

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
進行肝がんに対する集学的治療に関する研究
平成 14 年度～16 年度 総合研究報告書

主任研究者 門田 守人

平成 17（2005）年 4 月

目次

I. 総合研究報告書

- 進行肝がんに対する集学的治療に関する研究 ————— 1
門田 守人

II. 分担研究報告

1. 進行肝がんに対するインターフェロン併用肝動注化学療法と
その予後因子に関する研究 ————— 15
金子 周一
2. 門脈腫瘍栓を伴う進行肝癌に対する外科的治療戦略に関する研究 ————— 19
寫原 康行
山岡義生
3. 5-FUとIFN- α による肝癌細胞の増殖抑制作用に関する基礎的研究 ————— 24
神代正道
4. 門脈腫瘍塞栓を合併する進行肝がんに対するIFN併用5FU動注
化学療法とシグナル伝達からみた作用機序に関する研究 ————— 29
小俣 政男
5. 肝細胞癌の集学的治療における肝動注療法における血流変更の
意義と肝動脈塞栓療法役割に関する研究 ————— 33
中村 仁信

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
進行肝がんに対する集学的治療に関する研究
総合研究報告書

進行肝がんに対する集学的治療に関する研究

主任研究者 門田守人 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授

【研究要旨】

国民病と言われているウイルス性肝炎の終末像である肝細胞癌は極めて予後不良である。特に、脈管侵襲、多発病巣、遠隔転移などをともなう高度進行肝細胞癌は治療の対象外とされ、標準的な治療が全く無く、また新しい治療の開発も積極的にはなされていないのが現状である。このような既存の治療が奏功しない、高度進行肝癌に対する新しい治療法の開発は、肝細胞癌全体の予後向上に寄与することは間違いない。

われわれは、数年前より門脈内腫瘍栓をともなう高度進行肝細胞癌に対しインターフェロン(IFN- α)併用 5-fluorouracil(5FU) 動注化学療法を施行し、その有効性(約 5 割の奏効率)について報告してきた。今後この治療を発展させるためには、適切な評価法に基づく本療法の有効性の裏付けが必要であるとともに、それに併行して本療法の作用機序の詳細について解明することが重要課題となる。

本研究においては、臨床的検討として、進行肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の有効性の検証を目的として、Randomized Controlled Trial (以下 RCT)を施行した。

また、その一方で本療法の作用機序を、分子生物学的手法や免疫組織学的手法などの方法を用いて、①IFN- α レセプター及びそのシグナル伝達機構、②血管新生因子との関係、③IFN- α の免疫学的機序、特にT細胞、NK細胞における各種 Death Ligand とそのレセプターの関与、などについて検討した。さらには、臨床検体を用いてその IFN 併用化学療法の治療効果予測を目的として、網羅的遺伝子解析を施行した。

臨床研究については、昨年度より臨床試験を開始した。2003 年 10 月より症例登録を開始し、2004 年 3 月末までに、34 症例が既に登録された。

基礎的検討については、①IFN- α レセプター及びそのシグナル伝達機構:本併用療法時の細胞周期関連分子の遺伝子・蛋白発現に関して、IFN- α \rightarrow IFN- α receptor \rightarrow JAK kinase \rightarrow STAT などといった細胞内シグナル伝達分子の発現と本療法の効果に関与について検討したところ、STAT、Bcl-XI の関与が明らかになり、さらには IFN 受容体の transfection モデルにおいて、受容体の発現と抗腫瘍効果についての関係を証明した。②抗血管新生作用関連分子: nude mouse ヒト腫瘍移植モデルを使用し、固形癌での血管新生について、蛋白レベルでの発現評価(免疫組織染色)を施行したところ、IFN/5FU により、腫瘍内の MVD (microvessel-density) の低下と、angiopoietin2 の関与が示された。③免疫作用関連分子: 本併用療法時の Tリンパ球上の TRAIL 発現や腫瘍細胞上の TRAIL receptor (TRAIL-R) の発現を評価し、培養肝腫瘍細胞傷害能を検討した。その結果、5FU や IFN は TRAIL-R や TRAIL の発現を増強し、さらに IFN/5FU 併用の方が IFN や 5FU の単剤投与より、培養肝腫瘍細胞傷害能を有意に増強させ、この機序に関する免疫担当細胞は NK 細胞であることを証明した。また、網羅的遺伝子解析の結果より、約 85%の正診率で治療効果予測を施行し得る可能性が示された。

現時点においては、基礎的検討による有用性についてのみ証明されたところではあるが、今後の臨床試験の結果により、進行肝癌の新規治療として証明される可能性が十分にある。本研究の成果は本邦のみならず世界的にも極めて重要なものとなると期待される。

【臨床的検討】

<研究協力者>

永野浩昭 大阪大学消化器外科学 講師
宮本敦史 大阪大学消化器外科学 助手

<研究協力施設>

手稲溪仁会病院消化器病センター、神奈川県立がんセンター、県西部浜松医療センター(消化器科)、香川県立中央病院(内科)、岡山市立市民病院(消化器内科)、日本鋼管福山病院(内科)、国立病院機構長崎医療センター(臨床研究センター)、たかやクリニック、医誠会病院(画像応用治療センター)、大阪赤十字病院(消化器内科)、済生会千里病院(内科)、済生会野江病院(消化器科)、厚生年金病院(内科)、大阪労災病院(消化器内科)、市立池田病院(消化器内科)、大阪警察病院(内科)、国立病院機構大阪医療センター(外科)、市立豊中病院(消化器内科、外科)、関西労災病院(外科)、市立堺病院(外科、内科)、札幌医科大学(外科学第一、内科学第一、内科学第四)、新潟大学大学院(消化器内科)、横浜市立大学大学院(分子消化管内科学) 東京大学大学院(肝胆膵・人工臓器移植外科)、慶應義塾大学(一般消化器外科)、東京女子医大附属消化器病センター(消化器外科学)、東海大学(消化器内科学)、京都府立医科大学(消化器外科)、兵庫医科大学(総合内科学)、大阪市立大学大学院(消化器外科学)、近畿大学(肝胆膵外科)、岡山大学大学院(消化器・肝臓・感染症内科)、久留米大学医学部附属医療センター(消化器科)

【基礎的検討】

<研究協力者>

永野浩昭 大阪大学消化器外科学 講師
山本為義 大阪大学消化器外科学 医員
黒川幸典 大阪大学消化器外科学 医員
太田英夫 大阪大学消化器外科学 医員
中村将人 大阪大学消化器外科学 医員
和田浩志 大阪大学消化器外科学 院生
吉岡慎一 大阪大学消化器外科学 院生
加藤 仁 大阪大学消化器外科学 院生

A. 研究目的

肝細胞癌に対する治療は手術の他、肝動脈塞栓療法やアルコール注入、熱凝固療法など、数多く開発されてきたが、その多くは比較的早期の癌のみが対象となる治療法であった。このような初期の段階に対する治療のみでは、仮に切除が可能であった症例でもその5年生存率は約 50%、無再発生存率ともなれば 25%前後と、その根治性に関してははなはだ不十分である。さらなる予後の向上には、既存の治療が効果を示さない、所謂、“治療抵抗性”高度進行肝細胞癌に対して、十分な注意が払われなければならない。

このような状況下で、我々は、予後が数ヶ月と思われる門脈腫瘍内瘍栓(Vp3 以上)合併肝細胞癌などの高度進行肝癌に対してインターフェロン- α (IFN- α) の皮下注と 5-fluorouracil(5FU) の動注化学療法をパイロットスタディーとして施行し、その有効性(約 5 割の奏効率)を報告した。現在までの検討から、他の消化器癌とは異なり、肝細胞癌では特異的に IFN- α の抗腫瘍効果が認められ、5-FU と併用することにより、さらなる予後の改善が期待できるのではないかと考えられる。

