

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名 : (日本語) 非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験
(英語) Human atrial natriuretic peptide during perioperative period for completely resected non-small cell lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立循環器病研究センター 研究所長 寒川 賢治
所属 役職 氏名 : (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute,
Director General, Kenji Kangawa

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験

開発課題名 : (英語) Human atrial natriuretic peptide during perioperative period for completely resected non-small cell lung cancer

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院 教授 奥村 明之進
 所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka University Hospital, Professor, Meinoshin Okumura
 研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 教授 中島 淳
 所属 役職 氏名 : (英 語) Tokyo University Hospital, Professor, Jun Nakajima
 研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 科長 坪井 正博
 所属 役職 氏名 : (英 語) National Cancer Center Hospital East, Chief and Director,
 Masahiro Tsuboi
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 准教授 樋田 泰浩
 所属 役職 氏名 : (英 語) Hokkaido University Hospital, Associate Professor, Yasuhiro Hida
 研究開発分担者 (日本語) 神戸大学医学部附属病院 教授 真庭 謙昌
 所属 役職 氏名 : (英 語) Kobe University Hospital, Professor, Yoshimasa Maniwa
 研究開発分担者 (日本語) 山形大学医学部附属病院 教授 大泉 弘幸
 所属 役職 氏名 : (英 語) Yamagata University Hospital, Associate Professor, Hiroyuki Oizumi
 研究開発分担者 (日本語) 大阪国際がんセンター 副院長 東山 聖彦
 所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka International Cancer Institute, Deputy Director,
 Masahiko Higashiyama
 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構刀根山病院 部長 竹内 幸康
 所属 役職 氏名 : (英 語) National Hospital Organization Toneyama Hospital, Director,
 Yukiyasu Takeuchi
 研究開発分担者 (日本語) 大阪はびきの医療センター 部長 門田 嘉久
 所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka Habikino Medical Center, Director, Yoshihisa Kadota
 研究開発分担者 (日本語) 山形県立中央病院 副部長 塩野 知志
 所属 役職 氏名 : (英 語) Yamagata Prefectural Central Hospital, Deputy Director,
 Satoshi Shiono
 研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター研究所 室長 野尻 崇
 所属 役職 氏名 : (英 語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Chief,
 Takashi Nojiri
 研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 部長 山本 晴子
 所属 役職 氏名 : (英 語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Director, Haruko Yamamoto
 研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 部長 濱崎 俊光
 所属 役職 氏名 : (英 語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Director,
 Toshimitsu Hamasaki
 研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 研究員 恩田 香織
 所属 役職 氏名 : (英 語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Fellow, Kaori Onda
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 特任教授 西原 広史
 所属 役職 氏名 : (英 語) Hokkaido University Hospital, Specially-appointed Professor,
 Hiroshi Nishihara
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 特任助教 林 秀幸

所属 役職 氏名： (英 語) Hokkaido University Hospital, Designated Assistant Professor,
Hideyuki Hayashi

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学 助教 間石 奈湖

所属 役職 氏名： (英 語) Hokkaido University, Assistant Professor, Nako Maishi

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

寒川賢治研究所長（国立循環器病研究センター）は、奥村明之進教授（大阪大学医学部附属病院・呼吸器外科）らのグループと共に、これまでに、急性心不全治療薬である心房性ナトリウム利尿ペプチド(Atrial Natriuretic Peptide; ANP) を肺癌周術期に投与することによって、術後合併症予防並びに術後再発抑制効果があることを、報告してきた。後ろ向き研究で明らかとなった ANP の術後再発抑制効果について、多施設臨床試験にて前向きに評価すること、さらには ANP の新たな“抗転移作用”のメカニズムを明らかにする為、手術検体を集積・解析を行うことを目的として、本臨床研究を立案した。

