijima T, Kohmo S, Arase H, Otani Y, Nagatomo I, Takahashi R, Miyake K, Higashiguchi M, Morimura O, Ihara S, Tsujino K, Hirata H, Inoue K, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, Kumanogoh A.	Overcoming chemoresistance of small-cell lung cancer through stepwise HER2-targeted antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and VEGF-targeted antiangiogenesis.	Scientific reports.	3	2669	2013
Nishino K, Imamura F, Morita S, Mori M, Komuta K, Kijima T, Namba Y, Kumagai T, Yamamoto S, Tachibana I, Nakazawa Y, Uchida J, Minami S, Takahashi R, Yano Y, Okuyama T, Kumanogoh A.	A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment.	Lung cancer.	82	299	2013
He P, Kuhara H, Ta	Calretinin mediates apop	FEBS open	3	225.	2013.

chibana I, Jin Y, Takeda Y, Tetsumoto S, Minami T, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Inoue K, Nagatomo I, Kida H, Kijima T, Naka T, Morii E, Kawase I, Kumanogoh A.	tosis in small cell lung cancer cells expressing tetraspanin CD9.	bio.			
Coenen A, Honda O, van der Jagt EJ, Tomiyama N.	Computer-assisted solid lung nodule 3D volumetry on CT: influence of scan mode and iterative reconstruction: a CT phantom study	Jpn J Radiol.	31	677-84	2013
Kono T, Hata T, Morita S, Munemoto Y, Matsui T, Kojima H, Takemoto H, Fukunaga M, Nagata N, Shimada M, Sakamoto J, Mishima H	Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy	Cancer Chemother Pharmacol	72(6)	1283-90	2013
Oba K, Paoletti X, Alberts S, Bang YJ, Benedetti J, Bleiberg H, Catalano P, Lordick F, Michiels S, Morita S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sasako M, Sakamoto J, Sargent D, Shitara K, Cutsem EV, Buyse M, Burzykowski T; on behalf of the GASTRIC group	Disease-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Adjuvant Trials of Gastric Cancer: A Meta-Analysis	J Natl Cancer Inst	105(21)	1600-7	2013
Paoletti X, Oba K, Bang YJ, Bleiberg H, Bokun N, Bouch? O, Catalano P, Fuse N, Michiels S, Moehler M, Morita S, Ohashi Y, Ohtsu A, Roth A, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Shitara K, Thuss-Patience P, Van Cutsem E, Burzykowski T, Buyse M; on behalf of the GASTRIC group	Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Advanced/Recurrent Gastric Cancer Trials: A Meta-Analysis	J Natl Cancer Inst	105(21)	1667-70	2013
Hazama S, Mishima H, Tsunedomi R, Okuyama Y, Kato T, Takahashi KI, Nozawa H, Ando H, Kobayashi M, Takemoto H, Nagata N, Kanekiyo S, Inoue Y, Hamamoto Y, Fujita Y, Hinda Y, Okayama N, Oba K, Sakamoto J, Oka M	UGT1A1*6, 1A7*3, and 1A9*22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal cancer in two prospective studies in Japan	Cancer Sci	104(12)	1662-9	2013

Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, Fujimura T, Tsujimoto H, Hayashi H, Yoshimizu N, Takagane A, Mohri Y, Nobeshima K, Uenosono Y, Kinami S, Sakamoto J, Morita S, Aikou T, Miwa K, Kitajima M	Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan	J Clin Oncol	31(29)	3704-10	2013
Khamlub S, Harun-Or-Rashid M, Sarker MAB, Hirose T, Ootavong P, Sakamoto J	Job satisfaction of health-care workers at health centers in Vientiane capital and Bolikhamsai province, Lao PDR	Nagoya J Med Sci	75(3-4)	233-41	2013
Srisawang P, Harun-Or-Rashid M, Hirose T, Sakamoto J	Knowledge, attitudes and barriers of physicians, policy makers/regulators regarding use of opioids for cancer pain management in Thailand	Nagoya J Med Sci	75(3-4)	201-12	2013
Serker MAB, Rahman M, Harun-Or-Rashid M, Hossain S, Kasuya H, Sakamoto J, Hamajima N	Association of smoked and smokeless tobacco use with migraine: a hospital-based case-control study in Dhaka, Bangladesh	Tob Induc Dis	11(1)	15	2013
Tezuka T, Hamada C, Ishida H, Ooshiro M, Matsuoka H, Kawasaki S, Mishima H, Maeda K, Sakamoto J, Koda K	Phase II clinical study of modified FOLFOX7 (intermittent oxaliplatin administration) plus bevacizumab in patients with unresectable metastatic colorectal cancer - CRAFT study	Invest New Drugs	31(5)	1321-9	2013
Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J	Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial	Ann Surg Oncol	21(1)	213-9	2013
Tsuburaya A, Nagata N, Cho H, Hirabayashi N, Kobayashi M, Kojima H, Munakata Y, Fukushima R, Kameda Y, Shimoda T, Oba K, Sakamoto J	Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer	Cancer Chemother Pharmacol	71(5)	1309-14	2013
Okada K, Kawai M, Uesaka K, Kodera Y, Nagano H, Murakami Y, Morita S, Sakamoto J, Yamaue H; JAPAN-PD Investig	Effect of Daikenchuto (TJ-100) on postoperative bowel motility and on prevention of paralytic ileus after pancreaticoduodenectomy: a multicenter, ran	Jpn J Clin Oncol	43(4)	436-8	2013

actors	domized, placebo-controlled phase II trial (the JAPAN-PD study)				
Hamrah MS, Harun-Or-Rashid M, Hiroswa T, Sakamoto J, Hashemi H, Emami n MH, Shariati M, Fotouhi A.	Smoking and associated factors among the population aged 40-64 in Shahrood, Iran.	Asian Pacific J Cancer Prev	14(3)	1919-1923	2013
Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Kang Y, Sakamoto J, Tsuburaya A.	Combination Chemotherapy with S-1 plus Cisplatin for Gastric Cancer that Recurs after Adjuvant Chemotherapy with S-1: Multi-institutional Retrospective Analysis.	Gastric Cancer	15	245-251	2012
Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshimura K, Takabe K, Endo I.	High expressions of ATP-binding cassette transporter ABCG11 in the breast tumors are associated with aggressive subtypes and worse disease-free survival.	Breast Cancer Research and Treatment	137	773-782	2013.

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ikeda N, Lam S	Optical Coherence Tomography	Diaz-Jimenez J P, Rodriguez A N	Interventions in Pulmonary Medicine	Springer	アメリカ	2013	231-236
多田弘人	最新肺癌学 - 基礎と臨床の最新研究動向 - 肺癌の治療戦略 外科治療 肺癌の外科治療	日本臨床社 日本臨床社	日本臨床	日本臨床社	日本	2013	445-449