そこで本研究においては、まず、肝細胞癌治療の経験豊富な施設を中心に、IFN 併用の有無による Randomized Controlled Trial(RCT)を計画し、その有効性を確認する。と同時に本療法の作用機序に関する基礎的検討を施行する。そして、その機序解明に基づき、分子標的治療、免疫治療、遺伝子治療を視野に入れた治療抵抗性肝癌に対する新しい治療法へと展開する。

B. 研究方法

1. 臨床的検討

<高度進行肝細胞癌における IFN- α 併用化学療法の RCT>

十分なインフォームド Consentのもと、以下の選択基準に一致した治療抵抗性の進行肝細胞癌(IM3, Vp0, 1, 2)に対して、IFN- α の皮下注の有無による 5-FU の動注化学療法の有効性を確認する目的で、RCT を施行する。

対象症例の選択基準:

(1) 進行肝細胞癌 (IM3, Vp0, 1, 2)

肝内転移が3区域以上に及ぶ IM3 肝細胞癌で、肉眼的門脈内腫瘍栓を門脈第1次分枝より中枢に認めないもの (Vp3-4 は除く)。いわゆる既存治療 (TAE など) が無効な多発肝細胞癌症例。

(2) 年齢は 20 歳以上、70 歳未満。

(3) 骨髄、肝、腎、心肺機能が十分に保たれ、全身状態 (Performance Status: PS) が 0、1。

(検査所見として、

白血球 $\geq 4,000/\text{mm}^3$ 、血小板 \geq

$80,000/\text{mm}^3$ 、血清 T.Bil $\leq 1.5\text{mg}/\text{dl}$ 、血清

AST $< 100\text{IU}/\text{l}$ 、血清 ALT $< 100\text{IU}/\text{l}$ 、血清

Crn $\leq 1.5\text{mg}/\text{dl}$)

治療方法:

4 週間を 1 クールとする。全症例において、2 週間 (第 1、2 週)、5FU $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \cdot \text{週}$ 5 日間を 24 時間かけて持続動注する。IFN- α 併用群においては、4 週間の間、IFN- α を週 3 回皮下注する。非併用群においては、投与しない。

観察項目:

2 クール施行前後における、抗腫瘍効果: 画像診断として、multi-detector CT (造影 CT) を、腫瘍マーカーとして AFP、PIVKA-II を測定し、抗腫瘍効果について検討する。いずれの症例も、治療効果がないと判定した時点で、他治療への変更は可能である。

2. 基礎的検討

<IFN- α レセプター及びそのシグナル伝達機構に対する検討>

本併用療法時の細胞周期関連分子の遺伝子・蛋白発現をさらに詳細に検討した上で、IFN- α \rightarrow IFN- α receptor \rightarrow JAK kinase \rightarrow STAT といった細胞内シグナル伝達分子の発現の多寡等と本療法の効果との関与について検討した。さらに IFN 受容体を細胞内に transfect し、その重要性について検討した。

<抗血管新生作用分子に関する検討>

nude mouse ヒト腫瘍移植モデルを使用し、固形癌での血管新生の評価及び各種の血管新生因子の mRNA レベル (定量的 RT-PCR 法) 及び蛋白レベルでの発現量の

評価 (免疫組織染色) を行った。

<免疫学的機序として TRAIL および同レセプター発現の基礎的臨床的検討>

本併用療法時の T リンパ球上の TRAIL の発現や腫瘍細胞上の TRAIL receptor (TRAIL-R) の変化について、mRNA レベル (RT-PCR 法)、蛋白レベル (Flowcytometry 法) で評価した。さらにその抗腫瘍活性について、培養肝癌細胞傷害能を Killing-Assay をもちいて検討した。

<網羅的遺伝子解析を用いた治療効果予測>

IFN 併用化学療法施行前後の治療効果について既知の臨床検体を用いて、その治療効果予測の確立を目的として、網羅的遺伝子解析を施行した。

C. 研究結果

1. 臨床的検討

<高度進行肝細胞癌における IFN- α 併用化学療法の RCT>

治療抵抗性の進行肝細胞癌 (IM3, Vp0, 1, 2) の症例において、IFN 併用化学療法の有効性について確認するための臨床第 II 相試験としての RCT (多施設共同臨床試験) を、前述したプロトコールに従い現在施行中である。2005 年 3 月末までに、34 症例が既に登録された。今後、抗腫瘍効果、生存率などの検討を施行し、IFN 併用化学療法の有用性について検証する予定である。

2. 基礎的研究

<IFN- α レセプター及びそのシグナル伝達機構に対する検討>

IFN- α レセプター及びそのシグナル伝達機構については、STAT、Bcl-XI 等が抗腫瘍効果と有意に相関していることが明らかになった。また、IFN 受容体の transfection モデルにおいて、受容体の発現と抗腫瘍効果についての直接的関係を証明した。

<抗血管新生作用分子に関する検討>

nude mouse ヒト腫瘍移植モデルにおいては、5FU/IFN 併用により、5FU や IFN の単剤投与より、腫瘍内の MVD (microvessel-density) を有意に減少させることが分かった。各種の血管新生因子 (angiopoietin など) の mRNA レベル (定量的

RT-PCR法)及び蛋白レベルでの発現評価(免疫組織染色)について検討したところ、angiopoietin2がMVDの現象に関与している可能性が示された。

<免疫学的機序としてTRAILおよび同レセプター発現の基礎的検討>

5FUは腫瘍細胞上のTRAIL-Rの発現を、IFNは、Tリンパ球上のTRAIL発現を増強させることがmRNAレベル(RT-PCR法)や蛋白レベル(Flowcytometry法)で証明された。さらに、5FU/IFN併用使用は、5FUやIFNの単剤投与と比較して、有意に培養肝細胞傷害能を増強させ、このTRAIL/TRAIL-Rを介した抗腫瘍効果における免疫担当細胞はNK細胞である可能性が示された。

<網羅的遺伝子解析を用いた治療効果予測>

臨床検体を用いて、その治療効果予測の確立を目的として、網羅的遺伝子解析を施行した結果より、約85%の正診率で治療効果予測を施行し得る可能性が示された。

D. 考察

既存の治療法により治療効果の認められない進行肝細胞癌に対する5FU/IFN併用化学療法の有用性については、本研究による全国レベルでの多施設第II相臨床試験により、その有用性が証明される可能性は高い。

その根拠の一つとして、基礎的解析ではあるが、IFN- α レセプター及びそのシグナル伝達機構に対する検討、抗血管新生作用関連分子に関する検討、免疫学的機序としてTRAILおよび同レセプター発現の基礎的検討の3つの異なる検討により、それぞれ5FU/IFN併用化学療法の有用性を支持する結果が導かれた。このことは、分担研究者らの基礎的検討により得られた結果とも合致し、本療法の有効性の検証の可能性を、十分に指示しうる結果であると思われる。

E. 結論

5FU/IFN併用化学療法が本研究によって“治療抵抗性”の高度進行肝細胞癌に対する新規治療として証明される可能性は高

い。現時点においては、基礎的検討においてのみ証明されたところではあるが、臨床試験の結果によっては、今後の肝細胞癌治療の“breakthrough”となることが十分に期待される。

F. 健康危険情報

現時点においては特に報告されてはいないが、本年度より開始した多施設共同第II相比較臨床試験により、肝動注もしくはIFN皮下注による何らかの有害事象が、明らかになる可能性はある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bazarragchaa D., Nagano H., Kondo M., Yamamoto H., Hiraoka N., Yamamoto T., Marubashi S., Miyamoto A., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., (Wakasa K.), Sakon M., Monden M.: Expression of Id proteins in human hepatocellular carcinoma: Relevance to tumor dedifferentiation. *Int J Oncol* 26, 319-327, 2005.
- 2) Kondo M., Nagano H., Sakon M., Wada H., Damdinsuren B., Yamamoto H., Hiraoka N., Eguchi H., Miyamoto A., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Marubashi S., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Sakon M., Monden M.: Combination of interferon alpha and 5-fluorouracil induces apoptosis through interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma cells. *Clinical Cancer Research* 11, 1277-1286, 2005
- 3) Nagano H., Sakon M., Eguchi H., Kondo M., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Wada H., Bazarragchaa D., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Monden M.: Hepatic resection followed by IFN- α and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology*. (in press)
- 4) Xu Xundi., Sakon M., Nagano H.,

