

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療のための革新的新技術の開発研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 野村 和弘

平成18(2006)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
がん治療のための革新的新技術の開発研究-----	1
野村 和弘	
II. 分担研究報告	
1. 電子工学的技術を応用した治療技術の開発並びに評価に関する研究 -----	17
小林 寿光	
2. 精密誘導手術を実現する新しいナビゲーションシステムと手術戦略デスクの開発 -----	21
伊関 洋	
3. 陽子線治療における新技術開発（ビームON-LINE PETシステムによる患者体内の陽子線 照射位置確認のためのモニタリングシステムの研究開発） -----	29
荻野 尚	
4. 3次元体表座標を基準にした高精度放射線治療装置の開発-----	33
近藤 達也	
5. 同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発-----	35
田野崎 隆二	
6. NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発-----	41
若杉 尋	
7. 泌尿器がんに対する新しい手術法の開発に関する研究-----	45
藤元 博行	
8. 早期胃がんに対する機能温存手術としての幽門保存胃切除術の術式確立と改善に関する 研究 -----	49
笹子 三津留	
9. 進行直腸癌および局所再発癌に対する合理的な手術法の開発-----	53
森谷 亘皓	
10. 進行難治がんに対する抗がん剤灌療法の基礎研究と開発-----	61
村田 智	
11. 前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発-----	71
公文 裕巳	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	73
IV. 研究成果の刊行、別刷	

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

総括研究報告書

がん治療のための革新的新技術の開発研究

主任研究者 野村 和弘 国立がんセンター中央病院 院長

研究要旨

がん治療の革新的新技術の開発を目的とし、研究分野を3領域に分けて研究を進めた。外科領域では、画像機器情報をはじめとする電子工学的技術を、新たに開発された医療に上乘せすることで治癒率向上を図る。今年度は、治療実験を行うために必要な3次元脳腫瘍モデルの構築、薬剤の細胞内への浸透促進、単独でも殺細胞効果をもつ超音波の効果の検証を行なった。放射線治療領域においては、陽子線治療装置とPET装置を統合して、ビームオンラインPETシステムの開発を進めている。本年度は、Beam OFF LINEのCT-PET装置を用いた、実際の陽子線治療直後における患者体内のポジトロン放出核の強度分布の測定、実器のビームモニタリングシステムの仕様・設計及びその開発に着手した。内科領域においては、同種血液/免疫細胞療法、腫瘍抗原ワクチン療法、インターフェロン療法の第I/II相臨床試験を開始した。また、NK細胞療法、樹状細胞療法の第I/II相臨床試験に向けた基礎研究を推進した。抗がん剤の局所還流法を生かした骨盤内限局進行がんに対する治療の第I/II相試験を実施した。さらに、REIC遺伝子導入による、前立腺がんを標的とした遺伝子治療の臨床応用への基礎研究を進め、安全性を確認した。

分担研究者

小林寿光 国立がんセンター がん予防
検診・研究センター室長
伊関 洋 東京女子医科大学 先端生命
医学研究所 助教授
荻野 尚 国立がんセンター東病院
臨床開発センター 粒子線
医学開発部長
近藤達也 国立国際医療センター
病院長
田野崎隆二 国立がんセンター中央病院
輸血管理室長
若杉 尋 国立がんセンター研究所
分子腫瘍学部長
藤元博行 国立がんセンター中央病院

第二領域外来部 医長

笹子三津留 国立がんセンター中央病院
第一領域外来部長
森谷 亘皓 国立がんセンター中央病院
手術部長
村田 智 日本医科大学医学部 講師
公文裕巳 岡山大学大学院 教授

A. 研究目的

がんは年間60万人に発生し、うち、50%が死亡する。この現状を見る時、がんの新しい治療法を開発することは社会からの絶対的な要請である。これらの難治がんを攻略するために、外科領域、内科領域、放射線領域における治療法に新規軸を導入してがんの攻略にあたる事とした。複数分

野にわたる班構成で研究を進めることは、各分野における連携を図りつつ、効果的集学的治療を実現することを意図している。それぞれの分野に於ける研究目的は以下の通りである。

外科領域においては、既存の外科手術の課題を打開し、根治的摘出率の向上を目指す。そのために、名人芸とされ容易には取得できないとされる医療手技に、画像機器情報をはじめとする電子工学的技術を積極的に導入して評価する事で、医療手技の精度、効果、安全性を向上させて、低侵襲治療の実現に寄与する。さらに、これらの新たに開発された技術を、標準化された医療に上乘せすることで、治癒率向上のための新医療技術開発を促進する。