本研究では、非小細胞肺癌に対する完全切除症例 500 例に対して、手術単独群 250 例と、手術+ANP 投与群 250 例に無作為割付を行う。ANP 群では術当日から 3 日間ヒト ANP 0.025 γ 静脈内持続投与を行う。主要評価項目は術後 2 年無再発生存率、副次評価項目は術後 5 年無再発生存率、全生存率、並びに術後合併症発生率である。また、周術期血漿・血清だけでなく、手術検体として背景肺及び腫瘍検体を採取し、北海道大学病院臨床研究開発センターに一括集積・保存する。最終的に、網羅的癌遺伝子解析による複数の遺伝子異常を捉え、臨床病理学的パラメーターとの相関解析を行うことで、遺伝子プロファイルに基づく分子標的治療薬を用いた個別化医療の情報提供だけでなく、ANP 投与に関する治療効果・副作用発現予測に関するゲノムバイオマーカーの同定を行う予定である。

本臨床研究は現在症例登録中であり、既に 300 例以上の症例登録が終了している。2017 年度中に症例登録を終了し、2 年間の症例追跡の後、最終解析を実施する予定である。

英文

Prof. Kenji Kangawa (Director General, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute) and Prof. Meinoshin Okumura (Professor, General Thoracic Surgery, Osaka University Hospital) team has previously reported that administration of atrial natriuretic peptide (ANP) during the perioperative period reduced postoperative complications and cancer recurrence in lung cancer surgery. The objective of this study is to evaluate the effects of ANP on the incidence of postoperative cancer recurrence in lung cancer surgery. The current study is a multicenter randomized trial in two parallel groups comparing surgery alone and surgery with ANP administration for 3 days during the perioperative period for lung cancer patients. A total of 500 patients will be accrued from 10 Japanese institutions. The primary endpoint is two-year relapse free survival (RFS). The secondary endpoints are cancer-specific RFS in two-year, RFS in five-year, overall survival, the incidence of postoperative complications, and completion rate of ANP treatment. In this study, the plasma and serum samples during the perioperative period, and normal and

tumor tissues from these subjects are collected to Hokkaido University Hospital. We are planning to analyze not only clinicopathological features but also cancer genomes and efficacy or side effects in ANP treatment through microarrays and next-generation sequencing. The enrollment of the patients has already over 300 in this study, and will finish by the end of 2017. After the enrollment, we will analyze the incidence of postoperative complications in the acute phase, and the incidence of cancer recurrence in the chronic phase.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 4 件、国際誌 0 件）

1. 野尻崇、奥村明之進、宮里幹也、寒川賢治
ANP の血管保護作用による癌転移抑制効果—国循主導世界初の臨床研究に向けて—
循環器病研究の進歩 2015, 36 巻 1 号, Page65-73.
2. 野尻崇、寒川賢治
ANP のがん転移阻止のトランスレーショナルリサーチ
Medical Science Digest 2015, 41 巻 13 号 Page500-503.
3. 野尻崇、徳留健、細田洋司、三浦浩一、宮里幹也、寒川賢治
心房性ナトリウム利尿ペプチドの血管保護作用による癌転移予防効果—機序解明に向けて—
血管 2015, 38 巻 3 号 Page109-114.
4. 野尻崇、奥村明之進、寒川賢治
肺癌手術における BNP 診断と ANP 治療—血管保護作用による癌転移抑制効果の発見—
呼吸 2015, 34 巻 10 号 Page954-959.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表（12 件）

1. 「心臓ホルモンで癌の転移を抑制する」
大崎地区医師会学術講演会 県北地区 Network Meeting 招待講演
野尻崇、宮城県大崎市芙蓉閣、2015 年 10 月 1 日、国内
2. 「Challenge to Novel Cardiovascular Peptides」
2015 Asia-Australia Vascular Biology Meeting (2015AAVBM) Plenary Lecture
寒川賢治、韓国・釜山、MBC Samjoo Art Hall、2015 年 10 月 15-16 日、国外
3. 「ANP の血管保護作用による癌転移抑制効果—前向き多施設臨床研究(JANP study)開始—」
第 19 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会シンポジウム 招待講演
野尻崇、奥村明之進、寒川賢治、神戸国際会議場、2015 年 12 月 10-12 日、国内
4. 「Natriuretic Peptides」
第 80 回日本循環器学会学術総会 会長特別企画講演
寒川賢治、仙台国際センター、2016 年 3 月 18 日-20 日、国内

5. 「Challenge to novel peptide hormones」

国際嗅覚味覚学会 2016(17th International Symposium on Olfaction and Taste 2016) Plenary Lecture