- Hiraoka N., Yamamoto H., Hayashi N.,
Dono K., Nakamori S., Umeshita K., (Ito
Y.), Matsuura N., Monden M.: Akt2
expression correlates with prognosis of
human hepatocellular carcinoma.
Oncology Reports 11, 25-32, 2004.
- 5) Aoki T., Miyamoto A., Marubashi S.,
Nagano H., Umeshita K., Fujiwara Y.,
Dono K., Nakamori S., Sakon M.,
Monden M.: Clinical value of alterations
in p73 gene, related to p53 at 1p36, in
human hepatocellular carcinoma.
International journal of oncology 24,
441-446, 2004.
- 6) Kurokawa Y., Matoba R., Hiroaki N.,
Sakon M., Takemasa I., Nakamori S.,
Dono K., Umeshita K., Ueno N., Ishii S.,
Kato K., Monden M.: Molresular
Prediction of Response to 5-Fluorouracil
and Interferon- α Combination
Chemotherapy on Advanced
Hepatocellular Carcinoma. Clinical
Cancer Research 10, 6029-6038, 2004.
- 7) Kurokawa Y., Matoba R., Takemasa I.,
Nagano H., Dono K., Nakamori S.,
Umeshita K., Sakon M., Ueno N., Oba
S., Ishii S., Kato K., Monden M.:
Molecular-based prediction of early
recurrence in hepatocellular carcinoma.
Journal of Hepatology 41, 284-291,
2004.
- 8) Kurokawa Y., Matoba R., Nakamori S.,
Takemasa I., Nagano H., Dono K.,
Umeshita M., Monden M., Kato K.:
PCR-array Gene Expression Profiling of
Hepatocellular Carcinoma.
J.Exp.Clin.Cancer Res 23(1), 135-141,
2004.
- 9) Yamamoto T., Nagano H., Sakon M.,
Wada H., Egishi H., Kondo M.,
Damdinsuren B., Ota H., Nakamura M.,
Marubashi S., Miyamoto A., Dono K.,
Umeshita K., Nakamori S., Yagita H.,
Monden M.: Partial Contribution of
Tumor Necrosis Factor-Related
Apoptosis-Inducing
Ligand(TRAIL)/TRAIL Receptor
Pathway to Antitumor Effects of
Interferon- α /5-Fluorouracil against
Hepatocellular Carcinoma. Clinical
Cancer Res 10, 7884-7895, 2004.
- 10) Kurokawa Y., (Matoba R.), Takemasa I.,
Nakamori S., Tsujie M., Nagano H.,
Dono K., Umeshita K., Sakon M., (Ueno
N.), (Kita H.), (Oba S.), (Ishii S.), (Kato
K.), Monden M.: Molecular features of
non-B , non-C hepatocellular
carcinoma : a PCR-array gene
expression profiling study. Journal of
Hepatology 39, 1004-1012, 2003.
- 11) 永野浩昭, 門田守人: インターフェロン
併用動注化学療法. 消化器病セミナ
ー 97, 109-118, 2004.
- 12) 左近賢人, 門田守人: 門脈腫瘍(Vp3)
合併進行肝細胞癌に対するIFN併用肝
動注化学療法. Frontiers in
Gastroenterology 9(1), 90-92, 2004.
- 13) 黒川幸典, 竹政伊知朗, 左近賢人, (加
藤菊也), 門田守人: PCR アレイを用い
た肝細胞癌の網羅的遺伝子発現解析
-新しいバイオマーカーの探索-. 癌
の臨床 50(1), 21-26, 2004.
- 14) 梅下浩司, 左近賢人, 永野浩昭, 門田
守人: 特集:最近の癌再発の診断法と
治療法 IV. 肝癌 2. 治療. 外科
66(3), 289-294, 2004.
- 15) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人: 進行
肝細胞癌に対する化学療法の最前線.
日本内科学会雑誌 93(8), 158-163,
2004.
- 16) 近藤礎, 永野浩昭, 左近賢人, 宮本敦
史, 丸橋繁, 山本為義, 太田英夫, 中
村将人, 和田浩志, 堂野恵三, 梅下浩
司, 中森正二, 門田守人: 進行肝癌.
臨床と研究 81(8), 86-89, 2004.
- 17) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 門田
守人: 進行した肝癌の治療化学療法
(5-FU+IFNを含めて). Pharma Medica
22(7), 51-54, 2004.
- 18) 金昌徳, 山本為義, 中村将人, 新井勲,
盧震輝, 徐迅適, 永野浩昭, 堂野恵三,
梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田

- 守人: 5-FU+Interferon- α 併用療法における 5-FU 代謝関連酵素活性の検討—ヌードマウス可移植性ヒト肝細胞癌株における検討—。癌と化学療法 31(10), 1511-1515, 2004.
- 19)和田浩志, 山本浩文, 永野浩昭, 門田守人: 腫瘍血管新生と血管新生阻害薬. 外科治療 91(5), 625-633, 2004.
- 20)中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, 山本為義, 太田英夫, 和田浩志, Damdinsuren Bazarrageshaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 多発転移後長期生存を得た肝細胞癌の1例. 癌と化学療法 31(11), 1939-1942, 2004.
- 21)和田浩志, 永野浩昭, 堂野恵三, 近藤礎, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 吉岡慎一, Damdinsuren Bazarragchaa, 楊玉波, 丸橋繁, 宮本敦史, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 5-FU, Adriamycin, CDDP (FAP) による3剤併用肝動注化学療法が奏効した局所進行胆管細胞癌の2例. 癌と化学療法 31(11), 1711-1713, 2004.
- 22)和田浩志, 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 特集 消化器癌治療のコンセンサス(II);肝胆膵肝細胞癌(両葉多発). 消化器外科 27, 1769-1776, .
- 23)中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 村上卓道, 中村仁信, 門田守人: 肝細胞癌切除後両葉多発再発に対して1回のTAEにより長期無再発生存を得た1例. 肝臓 45(6), 320-328, 2004.
- 24)宮本敦史, 永野浩昭, 堂野恵三, 丸橋繁, 武田裕, 門田守人: 進行肝細胞癌の治療—予後の改善を考えて. 医学と薬学 52(5), 777-782, 2004.
- 25)永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 新しい領域—進行肝細胞癌に対する治療—. アニムス 34, 30-33, 2004.
- 26)太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する IFN- α /5-FU 併用動注化学療法. カレントセラピー 22(5), 53-58, 2004.
- 27)大須賀慶悟, (村上卓道), (中田早紀), (友田要), 永野浩昭, 門田守人, (中村仁信): 動注. 癌と化学療法 31(13), 2114-2117, 2004.
- 28) Yamamoto S., (Tomita Y), Nakamori S., (Hoshida Y), Nagano H., Dono K., Umeshita K., Sakon M., Monden M., (Aozasa K): Elevated expression of valosin-containing protein (p97) in hepatocellular carcinoma is correlated with increased incidence of tumor recurrence. J Clin Oncol 21(3), 447-452, 2003.
- 29) Xu X., Yamamoto H., Sakon M., Yasui M., Ngan Y. C., Fukunaga H., (Morita T.), Ogawa M., Nagano H., Nakamori S., Sekimoto M., Matsuura N., Monden M.: Overexpression of CDC25A phosphatase is associated with hypergrowth activity and poor prognosis of human hepatocellular carcinomas. Clinical Cancer Research 9, 1764-1772, 2003.
- 30) Yamamoto H., Kondo M., Nakamori S., Nagano H., (Wakasa K.), Sugita Y., (Chang-De J.), Kobayashi S., Bazarragchaa D., Dono K., Umeshita K., Sekimoto M., Sakon M., Matsuura N., Monden M.: JTE-522, a cyclooxygenase-2 inhibitor, is an effective chemopreventive agent against rat experimental liver fibrosis. Gastroenterology 125, 556-571, 2003.
- 31) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Yamamoto T., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M.: Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs.. Ann Surg Oncol 10(10), 1184-1190, 2003.
- 32) Sakon M., Nagano H., Dono K., Nakamori S., Umeshita K., Yamada A., Kawata S., Imai Y., Iijima S., Monden M.: Combined intraarterial 5-Fluorouracil