内科領域においては、IVRを有効に利用した局所還流を生かした、骨盤内限局進行がんに対する臨床研究を行い、また、肝・膵がんに対する攻略法を開発する。さらに、免疫療法・遺伝子治療の臨床治療を実現するための基礎研究を進める。まず、同種血液／免疫細胞療法による抗腫瘍機構を解明し、次に、移殖細胞ソースに応じた有効な免疫誘導法の開発と、移植後の腫瘍抗原ワクチン療法、インターフェロン療法の第I/II相臨床試験開始のための予備試験を実施する。また、NK T細胞療法の臨床試験へ向けての、前立腺がんの遺伝子治療の開発を図る。

放射線療法においては、陽子線治療装置とPET装置を統合して精度の高いナビゲーションシステムを開発し、臨床導入を図る。さらに、通常の放射線治療の精度向上による治療成績改善に向けて、3次元体表座標を基準にした高精度放射線治療装置を開

発し、臨床導入を図る。

B. 研究方法

1 外科領域における革新的医療技術の開発導入

この研究を進めるにあたって、悪性度が高く遠隔転移が稀で、局所において致死的な影響を与えるがんとして、第1候補に神経膠芽腫を考えた。研究推進には3次元脳腫瘍モデルが必要なので、その構築のため、中性化I型乾燥コラーゲンと組織吸収性ゼラチンの2種類の基質を使用し、腫瘍細胞を培養し、3次元化を図る計画を立てた。さらに、治療への応用の予備実験として、局所への超音波照射による薬剤の浸透促進力および単独での殺細胞効果について、単独での照射時間およびバブルの併用による細胞膜障害性を、クロミウム酸放出アッセイを用いて測定した。

2 放射線治療領域における革新的技術の推進

陽子線照射ラインに設置可能なプロトタイプ、患者体内中ビームモニタリングシステムを利用して基礎実験を行い、そのデータ解析により実用性の検討を行った。

まず、陽子線治療計画装置に測定及び計算された、患者体内中でのポジトロン放出核の強度分布の物理解析ツール及び画像表示ツールを開発するため、Beam OFF LINEのCT-PET装置を用いて、実際の陽子線治療直後における患者体内のポジトロン放出核の強度分布を測定した。

3 内科領域における革新的治療技術の開発

1) 閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法

①実験系からの研究（閉鎖循環下骨盤内抗

がん剤灌流療法；NIPP）：(1)ブタにおける骨盤内灌流療法での注入速度・吸引速度の至適な速度差の検討。(2)ブタにおける骨盤内の血液中及び組織内の抗がん剤濃度の限界値の検討（正常組織が障害を受けない限界値の検討）。(3)臨床試験：平成16年6月より平成17年3月までに再発・手術不能症例24人に対し計28回のNIPPのPhase1 studyを施行し、CDDP（通常の最大投与量は100mg/m²）の投与量を150mg/m²から開始し3例行いCommon Toxicity Criteria of National Cancer Instituteに則ってCDDPの主な副作用である腎機能障害、末梢神経障害、耳鳴り等の聴器障害、消化器症状等の毒性試験を行った。

②肝腫瘍に対する低侵襲的抗がん剤灌流療法研究の推進。

過去の研究成果から門脈血を効率よく全身系へ戻す新たな医療機材を開発し、ブタ6匹（体重40kg）に対し低侵襲的なIVRの技術のみを用いた同療法の実験を行う。実験内容は肝動脈・門脈・下大静脈をバルーンカテーテルにて閉塞して肝の閉鎖循環システムを作成し、人口心肺装置3台を使用して30分間の抗癌剤灌流実験を行い、循環動態に及ぼす影響と抗癌剤灌流後の肝・腎・消化管等の障害の有無及び障害の程度の検討を行う。

2)NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

ヒトV α 24⁺NKT細胞培養用培地の開発：健康人末梢血から単核球を分離し、各種組成の異なる培地にて100ng/mlの α -GalCerおよび100IU/mlのIL-2存在下にて培養し、14日後に抗V α 24およびV α 11モノクローナル抗体を用いてV α 24⁺NKT細胞を同定

し、増加率を算定する。NKT細胞の増殖を規定する因子の同定には、各種の遺伝的に均一な純系マウス(C57BL/6, BALB/c, C3H/He, DBA/2 マウス等)の脾細胞を50ng/mlの α -GalCerおよび100IU/mlのIL-2の存在下で4日間培養し、CD1d/ α -GalCerテトラマーを用いてマウスNKT細胞を同定し、増殖率を算定した。培養上清中のIL-4およびIFN- α はELISA法にて測定した。また、脾細胞の培養中に抗IL-4モノクローナル抗体を加えた中和試験を行い、外因的にIL-4を加えて脾臓細胞を培養し、NKT細胞の増殖率の改善について解析する。