寒川賢治、パシフィコ横浜、2016年6月5-6日、国内

6. 「ANP のトランスレーショナルリサーチ最前線」

第2回 Young Respiratory Meeting in Osaka City 招待講演

野尻崇、あべのハルカス貸会議室 E 会議室 (大阪)、2016年7月7日、国内

7. 「新たな摂食調整ペプチドへの挑戦」

第37回日本肥満学会 学会賞受賞講演

寒川賢治、東京ファッションタウンビル西館2階・東館9階 (東京)、2016年10月8日、国内

8. 「ANP のトランスレーショナルリサーチ最前線」

第18回沖縄血管病態研究会 招待講演

野尻崇、沖縄都ホテル (那覇)、2016年11月10日、国内

9. 「肺癌周術期管理の新展開」

呼吸器外科周術期セミナー 招待講演

野尻崇、ロイトン札幌 (札幌)、2016年11月18日、国内

10. 「生理活性ペプチドのトランスレーショナルリサーチ」

第2回内分泌代謝トランスレーショナルリサーチ塾 特別講演

寒川賢治、京都医療センター (京都)、2016年11月25日、国内

11. 「血管制御による新しい癌治療戦略」

第7回北河内臨床肺癌研究会 招待講演

野尻崇、帝国ホテル大阪 (大阪)、2016年11月25日、国内

12. 「ANP のトランスレーショナルリサーチ最前線」

Heart Failure Theme Park 2017-利尿剤ルネッサンス- 招待講演

野尻崇、虎ノ門ヒルズフォーラム (東京)、2017年2月25日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み (4件)

1. 「ANP の血管保護作用による癌転移抑制効果の発見-世界初の臨床試験開始-」

生命分子機能研究会セミナー2016 生命分子・ペプチド科学に基づく創薬：医療への貢献 招待講演

野尻崇、長浜バイオ大学、2016年3月18日、国内

2. 「ANP の血管保護作用による癌転移抑制効果の発見ー世界初の臨床試験開始ー」

第 2 回未来医療 Networking Forum～実用化志向の研究者とオープンイノベーション企業の出会い～ 招待講演

野尻崇、大阪大学吹田キャンパス 銀杏会館、2016 年 5 月 25 日、国内

3. 「がんと ANP」

関西バイオ医療研究会 特別講演

寒川賢治、産業技術総合研究所 関西センター（大阪）、2016 年 11 月 21 日、国内

4. 「『何故…?』から 20 年後の感動』

千里ライフサイエンス振興財団ニュース No.78(2016.6) p.19 リレートーク、国内刊行物

寒川賢治

(4) 特許出願

当該年度の特許出願なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験
(英語) Human Atrial Natriuretic Peptide During Perioperative Period for completely resected NSCLC

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 遺伝子病制御研究所フロンティア研究ユニット
血管生物学研究室 助教 間石 奈湖

所属 役職 氏名： (英語) Vascular Biology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University,
Assistant professor, Nako Maishi

実施期間： 平成 28年 12月 5日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 血清腫瘍関連マーカーおよび炎症関連マーカーの周術期変化と hANP の
影響の切除検体を用いた解析

開発課題名： (英語) Analysis of perioperative serum tumor and inflammation markers and effect
of hANP using resected cancer specimens.

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所長・寒川 賢治 総括
研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

該当無し

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当無し

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

- (4) 特許出願

該当無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名 : (日本語) 非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験
(英語) Human Atrial Natriuretic Peptide During Perioperative Period for completely resected NSCLC
- 研究開発担当者 (日本語) 北海道大学病院 がん遺伝子診断部 特任教授 西原 広史
所属 役職 氏名 : (英語) Hokkaido University Hospital, Division of Clinical Cancer Genomics, Professor, Hiroshi Nishihara
- 実施期間 : 平成 28 年 12 月 5 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 肺癌における治療効果・副作用発現予測因子となるゲノムバイオマーカーの探索
開発課題名 : (英語) Gene profiling of lung cancer as a genomic biomarker for drug response

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立循環器病研究センター研究所 所長 寒川賢治 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
該当なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

- (4) 特許出願
該当なし