- and Subcutaneous interferon- α therapy advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94(2), 435-442, 2002.
- 33) 永野浩昭, 左近賢人, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 多様化する肝癌治療法. 2. 外科手術の展開. *Frontiers in Gastroenterology* 8(2), 37-44, 2003.
- 34) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌の治療方針. *コンセンサス癌治療* 2(3), 140-143, 2003.
- 35) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝癌の化学療法. *日本消化器外科* 26(9), 1361-1366, 2003.
- 36) 永野浩昭, 丸橋 繁, 左近賢人, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の選択. *消化器科* 37(4), 42, 2003.
- 37) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 消化器癌に対する化学療法. *癌と化学療法* 30(12), 1895-1900, 2003.
- 38) 丸橋 繁, 丸橋 繁, 左近賢人, 宮本敦史, 永野浩昭, 門田守人: Stage IV 肝癌に対する治療. *外科治療* 89(2), 176-180, 2003.
- 39) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝癌に対する IFN α 併用 5-FU 動注化学療法. *Cancer Frontier* 2003 (Vol.5) 5, 99-104, 2003.
- 40) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 中村将人, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, (村上卓道), (中村仁信), 門田守人: 5-FU, CDDP, Adriamycin の3剤併用動注化学療法によりCRが得られた進行肝細胞癌 (Vp4, Vv3, IM3) の1例. *癌と化学療法* 30(11), 1673-1677, 2003.
- 41) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝癌に対する IFN- α 併用 5-FU 動注化学療法. *臨床* 5, 99-104, 2003.
- 42) 左近賢人, 永野浩昭, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 丸橋 繁, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人: インターフェロン併用動注化学療法. *肝胆膵* 46(5), 583-589, 2003.
- 43) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人: II. 腫瘍栓に対する治療. 2. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対する interferon α 併用動注化学療法. *外科* 65(8), 901-906, 2003.
- 44) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人: インターフェロン+5-FU による治療. *肝臓* 44(6), 273-278, 2003.
- 45) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 丸橋 繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, (平松直樹), (林 紀夫), 門田守人: TAE 抵抗性の多発肝細胞癌に対して肝右葉切除術後長期予後を得た1例. *癌と化学療法* 30(11), 1717-1721, 2003.
- 46) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する動注化学療法. *Practical Oncology* 15(4), -, 2002.
- 47) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 特集/肝疾患におけるインターフェロン治療の新たな展開
肝細胞癌 進行癌の治療(化学療法との併用). *肝胆膵* 45(6), 1053-1061, 2002.
- 48) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 安田卓司, 武元浩新, 辻野 督, 太田英夫, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 矢野雅彦, 大須賀慶悟, 村上卓道, 中村仁信, 門田守人: 経皮的マイクロターゼ凝固療法および 5-FU, Adriamycin, Cisplatin 肝動注化学療法が奏効した胃癌術後肝転移の1例. *癌と化学療法* 29, 2429-2432, 2002.
- 49) 竹政伊知朗, 山崎 誠, 門田守人: DNA チップを用いた癌研究の現状と展望. *Molecular Medicine* (臨時増刊号 癌ゲノム学) 39, 54-65, 2002.
- 50) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: インターフェロン- α 併用動注化学療法による肝細胞癌の治療. *医学と薬学* 47, 77-80, 2002.
- 51) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 当科における肝細胞癌の診療方針. *肝臓* 43(11), 524-526, 2002.

- 52) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する新治療法の開発研究. 日本臨牀 60(11), 2237-2244, 2002.
2. 学会発表
- 1) Nakamura M., Nagano H., Sakon M., Yamamoto T., Wada H., Ota H., Damdinsuren B., Kondo M., Marubashi S., Miyamoto A., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Monden M.: Fas/FasL system plays a role in the combination therapy of interferon- α and fluorouracil for hepatocellular carcinoma as immune response for the tumor cells.. American Association for the study of Liver Diseases 55th Annual Meeting 2004. 10.29-11.2. (Boston, Massachusetts U.S.A.)
 - 2) Kurokawa Y., Takemasa I., Nagano H., (Kato K.), Monden M.: Molecular prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma.. The 21th Congress of Pan-Pacific Surgical Association Japan Chapter 2004. 11.5-11.7. (Cairns, Australia)
 - 3) Ota H., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Eguchi H., Yamamoto T., Nakamura M., Wada H., Damdinsuren B., Marubashi S., Miyamoto A., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., (Wakasa K.), Monden M. : Combined intraarterial fluorouracil and subcutaneous interferon- α therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches; clinical response and interferon alpha receptor 2 expression. 55th American Association for the Study of Liver Disease 2004. 10.29-11.2. (Boston, Massachusetts, USA)
 - 4) Nagano H., Sakon M., Kondo M., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Wada H., Yoshioka S., Damdinsuren B., Marubashi S., Miyamoto A., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Monden M.: Liver surgery followed by intaarterial infusion of 5-fluorouracil and subcutaneous interferon- α for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery 2004. 12.8-12.11. (Yokohama, Japan)
 - 5) Damdinsuren B., Nagano H., Yamamoto H., Wada H., Kondo M., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Marubashi S., Miyamoto A., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Sakon M., Monden M.: Stronger interferon signaling effects higher response to type I interferons in hepatocellular carcinoma. American Association for the study of Liver Diseases :55th Annual Meeting 2004. 10.29-11.2. (Boston, Massachusetts U.S.A.)
 - 6) 黒川幸典, 永野浩昭, 左近賢人, 竹政伊知朗, 中森正二, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, (石井信), (加藤菊也), 門田守人: 肝細胞癌術後 5-FU/IFN- α 併用療法の効果予測-PCR-array による遺伝子発現解析から-. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
 - 7) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, 山本為義, Damdinsuren B, 中村将人, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, (若狭研一), 門田守人: 高度進行肝細胞癌症例に対する IFN- α /5FU 併用動注化学療法の治療効果と IFNレセプター発現に関する検討. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
 - 8) 和田浩志, 永野浩昭, 近藤礎, 太田英夫, 中村将人, Damdinsuren B, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌細胞株におけるインターフェロン- α /5-FU 併用動注. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
 - 9) Damdinsuren B, 永野浩昭, 左近賢人,