3)同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発

基礎研究として、1999年4月から2005年6月までに当院で同種移植を施行した悪性リンパ腫計111例（うち80例がミニ移植）を対象に、安全性および有効性に関してレトロスペクティブに検討した。

次に、化学療法に感受性があるものの通常の自家移植では治癒が困難と考えられる治療抵抗性のアグレッシブ・リンパ腫に対し、「自家末梢血幹細胞移植+ミニ移植療法（前方視臨床試験）」の第1相試験を施行し、その安全性と実現可能性について検討した。

4)前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発

REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター（ヒト、マウス）を用いて前立腺癌細胞（ヒト、マウス）へのアポトーシス誘導作用をin vitro, in vivoで確認し、その作用機序を分子生物学的手法を用いて解析した。

今回あらたにマウス REIC 遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを作成し、治療実験に供した。方法は、マウス前立腺にマウス前立腺癌細胞である RM-9 を 5000 個/15 μ 注入し一週間後 (Day7) に直径 3 mm の腫瘍形成を確認しアデノウイルスベクターを 1.2×10^8 PFU 注入する。経時的な腫瘍サイズの変化は、われわれが開発したマウス経直腸的超音波法 (Prostate. 47:118-24,2001) を用いて計測した。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するに当たって、全ての臨床研究は実施計画書を作成し、当該施設の倫理委員会で審査され、十分な説明と書面による同意書を得た後に行われる。前臨床試験に於いては以下の通り倫理面に充分配慮して行う。

1) 前臨床試験における留意点

本研究に用いる試料は、臨床検体、あるいは、健常人ボランティアによる検体である。この採取にあたっては、それぞれ事前に説明を行い、本人の十分な理解と同意のもとで検体採取が行われる。このうち、担がん患者からの検体採取については、当該施設の倫理審査委員会において承認を得た説明同意文書を使用し、研究の内容を熟知した研究者によって説明がなされ、本人からの文書による同意を取得後に行われる。事後の同意撤回も可能であることも対象者に充分説明がされる。採取された検体は個人情報に充分配慮して取り扱われる。

2) 動物実験における留意点

実験動物を用いた研究は当該施設の動物実験倫理委員会規定に従って行われる。

C. 研究結果

1 外科領域における革新的医療技術の開発導入

3次元脳腫瘍モデル作成にコラーゲンを使用した場合、培養1日目ではマトリクスに接着している細胞は少なく、5日目にはマトリクスをアンカーに細胞が重層して増殖する。ゼラチンでは、マトリクスがコラーゲンのものより堅いため、細胞は間隙に入り込むように侵入、増殖する。細胞の viability はコラーゲンより良好で、顕微鏡的には腫瘍細胞表面に無数の microvilli を認めた。超音波による殺腫瘍細胞効果の検証には、作成したモデル脳腫瘍 (T98G glioblastoma 細胞) の培養液に超音波を照射して、死細胞率を算出した。

超音波強度を 2.61W/cm^2 とし、超音波の効果を修飾すると考えられるマイクロバブル製剤として、ガラクトース・パルミチン酸混合物注射液を 30mg/ml で使用した。超音波を 0 秒、10 秒、20 秒、40 秒照射したところ、死細胞率はそれぞれ約 0%、20%、40%、75%であった。

ガラクトース・パルミチン酸混合物注射液の濃度の影響を見るため、超音波強度を 2.61W/cm^2 、照射時間を 20 秒に、濃度を 0mg/ml 、 30mg/ml 、 60mg/ml 、 120mg/ml とし細胞障害性を測定した。それぞれ約 15%、35%、75%、75%と、バブルが低濃度のときはバブル使用量と細胞障害性について相関が認められたが、高濃度では相関を認めなかった。

超音波とバブルの相互関係を確認するために、強度 2.61W/cm^2 で 20 秒の超音波照射の有無、ガラクトース・パルミチン酸混合物注射液の有無の組み合わせで、計 4

通りの細胞障害性を測定した。この結果、マイクロバブル単独では細胞障害性を示さなかったが、超音波単独では殺細胞効果を示した。両者が組み合わせられることで、効果が増強されることが確認された。