- 山本浩文, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 門田守人: Interferon alpha receptor-2 and anti-tumor effect of type I interferons in hepatocellular carcinoma cells. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
- 10) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 和田浩志, Damdinsuren B, 丸橋繁, 三井屋もと, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 肝細胞癌株における vitaminK の抗腫瘍効果の検討 - interferon- α /5-FU との併用において-. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
- 11) 和田浩志, 永野浩昭, 太田英夫, 中村将人, 近藤礎, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 肝内転移を伴う局所進行胆管細胞癌に 5-FU・アドリアシン・シスプラチンによる3剤用肝動注化学療法が奏効した一例. 第25回癌免疫外科研究会第26回日本癌局所療法研究会ジョイントミーティング 2004. 5.20-5.21. (京都市)
- 12) Damdinsuren B, 永野浩昭, 山本浩文, 近藤礎, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: Differences in binding and signaling of type I interferons in HCC cells. 第40回日本肝臓学会総会 2004. 6.3-6.4. (浦安市)
- 13) 和田浩志, 永野浩昭, 左近賢人, 楊玉波, 太田英夫, 中村将人, Damdinsuren B, 近藤礎, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, (若狭研一), 門田守人: 肝細胞癌切除例における血管新生因子の発現に関する検討. 第40回日本肝臓学会総会 2004. 6.3-6.4. (浦安市)
- 14) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 和田浩志, Damrinsuren B, 近藤礎, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する interferon- α /5-FU 併用動注療法における免疫学的機序の検討 - FAs/FasL pathway の関与について-. 第40回日本肝臓学会総会 2004. 6.3-6.4. (浦安市)
- 15) 黒川幸典, 竹政伊知朗, 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, (加藤菊也), 門田守人: 肝細胞癌における術後肝内転移再発の遺伝子診断 (PCR-array) の確立. 第13回日本がん転移学会総会 2004. 6.10-6.11. (東京都)
- 16) Damdinsuren B, 永野浩昭, 山本浩文, 近藤礎, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: Mechanism of stronger growth inhibitory effect of IFN- β than IFN- α in HCC. 第40回日本肝癌研究会 2004. 6.24-6.25. (つくば市)
- 17) 黒川幸典, 永野浩昭, 左近賢人, 竹政伊知朗, 中森正二, 堂野恵三, 梅下浩司, (石井信), (加藤菊也), 門田守人: 遺伝子診断 (PCR-array) による肝細胞癌術後 5-FU/IFN- α 併用尾両方お効果予測. 第59回日本消化器外科学会定期学術集会 2004. 7.21-7.23. (鹿児島市)
- 18) 黒川幸典, 永野浩昭, 左近賢人, 竹政伊知朗, 中森正二, 堂野恵三, 梅下浩司, (的場亮), (加藤菊也), 門田守人: 肝細胞癌 5-FU/IFN- α 併用療法の感受性試験 - PCR-array による遺伝子診断を利用して. 第42回日本癌治療学会総会 2004. 10.27-10.29. (京都市)
- 19) 吉岡慎一, 竹政伊知朗, 永野浩昭, 山崎誠, 小森孝通, 黒川幸典, 左近賢人, (松原謙一), 門田守人: ヒト全遺伝子型 DNA チップを用いた高度進行肝細胞癌に対する 5-FU/IFN- α 併用療法の効果予測の検討. 第63回日本癌学会学術総会 2004. 9.29-10.1. (福岡市)
- 20) 丸橋繁, 高橋秀典, 橋本和彦, 久保田勝, 和田浩志, 中村将人, 太田英夫,

- 山本為義, 宮本敦史, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する肝移植適応基準. 第 40 回日本肝癌研究会 2004. 6.24-6.25. (つくば市)
- 21) 永野浩昭, 左近賢人, 太田英夫, 中村将人, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する Interferon α (IFN) 併用化学療法と外科治療の適応拡大. 第 104 回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
- 22) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する Interferon α (IFN) 併用化学療法と外科治療. 第 90 回日本消化器病学会総会 2004. 4.21-4.23. (仙台市)
- 23) 永野浩昭, 左近賢人, 太田英夫, 中村将人, 和田浩志, 吉岡慎一, 近藤礎, Damdinsuren B, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: Interferon α (IFN) 併用化学療法を機軸とした進行肝細胞癌に対する治療戦略. 第 40 回日本肝臓学会総会 2004. 6.4-6.4. (浦安市)
- 24) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 生物学的特性に基づく高度進行肝細胞癌に対する治療法の開発とその機序の解明. 第 13 回日本癌病態治療研究会 2004. 6.1-6.2. (千葉市)
- 25) 永野浩昭, 丸橋繁, 堂野恵三, 宮本敦史, 久保田勝, 橋本和彦, 高橋秀典, 後藤邦仁, 太田英夫, 中村将人, 和田浩志, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する生体肝移植の位置付けと今後の展望. 第 40 回日本肝癌研究会 2004. 6.24-6.25. (つくば市)
- 26) 永野浩昭, 左近賢人, 宮本敦史, 黒川幸典, (加藤菊也), 丸橋繁, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 肝細胞癌切除後 10 年生存への総合戦略. 第 59 回日本消化器外科学会定期学術集会 2004. 7.21-7.23. (鹿児島市)
- 27) 黒川幸典, 中森正二, 門田守人: 網羅的遺伝子発現解析による肝細胞癌に対する 5-FU/IFN- α 併用療法の感受性マーカー遺伝子の探索. 厚生労働省がん研究助成金中森班第 2 回班会議 2004. 11.17. (豊中市)
- 28) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, 山本為義, Damdinsuren B, 中村将人, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, (若狭研一), 門田守人: 高度進行肝細胞癌症例に対する IFN- α /5FU 併用動注化学療法の治療効果と IFN レセプター発現に関する検討. 第 104 回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
- 29) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 矢野雅彦, 関本貢嗣, Damdinsuren B, 中村将人, 和田浩志, 吉岡慎一, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, (若狭研一), 門田守人: 各種消化器癌における IFN α / β レセプター発現と肝転移巣に対する IFN 併用化学療法の可能性に関する検討. 第 40 回日本肝臓学会総会 2004. 6.3-6.4. (浦安市)
- 30) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 和田浩志, 吉岡慎一, 湯地, Damdinsuren Bazarragchaa, 近藤礎, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法について. 第 39 回近畿肝癌談話会 2004. 8.-8. (大阪市)
- 31) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M.: Different effects of interferon- α and - β in combination with anti-cancer drugs on human hepatocellular carcinoma cell lines. Society of Surgical Oncology 56th Annual Cancer Symposium 2003. 3.5-3.9. (Los Angeles, CA (USA))
- 32) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Yamamoto T., Ota H., Namakoro M., Marubashi S., Miyamoto A., Umeshita

- K., Dono K., Nakamori S., Monden M.: The differences of the signaling and response to type I interferons in hepatocellular carcinoma cell lines. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease 2003. 10.24-10.28. (Boston, USA)
- 33) Yamamoto T., Nagano H., Sakon M., Damdinsuren B., Ota H., Nakamura M., Wada H., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Yagita H., Monden M.: Tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL) and its receptors pathway in a combination therapy with fluorouracil and interferon for advanced hepatocellular carcinoma. Society of Surgical Oncology 56th Annual Cancer Symposium 2003. 3.5-3.9. (Los Angeles, CA (USA))
- 34) Yamamoto T., Nagano H., Sakon M., Damdinsuren B., Ota H., Nakamura M., Wada H., Marubashi S., Miyamoto A., Umeshita K., Nakamori S., (Yagita H.), Monden M.: Involvement of trail/trail receptor pathway in the anti-tumor effect of 5-fluorouracil and interferon-alpha therapy for hepatocellular carcinoma. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease 2003. 10.24-10.28. (Boston, USA)
- 35) Kurokawa Y., Monden M., (Kato K.): Gene Expression Profiling Analysis for Hepatocellular Carcinoma using PCR-based Array.. 1st ESF-JSPS Frontier Science Meetings for Young Researchers 2003. 10.25-10.31. (San Feliu de Guixols, Spain)
- 36) Yamamoto T., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Arai I., Morimoto O., Bazarragcha D., Ota H., Nakamura M., Hiraoka N., Wada H., Dono K., Dono K., Nakamori S., Yagita H., Monden M.: Involvement of TRAIL/TRAIL-receptor pathway in a combination therapy with fluorouracil and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma. twelfth International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar 2002. 11.10-11.10. (Hiroshima)
- 37) Damdinsuren B., Nagano H., Kondo M., Arai I., Morimoto O., Yamamoto T., Ota H., Hiraoka N., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Sakon M., Monden M.: Id (Inhibitor of differentiation or DNA binding) proteins in human HCC. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association 2002. 4.25-4.29. (Tokyo)
- 38) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Arai I., Morimoto O., Yamamoto T., Ota H., Hiraoka N., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M.: Expressions of Id proteins in human hepatocellular carcinoma. International College of Surgeons Proceedings of the 48th Annual Congress of Japan Section 2002. 6.20-.. (Okayama)
- 39) Nagano H., Sakon M., Kondo M., Arai I., Morimoto O., Yamamoto T., Ota H., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Monden M.: The possibility of postoperative intraarterial perfusion chemotherapy combined with subcutaneous interferon-alpha for the advanced progress hepatoma with tumor thrombi in the major portal branches. 5th world congress of the international Hepato-Pancreato-Biliary association 2002. 4.25-4.29. (Tokyo)
- 40) Damdinsuren B., 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 門田守人: The differences of type I Interferons' antiproliferative effects in HCC cell lines. 第 39 回日本肝臓学会総会 2003. 6.19-6.20. (金沢)
- 41) Damdinsuren B., 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 門田守人:

- Expression of Interferon alpha signaling components in hepatocellular carcinoma cell lines. 第6回日本肝臓学会大会 (DDW-Japan) 2003. 10.15-10.17. (大阪)
- 42) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の選択. 第89回日本消化器病学会総会 2003. 4.24-4.26. (埼玉県)
- 43) 永野浩昭, 堂野恵三, 丸橋 繁, 小林省吾, 久保田 勝, 山本慎治, 橋本和彦, 後藤邦仁, 太田英夫, 山本為義, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する生体肝移植の位置付けと今後の展望. 日本肝胆膵外科関連会議 2003. 5.14-5.16. (金沢)
- 44) 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 森本修邦, 丸橋 繁, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する肝切除と集学的治療. 第28回日本外科系連合学会学術集会 2003. 6.20-6.21. (東京)
- 45) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の適応拡大と補助療法としての interferon α (IFN) 併用化学療法. 第7回日本肝臓学会大会 2003. 10.15-10.16. (大阪市)
- 46) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: Interferon (IFN) - α 併用化学療法を機軸とした進行肝細胞癌に対する外科治療. 第35回日本肝臓学会西部会 2003. 11.28-11.29. (岡山)
- 47) 堂野恵三, 左近賢人, 加藤友朗, 丸橋繁, 山本慎治, 小林省吾, 久保田 勝, 橋本和彦, 後藤邦仁, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人: Vp 陽性肝癌症例に対する生体肝移植術. 第21回日本肝移植研究会 2003. 4.10-4.11. (長崎市)
- 48) 堂野恵三, 丸橋 繁, 左近賢人, 後藤邦仁, 橋本和彦, 久保田 勝, 小林省吾, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 加藤友朗, 門田守人: CLIP score から見た肝癌に対する肝移植の適応. 第39回日本移植学会総会 2003. 10.26-10.28. (大阪市)
- 49) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, Bazaraagchaa D, 太田英夫, 中村将人, 和田 尚, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: TRAIL を介した免疫賦活作用と肝細胞癌に対する IFN- α /5-FU 併用療法. 第103回日本外科学会定期学術集会 2003. 6.4-6.6. (札幌)
- 50) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 中村将人, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 村上卓道, 中村仁信, 門田守人: 5-FU, CDDP, Adriamycin の3剤併用動注化学療法によりCRが得られた進行肝細胞癌 (Vp4, IM3) の一例. 第24回癌免疫外科研究会・第25回日本癌局所療法研究会 2003. 6.18-6.19. (千葉)
- 51) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 中村貴成, Bazaraagchaa D, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の治療効果予測の検討. 第7回日本肝臓学会大会 2003. 10.15-10.16. (大阪市)
- 52) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, 山本為義, 太田英夫, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 進行肝癌細胞 (HCC) に対する 5-FU/interferon 療法における Fas/AasL についての検討. 第103回日本外科学会定期学術集会 2003. 6.4-6.6. (札幌)
- 53) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 太田英夫, 山本為義, 丸橋繁, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 進行細胞癌に対する 5-FU/interferon 療法における Fas/FasL を介した抗腫瘍効果についての検討. 第7回日本肝臓学会大会 2003. 10.15-10.16. (大阪市)
- 54) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 肝細胞癌株に対する Vitamink2 の抗腫瘍効果の検討 -5-FU/interferon との併用について-

- 第 35 回肝臓学会西部会 2003. 11.28-11.29. (岡山)
- 55)黒川幸典, 中森正二, 竹政伊知朗, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内転移再発の遺伝子診断. 第 58 回日本消化器外科学会総会 2003. 7.16-7.18. (東京)
- 56)黒川幸典, (的場 亮), 竹政伊知朗, 永野浩昭, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, (大羽成征), (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内再発高危険群の選別. 第 41 回日本癌治療学会総会 2003. 10.22-10.24. (札幌)
- 57)丸橋 繁, 永野浩昭, 柏崎正樹, 久保田勝, 小林省吾, 太田英夫, 山本為義, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する生体肝移植の適応と今後の展望. 第 38 回日本肝癌研究会 2002. 5.23-5.24. (東京都)
- 58)丸橋 繁, 堂野恵三, 永野浩昭, 柏崎正樹, 久保田 勝, 小林省吾, 太田英夫, 山本為義, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する生体肝移植の位置づけ. 第 20 回日本肝移植研究会 2002. 7.25-7.26. (東京都)
- 59)丸橋 繁, 堂野恵三, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝悪性腫瘍に対する生体肝移植と今後の展望. 第 64 回日本臨床外科学会総会 2002. 11.13-11.15. (東京都)
- 60)山本慎治, 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, 富田裕彦, 星田義彦, 青笹克之, 門田守人: 肝細胞癌における VC P (p97) 発現の検討. 第 13 回日本消化器癌発生学会総会 2002. 9.5-9.6. (豊中市)
- 61)新井 勲, 永野浩昭, 平岡伸章, 山本浩文, 近藤 礎, 森本修邦, 山本為義, 太田英夫, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 皮下腫瘍モデルを用いた肝細胞癌に対する IFN/5FU 併用化学療法の抗腫瘍効果の検討. 第 102 回日本外科学会定期学術集会 2002. 4.11-4.13. (京都市)
- 62)山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, 新井 勲, 森本修邦, 太田英夫, 平岡伸章, 和田 尚, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する IFN- α /5-FU 併用療法における TRAIL の関与の検討. 第 102 回日本外科学会定期学術集会 2002. 4.11-4.13. (京都市)
- 63)山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, 新井 勲, 森本修邦, 太田英夫, 平岡伸章, 和田 尚, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 八木田秀雄, 門田守人: 難治性肝細胞癌に対する IFN- α /5-FU 併用療法における TRAIL の関与の検討. 第 23 回癌免疫外科研究会 2002. 6.7-6.8. (東京都)
- 64)山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 新井勲, 森本修邦, 太田英夫, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 肝細胞癌(vp4)に対し, IFN/5FU 療法後肝切除を施行し, 腫瘍マーカーの陰転化を認めた一例. 第 57 回日本消化器外科学会総会 2002. 7.28-7.30. (京都市)
- 65)山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 新井勲, 森本修邦, 太田英夫, 和田 尚, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 肝細胞癌に対する IFN- α /5-FU 併用療法における TRAIL の関与の検討. 第 6 回日本肝臓学会大会 2002. 10.24-10.25. (横浜市)
- 66)黒川幸典, 的場 亮, 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, 加藤菊也, 門田守人: PCR-array (ATAC-PCR) による肝細胞癌の網羅的遺伝子発現. 第 13 回日本消化器癌発生学会総会 2002. 9.5-9.6. (豊中市)
- 67)黒川幸典, 的場 亮, 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人, 加藤菊也: アダプター付加競合 PCR (ATAC-PCR) の技術を用いた PCR-array による肝細胞癌の遺伝子発現プロファイル解析. 第 61 回日本癌学会総会 2002. 10.1-10.3. (東京都)