2 放射線治療領域における革新的技術の推進

①プロトタイプの患者体内中ビームモニタリングシステムによる実験

プロトタイプの患者体内中ビームモニタリングシステムは、浜松ホトニクス製のプラナーイメージング装置 (PPIS-4800) を利用して、ウサギへの陽子線照射によって生成されたポジトロン放出核の強度分布を測定するものである。この結果、陽子線が照射された位置にポジトロン核種が生成されていることが判った。また、腫瘍の一部が欠損して陽子線のレンジが一部長くなった場合を想定した陽子線照射において、実測されたポジトロン放出核の強度分布が、レンジの変化に対応して長くなっていることを確認できた。この結果により、本研究で開発中のシステムが、実際の臨床における日々の治療の中で、陽子線照射位置を正確に限定し、高精度の陽子線治療を提供できることが示唆された。

②ポジトロン放出核の強度分布の物理解析ツール及び画像表示ツールの開発

陽子線照射と患者体内の特殊なポジトロン放出核の強度分布の評価を臨床利用の上で実現させるには、新規の物理解析ツール及びそれらの画像表示ツールの開発が必須である。この開発は引き続き継続中である。

③CT-PET 装置による陽子線治療直後における患者体内のポジトロン放出核の強度

分布の測定

陽子線治療を受けた患者に対し、照射直後に既存の診断用 CT-PET 装置 (Beam OFF LINE PET) にてビーム照射位置確認の測定を行い、部位毎・照射位置毎・個人差による計算された線量分布との相違を定量的に算出する。その成果は、本研究開発の最終目的である Beam ON LINE PET 装置の開発にフィードバックされる。陽子線治療を受けた直後の患者体内での強度分布を CT-PET 装置で測定し、患者ごとの系統的なデータ収集を行って、それをデータベース化することは、世界的にもまだ何処も実施していない内容であり、新規性が高い研究テーマでもある。Beam OFF LINE PET のため、陽子線照射後から測定まで 10 分弱の時間が経過してしまっているため、生成率が一番高いと予想される半減期が約 2 分の ^{15}O ポジトロン放出核の強度は、30 分の 1 程度まで減少している。よって、半減期が 10 分単位と比較的長いポジトロン放出核種が主に観測されている。また、今回の実験において、脂肪では長めの半減期を持つポジトロン放出核が生成されていることを新たに確認できた。

④実器の患者体内中ビームモニタリングシステム

実器の患者体内中ビームモニタリングシステム (Beam ON LINE PET system) については、これまでの研究成果に基づく仕様・設計からその開発に着手した。実器は陽子線回転ガントリー装置に組み込み予定であり、プロトタイプとして利用した浜松ホトニクス製のプラナーイメージング装置 (PPIS-4800) をベースに、新規開発した装置を利用する予定である。これにより、

広い視野領域において、均一な高位置分解能を得ることが可能となる。

3 内科領域における革新的治療技術の開発

(1) 閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法
1999年12月から2004年10月までに、72人の骨盤部進行がん患者に対し、NIPPを108回施行した。このうち直腸がん術後再発または dissemination のため curative resection を行えなかった直腸がん患者は38人で、経過観察を途中で断念した7人を除いた31人で評価を行った。男性22人、女性9人で、平均年齢は58(44-80)歳であった。NIPPは合計51回施行した。

再発が確認されてからの1年、2年、3年、4年および5年生存率は、おのおの94%、65%、29%、26%および16%であった。

また、第I相試験では、現在、CDDの投与は150 mg/m²から始めて240 mg/m²に達しているが、腎機能障害、末梢神経障害、耳鳴り等の聴器障害においてはGrade 1の毒性も認めず、また、腎機能障害のある患者に対しても増悪は認められなかった。しかし、消化器症状においてはNIPP治療翌日の嘔気・嘔吐の訴えが27人中20人にみられたが、何れも軽症で、投与した抗癌剤投与量とは有意な関係は認められていない。

さらに、肝腫瘍に対する低侵襲的抗がん剤灌流療法の基礎的研究の結果、当療法中での血圧降下は軽度で、灌流システムも機能する事がわかった。また、肝・腎・消化管

(大腸・小腸)の障害の有無を病理学的に評価した結果、肝・腎には有意な障害は見られなかったが、小腸において軽度の浮腫が認められた。

(2) NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

ヒトV α 24⁺ NKT細胞の体外での効率的な増殖法を確立するために、組成の異なる培地17種類を解析した。培地によって、V α 24⁺ NKT細胞の増殖率に30倍の差があることが明らかとなった。

NKT細胞の体外での増殖率を規定する因子を明らかにするために、各種の純系マウスの脾細胞を α -GalCerとIL-2の存在下で培養した。NKT細胞の増殖率はマウス系統によって異なっていた。特にC3H/HeマウスのNKT細胞の増殖率は著しく低下していた。またC3H/Heマウスでは培養上清中のIL-4の産生量が著しく低下して、各種の純系マウスのNKT細胞の増殖率と培養上清中のIL-4の産生量が相関することが明らかとなった。また、抗IL-4モノクローナル抗体を添加することによってNKT細胞の増殖の抑制が認められた。さらに、NKT細胞の増殖が著しく低いC3H/Heマウスの脾細胞にIL-4をさらに加えて培養することによってNKT細胞の増殖率が改善した。

(3) 同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発

アグレッシブ・リンパ腫に対する通常と同種造血幹細胞移植は非再発死亡率が高く、これに対してミニ移植はより安全性が高いことが示唆された。濾胞性リンパ腫に対しては、形質転化した経緯があっても、その病変が放射線照射などでコントロールされていれば、高い有効性が得られることが示唆された。末梢型T細胞リンパ腫は治療抵抗例であってもミニ移植のみで病勢がコントロールされた例が多く、再発後も

免疫抑制剤減量で再寛解になる症例もあり、移植片対リンパ腫(GVL)効果が観察された。次に、「自家末梢血幹細胞移植+ミニ移植療法」第1相試験には7例が登録され、自家移植からミニ移植まで中央値 42 (40~55) 日の期間内で施行できた。生着は速やかで、移植後早期再発により1例が97日目に死亡したが、治療関連死亡はなかった。治療完遂7例中5例で再発したものの、免疫抑制剤の急速減量などにより再度寛解に至る例もあり、4例が中央値 383 日(292~749)で無病生存中である。

(4) 前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発

①REIC/Dkk-3 によるアポトーシス誘導の機序解明：

平成 16 年度において確認されたヒト前立腺癌細胞への REIC/Dkk-3 遺伝子導入による選択的アポトーシス誘導作用が c-jun N 末端 Kinase (JNK)の活性化に起因する Bax のミトコンドリア移行と Bcl-2 のダウンレギュレーションによることを明らかにした。

平成 16 年度より実施してきた一連の研究成果は Cancer Research,65:9617-9622,2005 に掲載された。

②マウス同所移植モデルを用いた遺伝子治療実験

平成 16 年度に実施した動物実験はヌードマウス皮下移植モデルを用いたが、平成 17 年度はマウス前立腺癌細胞 (RM-9) — immune competent mouse (C57 マウス) による同所移植モデルを用いた治療実験を行った。その結果、治療群は対照群に比して有意に腫瘍重量の低下を認め ($p < 0.003$)、さらに生存期間の有意な延長を認めた

(Logrank $P < 0.0001$)。(投稿準備中)

③REIC/Dkk-3 遺伝子の機能解析：

REIC/Dkk-3 遺伝子の正常細胞での生理的機能、ならびに、発癌への関与についてより詳細に機能解析に供するため Stable transfectant 作成に向けて検討を行った。Stable transfectant については、Lipofection 法により REIC/Dkk-3 を RM-9 に導入、3 種類の stable clone を得たので、現在解析中である。

D. 考察

現在、がん克服は、多分野にわたる治療法を効果的に利用した集学的治療を基本としている。それぞれの分野において革新的がん治療法を展開し、これらを統合する事によって、がん征圧は実現するものと考えられる。それには単一の分野のみにおける研究推進も必要であるが、複数分野の進捗、研究の方向性を見極めつつ、独自の技術、治療法を開発することが重要である。こうした目的のために、本研究では、分野を3領域に分けて研究を進めた。

1) 外科領域では超音波照射の開発は、低侵襲で効果的、正確で安全な治療法として、微細内視鏡を使用した局所治療の開発を支援する技術開発として行なっているものであるが、今回の結果から、超音波照射を単独の治療技術として利用できる可能性が出てきた。

超音波単独としては収束超音波があるが、今回の機序はこれとは異なっている。今後継続して研究開発を続けていくが、如何に局所に適切に超音波を届け、病変のみに集めるかが大きな懸案と考えられる。マイクロバブルには腫瘍選択性が無く、その

点で適切な薬剤と組み合わせる局所投与する本来の治療概念が有効であると考えられる。

2) 放射線療法においては、陽子線治療装置と PET 装置を統合してビームオンライン PET システムの開発を進め、プロトタイプ PET で、照射部位、照射量の測定が可能であることを確認した。陽子線の飛程に応じて集積の度合いが異なることを動物実験で確認できたことは、本研究によって、正確な陽子線照射位置の確認が可能であることを示すものである。また、既存の診断用 CT-PET 装置を用いた実験ならびに昨年度に行ったポリエチレンへの照射実験より、ビームオンライン PET による撮像により生成率の高い核種を捉えることが可能となり、さらに照射位置を高精度に捉えることが可能となると思われた。一方、体内組成により生成されるポジトロン放出核種が異なることは、定量的評価を困難とする可能性もあり、今後はこの方面の研究の必要性があると思われた。