- 68)黒川幸典, 的場 亮, 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, 加藤菊也, 門田守人: 網羅的遺伝子発現解析(PCR-array)による肝細胞癌の術後残肝再発予測—術後補助療法適応の個別化—. 第40回日本癌治療学会総会 2002. 10.16-10.18. (東京都)
- 69)Damdinsuren B., 永野浩昭, 新井 勲, 森本修邦, 山本為義, 太田英夫, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: antiproliferative effects of IFN α and β in combination with anti-cancer drugs in HCC cell lines . 第40回日本癌治療学会総会 2002. 10.16-10.18. (東京都)
- 70)太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤 礎, 新井 勲, 森本修邦, 山本為義, Damdinsuren B., 中村将人, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: IFN 併用化学療法を念頭に置いたIFN-R発現と外科的治療. 第6回 IFN レセプター研究会 2002. 11.8-11.8. (長崎県大村市)
- 71)永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 高度進行肝細胞に対する術後 interferon α (IFN) 併用化学療法の有用性. 第76回日本消化器病学会近畿支部例会 2002. 2.16-.. (大阪市)
- 72)永野浩昭, 左近賢人, 近藤 礎, 新井 勲, 森本修邦, 山本為義, 太田英夫, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 門脈内腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌に対する術後 interferon α (IFN)併用化学療法の有用性. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002. 4.11-4.13. (京都市)
- 73)永野浩昭, 左近賢人, 近藤 礎, 新井 勲, 森本修邦, 山本為義, 太田英夫, 柏崎正樹, 丸橋 繁, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 門脈内腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌に対する肝切除の適応拡大. 第38回日本肝癌研究会 2002. 5.23-5.24. (東京都)
- 74)永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 当科における肝細胞癌の治療方針. 第38回日本肝臓学会総会 2002. 6.13-6.14. (大阪市)
- 75)永野浩昭, 左近賢人, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 肝細胞癌症例に対する治療戦略. 第57回日本消化器外科学会総会 2002. 7.28-7.30. (京都市)
- 76)永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: Interferon α (IFN)併用化学療法を用いた進行肝細胞癌に対する外科治療. 第77回日本消化器病学会近畿支部例会 2002. 9.7-.. (京都市)
- 77)永野浩昭, 堂野恵三, 丸橋 繁, 柏崎正樹, 小林省吾, 久保田 勝, 太田英夫, 山本為義, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 当科における肝細胞癌症例に対する生体部分肝移植. 第38回日本移植学会総会 2002. 10.17-10.19. (東京都)
- 78)永野浩昭, 左近賢人, 近藤 礎, 新井 勲, 森本修邦, 山本為義, 太田英夫, 堂野恵三, 梅下浩司, 門田守人: 肝細胞癌に対する外科的治療戦略. 第64回日本臨床外科学会総会 2002. 11.13-11.15. (東京都)
- 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

厚生労働科学研究補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

進行肝がんに対する集学的治療に関する研究

分担研究報告書

進行肝がんに対するインターフェロン併用肝動注化学療法
とその予後因子に関する研究

分担研究者 金子周一 金沢大学大学院医学系研究科 がん遺伝子治療学 教授

【研究要旨】

現在までに、当科では進行肝細胞癌に対して動注化学療法を積極的に施行してきた。まず、本研究においては、1993年から2002年まで当科で施行した肝動注化学療法症例67例について、予後因子および奏功に寄与する因子についてその臨床背景を検討した。予後に関連する因子では、腹水なし、黄疸なし、化学療法奏効が挙げられ、化学療法奏効に関与する因子として、65歳未満、ALT 100IU/L以下、血清クレアチニン1.0mg/dl以下、血清アルブミン4.0g/dl以上が単変量解析で挙げられるものの多変量解析では有意な因子はなかった。

次に、腫瘍マーカーの治療開始前後の推移を表す直線が交差する角度（AFP角）を検討した結果、化学療法治療効果との相関がみられ、25度を基準とすると治療効果予測（奏効予測）で感度35.6%、特異度100%であった。AFP角は治療無効例を早期に発見し薬剤や治療法の変更にも有用である可能性が考えられた。

以上の結果とわれわれの進行肝がんに対するインターフェロン併用多剤動注化学療法の成果に関する報告をふまえて、prospective-studyとしてシスプラチン（CDDP）肝動注化学療法におけるインターフェロン（IFN）の併用効果を検討するために、無作為コントロール試験をした。症例25例を同意取得後封筒法にて無作為にCDDP単独群11例、CDDP・IFN併用群14例に振り分け、化学療法を施行し、奏効率、生存期間、副作用について検討した。その結果CRは得られず、MRまで含めた奏効率はCDDP単独群27%、CDDP・IFN併用群30%で有意差は認めず（ $P=0.70$ ）、生存期間についても有意差はなかった。このことより、CDDPによる動注化学療法では奏効率が低いだけでなく、IFN併用による上乗せ効果は認めなかった。脱落例・投与延期が約半数に認め、CDDP投与量、他の抗がん剤使用を含めたプロトコール上の検討も必要であると考えられた。

次に、進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用5-FU肝動注化学療法にCDDPを併用する意義についてのRCTを開始した。2003年10月から2005年2月まで33例がエントリーされた（CDDP併用群16例、なし群17例）。治療法は5-FU 300mg/m²/dayを24時間持続動注（day1-5, day8-12）、インターフェロン α -2b 3MIU/body週3回4週間筋注。CDDP併用群では20mg/m²/dayをday1,8に1.5時間かけて肝動注した。治療クール数は平均1.9クールで最高7クール施行した。1クール以上終了した症例の奏効率（RECISTガイドライン）はCDDP併用群11例でCR1例、PR3例、SD6例、PD1例で奏効率36.0%あり、併用なし群14例でCR0例、PR3例、SD6例、PD5例で奏効率21.0%であった（ $p=0.41$ ）。PD率はCDDP併用群で9%、なし群で36%（ $p=0.12$ ）であった。平均生存期間はCDDP群279日、なし群311日（ $p=0.94$ ）と有意差を認めなかった。CDDP併用群の3例が脳出血、治療拒否、肝不全にて脱落し、5例が1クール未終了であった。本臨床試験については、未だ観察期間は短く、今後の更なる検討が必要である。

<研究協力者>

山下竜也 金沢大学がん遺伝子治療学 助手

A. 研究目的

これまで当科では進行肝細胞癌に対して動注化学療法を積極的に施行してきた。インターフェロン（IFN）併用多剤併用動注化学療法（シスプラチ

ン、5-FU、メソトレキセート)では奏効率 43%、シスプラチン単独(またはIFN併用)動注化学療法では奏効率 18%であった。本研究においては、これら過去の症例を解析することにより、各種動注化学療法の予後因子および奏功に寄与する因子について検討するとともに、prospective study として進行肝細胞癌に対する、シスプラチン(CDDP)肝動注化学療法における IFN 併用の効果と、インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法に対する CDDP 併用の効果について RCT にて検討する。

B. 研究方法

<検討1>

1993年から2002年まで当科で施行した肝動注化学療法症例 67例についてその臨床背景を検討した。統計学的手法は予後因子に関しては、単変量解析に log-rank test, 多変量解析に Cox 比例ハザード法を用いた。奏効に関する因子の解析には単変量に χ^2 検定、多変量に logistic regression analysis を用いた。

<検討2>

他治療が無効と考えられる進行肝細胞癌に対する CDDP 動注化学療法単独群と CDDP・IFN 併用群での RCT。

<検討3>

他治療が無効と考えられる進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法に CDDP を併用する意義についての RCT。

検討2、3での RCT プロトコール

(対象症例選択)

症例選択基準は、①高度脈管侵襲(Vv2、Vp2、B2以上)または、②両葉多発(肝細胞癌が5結節以上)の肝細胞癌とし、年齢20歳以上、PS 2以下、Hb 8.0g/dl以上、WBC 2,000/mm³以上、血小板 30,000/mm³以上、BUN 30mg/dl以下、クレアチニン 2.0mg/dl以下、PT 30%以上、T.Bil 5mg/dl以下とした。

(割付方法)

検討2については単純割付、CDDPの併用の有無についてはTAEの有無で層別化割付をした。(治療方法)