さらに、通常放射線治療に対し簡便な 3 次元体表座標を開発し、高精度放射線治療の平準化を図ってゆく。

3) 閉鎖循環局所還流療法による難治がんの治療の開発

①閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法

特に本研究班で開発された NIPP 療法は、高濃度の抗がん剤を局所に曝露させ、全身系への抗がん剤漏出を抑える、非常に優れたドラッグデリバリーシステム (DDS) であると推測された。臨床試験でも大量の抗がん剤を用いているにもかかわらず、副作用の軽減が実現している。生存率についても、放射線治療と化学療法を組み合わせた

治療成績を過去の論文と比較すると、Wong ら(1998 年)の報告では 5 年生存率は 5 %、局所コントロール率は 7 %、また、Lingareddy ら(1997 年)の報告では 3 年生存率は 14 %であるが、何れの報告と比較しても NIPP 治療を施行した例の生存率は高い。今後、randomized controlled trial にて予後の向上を確定したいと考えている。

②肝腫瘍に対する還流療法の応用

当療法の問題点は、上腸間膜静脈からの血液のリターンを十分に全身系へ戻すことが困難であることだが、新医療機材の開発により循環動態の安定が維持できた。一步一步、確実に新治療が実現されつつあるものと考えられた。

4) NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

本研究を進めるに当たり、 $V\alpha 24^+$ NKT 細胞はヒト末梢血中には非常に少ないために、 $V\alpha 24^+$ NKT 細胞を用いて細胞免疫療法を行うには、体外での効率の良い増殖培養法の確立および増殖率の個人差を少なくすることが重要である。

今回、培地の組成を改良することによって NKT 細胞の増殖率が改善できることが明らかになったので、今後、効率の良いエフェクター細胞(NKT細胞のみならず)の増殖培養法の確立には、培地の組成の改善によってさらに良好な結果が得られると考えられる。

ヒト $V\alpha 24^+$ NKT 細胞の体外での増殖効率は、個人差が非常に大きいため、患者によっては、目標とする NKT 細胞数を得ることが困難な場合が想定される。NKT 細胞の体外での増殖率を規定する因子を明らかにすることによって、NKT 細胞が増殖率

の低い患者においても、NKT細胞による細胞免疫療法が可能になると考えられる。増殖率を規定する因子を明らかにするために、遺伝的に均一な各種系統の純系マウスを用いて、体外でのNKT細胞の増殖率を系統間で比較し、IL-4の産生量とNKT細胞の増殖率が相関することを明らかとした。NKT細胞自身の産生するIL-4がNKT細胞の増殖因子の一つであり、また増殖を規定する因子であることは非常に興味深い。今後、NKT細胞の体外での増殖培養に、 α -GalCerとIL-2に加えて、IL-4をも増殖因子として検討する必要がある。

その他、前立腺がんを標的とする新規がん関連遺伝子による遺伝子治療の開発に関しては、岡山大学でREIC/Dkk-3がヒト正常線維芽細胞の不死化に伴って発現が低下する遺伝子として同定され、一連の研究結果より、我々はREIC/Dkk-3を新規の癌抑制遺伝子として提唱した。今回、前立腺がんを対象に、REIC/Dkk-3遺伝子発現アデノウイルスベクターによる強制発現の結果としてのアポトーシス誘導作用について、詳細な検討を行った。その結果、REIC/Dkk-3遺伝子は前立腺がんの治療標的遺伝子となることが明らかとなった。これによってアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療の有効性が確認され、具体的な臨床応用の実現可能性が示唆された。

選択的アポトーシス誘導機構として、c-jun N末端Kinase (JNK)の活性化に起因するBaxのミトコンドリア移行とBcl-2のダウンレギュレーションが直接的に関与することを独自に実証したことは、JNKに関連した様々な分子機構(ストレス応答機構など)の関与も示唆されるという点におい

て興味深い。

REIC/Dkk-3はほぼ全てのヒト前立腺癌組織で発現の減弱が認められ、悪性度の高い癌では完全に消失がみられることも明らかになっており、(Cancer Research 65: 9617-9622, 2005)、REIC/Dkk-3を治療の標的基盤とする全く新しい前立腺癌医療の体系化の可能性が示唆された。

以上3分野における、革新的技術の開発とその統合した集学的治療によってがん征圧は、国民の要望に応える観点から力強く推進する必要がある。

E. 結論

- 1 外科領域においては、手術技術コンセプトの確立と要素技術の推進により、従来に無い手術支援装置の開発を進め、実現に一步近づいた。このような医療技術の導入によって、医療の水準を向上させ、より安全で高度な医療技術の開発を促進する事ができる。
- 2 動物実験ならびにBeam ON LINE PET装置による人体(患者)を用いた撮像により、入射陽子核とターゲット(人体の構成原子核)との核反応から生成されるポジトロン放出核の強度分布を利用した、患者体内における照射位置確認が可能なことを確認した。リアルタイムで観測出来る患者体内中ビームモニタリングシステム(Beam ON LINE PET system)を開発することにより、高精度陽子線治療の実現の可能性が示唆された。
- 3 内科領域では、閉鎖循環下抗がん剤灌流療法の有効性を確認した。本法は臨床での有効治療に直結し、進行難治がんへの確実な攻略法となる。①我々の開発し

た NIPP 療法は高濃度の抗がん剤を局所に曝露させ、全身系への抗がん剤漏出を抑える非常に優れた DDS であると推測された。②肝腫瘍に対する抗がん剤灌流療法システムは動物実験上ほぼ完成したと考えられる。今後は一層の安全性の確立と、臨床応用に向けた研究を進めたいと考えている。その他、NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法、同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する治療においても、第 1 相臨床試験への準備を進めている。NKT 細胞による新しい細胞免疫療法の開発するために、NKT 細胞の体外での効率の良い増殖培養法の改善について検討を行った。既存の培地以外に、培地の組成の改良によって NKT 細胞の増殖率が改善されることが明らかとなった。また NKT 細胞の増殖率を規定する因子として IL-4 が重要な役割を果たすことが明らかとなった。遺伝子治療に関しては、REIC/Dkk-3 遺伝子が前立腺がんに対する有力な治療標的遺伝子であり、遺伝子治療としての具体的な臨床応用が可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野村和弘：悪性脳腫瘍治療の新しい展開：診断と治療の変遷 癌と化学療法 32：432-436, 2005.
- 2) 野村和弘 脳腫瘍取り扱い規約の概要 in 脳腫瘍の診断と治療 日本臨床 63 巻増刊号 9 195-303, 2005.
- 3) 野村和弘：本邦および世界における脳腫瘍の発症に関する疫学的動向 in 脳腫瘍の診断と治療最新の研究動向 日本臨床 63巻増刊号9 9-15, 2005
- 4) Kobayashi T, et al. A flexible endoscopic surgical system: first report on a conceptual design of the system validated by experiments. Jpn J Clin Oncol, 35: 667- 671, 2005.
- 5) Iinuma G, Kobayashi T, et al. Recent advances in radiology for the diagnosis of gastric carcinoma. The diversity of gastric carcinoma. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Springer: 221-232, 2005.
- 6) Iinuma G, Kobayashi T, et al. Vascular virtual endoluminal visualization of invasive colorectal cancer on MDCT colonography. Am J Roentgenol, 184: 1194-1198, 2005.
- 7) 小林寿光ほか：肺腫瘍の CT ガイド下気管支鏡検査. からだの科学 増刊「高度先進医療」：13-16, 2005.
- 8) 菅原明彦, 小林寿光ほか：CT ガイド下極細径気管支鏡検査. 呼吸器科, 8：266-272, 2005
- 9) 菅原明彦, 小林寿光：磁気を応用した微細鉗子・内視鏡の開発. 日本臨床, 64：353-357, 2005
- 10) 中村亮一、村垣善浩、伊関洋：術中 MRI 手術環境、医科器械学、75:248-255、2005
- 11) 荻野 尚：肺がん治療における陽子線・重イオン線治療. 臨床と研究 82:277-281, 2005
- 12) Nishio T, Sato T, Kitamura K, Murakami