検討2、3ともにインターフェロン α -2b 3MIU/body を週3回4週間筋注した。

検討2では、CDDP 75mg/m²を週1回肝動注した。

検討3では、5-FU 300mg/m²/day を24時間持続動注し(day1-5、day8-12)し、CDDP 併用群では 20mg/m²/day を day1、8 に1.5時間かけて肝動注した。

(治療効果判定)

治療効果判定はRECISTガイドラインを用い、統計学的手法には χ^2 検定、Kaplan-Meier 法、log-rank test を用いた。

(倫理面への配慮)

倫理面については治療計画および同意説明書について当院IRBの審査を受け承認を得た(2003年10月)。

C. 研究結果

<検討1>

予後因子は単変量解析にて16項目が挙げられ、多変量解析で腹水なし(p=0.0116)、化学療法奏効(p=0.0343)、黄疸なし(p=0.0343)が挙げられ、投与薬剤で差はみられなかった。化学療法奏効に関与する因子として、65歳未満、ALT 100IU/L以下、血清クレアチニン 1.0mg/dl以下、血清アルブミン 4.0g/dl以上が単変量解析で挙げられたが多変量解析では有意な因子はなかった。

また、治療開始前後のAFPの推移をプロットし最小二乗法にて描かれる治療前後の直線が交差する角度(AFP角)を検討した結果、化学療法治療効果との相関がみられ、25度を基準とすると治療効果予測(奏効予測)で感度35.6%、特異度100%であった。

<検討2>

進行肝細胞癌症例25例を、CDDP動注化学療法単独群11例、CDDP・IFN併用群14例に振り分け、RCTを施行した。1クール以上可能であった症例はそのうち21例であり、CRは得られず、MRまで含めた奏効率はCDDP単独群27%、CDDP・IFN併用群30%で有意差はなかった(P=0.70)。また、生存期間についても両群間に有意差を認めなかった。

<検討3>

2003年10月から2005年2月末まで33例をエントリーした(CDDP併用群:16例、非併用群:17例)。平均年齢65.6歳(41-82)歳、初発13例、再発20例で、併存肝病変は28例が肝硬変であった。化学療法の対象理由は両葉多発症例19例、高度脈管侵襲14例であった。背景肝疾患の原因はHCV 24例、HBV 5例、アルコール 2例、NBNC 2例で

あった。肝障害度はA/B/Cそれぞれ9/18/6例で、JISスコアは2/3/4それぞれ5/21/7例であった。CDDP併用群の3例が脳出血、治療拒否、肝不全にて脱落し、5例が1クール未終了であった。治療クール数は平均1.9クールで最高7クール施行した。1クール以上終了した症例での奏効率はCDDP併用群11例でCR1例、PR3例、SD6例、PD1例で、奏効率は36.0%であり、非併用群14例では、CR0例、PR3例、SD6例、PD5例で奏効率21.0%であった(p=0.41)。PD率はCDDP併用群で9%、なし群で36%(p=0.12)であった。平均生存期間はCDDP併用群279日、非併用群311日と2群間で有意差を認めなかった(p=0.94)。

D. 考察

進行肝臓症例の化学療法の予後因子として肝機能が重要であり、脈管侵襲などの腫瘍側因子は予後因子とはならなかった。これは検討症例のほとんどが脈管侵襲陽性であったことが考えられた。治療効果予測因子は有意なものはない。また、今回検討したAFP角は治療効果がないものを早期に発見し薬剤や治療法の変更に有用である可能性が考えられた。

CDDP単剤による動注化学療法は奏効率は低く、IFN併用による効果も認められなかった。くわえて、脱落例・投与延期が約半数に認められたこともあり、CDDPを用いたプロトコールでは、投与量を含めた再検討が必要と考えられた。

IFN併用化学療法における、CDDPの上乗せ効果については、CDDP併用群で奏効率が高い傾向があり、またPD率はCDDP併用群で低い傾向があった。平均生存期間は両群で有意差は認めなかったものの、現時点においては観察期間が短いため、今後の更なる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

1. 進行肝臓動注化学療法の予後因子は腹水、黄疸、治療奏効が挙げられ、治療奏効予測因子は有意なものはない。AFP角により治療無効例を早期に発見できる可能性がある。

2. CDDP動注化学療法におけるCDDP単独での抗腫瘍効果は低く、IFN併用の効果についても期待しがたい。

3. 進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用

5-FU肝動注化学療法にCDDPを併用することで、治療効果の増強が期待できる可能性がある。ただし、未だ観察期間が短く今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

進行肝臓に対する肝動注化学療法でのCDDP(75mg/m²)投与は、約半数に腎・骨髄毒性がみられ投与中止や延期を要した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomoya Tsuchiyama, Shuichi Kaneko, Yasunari Nakamoto, Yoshio Sakai, Masao Honda, Naofumi Mukaida, and Kenichi Kobayashi. :Enhanced anti-tumor effects of a bicistronic adenovirus vector expressing both herpes simplex virus thymidine kinase and monocyte chemoattractant protein-1 against hepatocellular carcinoma. *Cancer Gene Therapy* (in press).
- 2) Makoto Kurachi, Shin-ichi Hashimoto, Aya Obata, Shigenori Nagai, Tomoyuki Nagahata, Hedekuni Inadera, Hideko Sone, Chiharu Yohyama, Shuichi Kaneko, Ken-ichi Kobayashi, and Kouji Matsushima. :Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-responsive genes in mouse liver by serial analysis of gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 292(2): 368-377, 2002.
- 3) Tomoya Tsuchiyama, Shuichi Terasaki, Shuichi Kaneko, Kyosuke Kaji, Kenichi Kobayashi, and Osamu Matsui. Tiny staining spots liver cirrhosis associated with HCV infection observed by computed tomographic hepatic arteriography: follow-up study. *Journal of Gastroenterology* 37(10): 807-814, 2002.
- 4) Yasunari Nakamoto, Shuichi Kaneko, Hong Fan, Takashi Momoi, Hiroko Tsutsui, Kenji Nakanishi, Kenichi Kobayashi, and Takashi Suda. Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic

hepatitis by anti-fas ligand antibody therapy. Journal of Experimental Medicine 196(8): 1105-1111, 2002.

なし

3. その他

なし

- 5) Kenkichi Masutomi, Shuichi Kaneko, Mami Yasukawa, Kuniaki Arai, Seishi Murakami, and Kenichi Kobayashi. Identification of serum anti-human telomerase reverse transcriptase (hTERT) auto-antibodies during progression to hepatocellular carcinoma. Oncogene 21(38): 5946-5950, 2002.
- 6) Keiji Minouchi, Shuichi Kaneko, and Kenichi Kobayashi. Mutation of p53 gene in regenerative nodules in cirrhotic liver. Journal of Hepatology 37(2): 231-239, 2002.
- 7) Kuniaki Arai, Kenkichi Masutomi, Shilagardy Khurts, Shuichi Kaneko, Kenichi Kobayashi, and Seishi Murakami. Two independent regions of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) are important for its oligomerization and telomerase activity. The Journal of Biological Chemistry 277(10): 8538-8544, 2002.

2. 学会発表

- 1) 山下竜也, 飯田宗穂, 金子周一 P234 多発肝細胞癌に対する肝動注化学療法の適応拡大, 第90回日本消化器病学会総会 2004.4.22
- 2) 山下竜也, 柿木嘉平太, 金子周一:O-6, 進行肝細胞癌に対するシスプラチンを中心とした肝動注化学療法—当科10年間の検討—. 第40回日本肝臓病学会総会 2004.6.3.
- 3) 山下竜也, 柿木嘉平太, 鍛冶恭介, 金子周一: 進行肝細胞癌(HCC)に対する isplatin, インターフェロン併用動注化学療法—randomized control study—. 第39回肝癌研究会ワークショップ 2003. 6. 20. (金沢市)
- 4) 山下竜也, 柿木嘉平太, 金子周一: 進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用動注化学療法. 第7回肝臓学会大会ワークショップ 2003. 10. 15. (大阪市)

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