- K, Ogino T: Distribution of $\beta +$ decayed nuclei generated in the CH₂ and H₂O targets by the target nuclear fragment reaction using therapeutic MONO and SOB_P proton beam. *Med Phys* 32: 1070-1082,2005.
- 13) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K, Ogino T: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23:1839-1846, 2005.
- 14) Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M: Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: First clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 35:745-752, 2005.
- 15) Nishio T, Kataoka S, Tachibana M, Matasumura K, Uzawa N, Saito H, Sasano T, Yamaguchi M, Ogino T: Development of simple control system for uniform proton dose distribution in a dual-ring double scattering method. *Phys Med Biol* 51:1249-1260, 2006.
- 16) Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Uno T, Sasano N, Ohnishi K, Kiyozuka M, Fuse M, Ito M, Naoi K, Kohno Y. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 106: 1347-1352, 2006.
- 17) Kurihara, K., Harashima, N., Hanabuchi, S., Masuda, M., Utsunomiya, A., Tanosaki R., Tomonaga, M., Ohashi, T., Hasegawa, A., Masuda, T., Okamura, J., Tanaka, Y. and Kannagi, M.: Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells in vivo. *Int. J. Cancer* 114: 257-267, 2005.
- 18) Kishi, Y., Kami, M., Murashige, N., Tanaka, Y., Haraguchi, K., Fujisaki, G., Kusumoto, S., Mori, S., Takaue, Y. and Tanosaki, R.: Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of post-transplant hemophagocytic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 35: 415-417, 2005.
- 19) Fukushima, T., Miyazaki, Y., Honda, S., Kawano, F., Moriuchi, Y., Masuda, M., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Uike, N., Yoshida, S., Okamura, J. and Tomonaga, M.: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 19: 829-834, 2005.
- 20) Okamura, J., Utsunomiya, A., Tanosaki, R., Uike, N., Sonoda, S., Kannagi, M., Tomonaga, M., Harada, M., Kimura, N., Masuda, M., Kawano, F., Yufu, Y., Hattori, H., Kikuchi, H. and Saburi, Y.; for the ATL-RIST study group.: Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 105: 4143-4145, 2005.
- 21) Nakai, K., Kanda, Y., Fukuhara, S., Sakamaki, H., Okamoto, S., Kodera, Y., Tanosaki, R., Takahashi, S., Matsushima, T., Atsuta, Y., Hamajima, N., Kasai, M. and

- Kato, S.: Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 19: 396-401, 2005.
- 22) Akiyama, Y., Tanosaki, R., Inoue, N., Shimada, M., Hotate, Y., Yamamoto, A., Yamazaki, N., Kawashima, I., Nukaya, I., Takesako, K., Maruyama, K., Takaue, Y. and Yamaguchi, K.: Clinical response in Japanese metastatic melanoma patients treated with peptide cocktail-pulsed dendritic cells. *J Transl Med.* 3: 4, 2005.
- 23) Hori, A., Kanda, Y., Goyama, S., Onishi, Y., Komeno, Y., Mitani, K., Kishi, Y., Ogawa, S., Imataki, O., Chiba, S., Kojima, R., Hamaki, T., Sakiyama, M., Kami, M., Makimoto, A., Tanosaki, R., Takaue, Y. and Hirai, H.; for the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group.: A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of Pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 79: 372-374, 2005.
- 24) Harashima, N., Tanosaki, R., Shimizu, Y., Kurihara, K., Masuda, T., Okamura, J. and Kannagi, M.: Identification of two new HLA-A*1101-restricted Tax epitopes recognized by cytotoxic T lymphocytes in an adult T-cell leukemia patient after hematopoietic stem cell transplantation. *J. Virol.* 79: 10088-10092, 2005.
- 25) Harada, Y., Imataki, O., Heike, Y., Kawai, H., Shimosaka, A., Mori, S., Kami, M., Tanosaki, R., Ikarashi, Y., Iizuka, A., Yoshida, M., Wakasugi, H., Saito, S., Takaue, Y., Takei, M. and Kakizoe, T.: Expansion of alpha-galactosylceramide-stimulated Valpha 24+ NKT cells cultured in the absence of animal materials. *J. Immunother.* 28: 314-321, 2005.
- 26) Kobayashi, K., Kami, M., Murashige, N., Kusumi, E., Kishi, Y., Hamaki, T., Hori, A., Matsumura, T., Yuji, K., Masuo, S., Mori, S., Miyakoshi, S., Tanosaki, R., Mitamura, T., Takaue, Y. and Taniguchi, S.; Tokyo SCT Consortium Institution.: Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. *Br. J. Haematol.* 129: 795-802, 2005.
- 27) Kannagi, M., Harashima, N., Kurihara, K., Ohashi, T., Utsunomiya, A., Tanosaki, R., Masuda, M., Tomonaga, M. and Okamura, J.: Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci.* 96: 249-255, 2005.
- 28) Ota, T., Takeda, K., Akiba, H., Hayakawa, Y., Ogasawara, K., Ikarashi, Y., Miyake, S., Wakasugi, H., Yamamura, T., Kronenberg, M., Raulet H, D., Kinoshita, K., Yagita, H., Smyth J. M. and Okumura K.: IFN- γ - mediated negative feedback regulation of NKT cell function by CD94/NKG2. *Blood.* 106:184-192, 2005.
- 29) Nishikawa, H., Kato, T., Tawara, I., Takemitsu, T., Saito, K., Wang L., Ikarashi, Y., Wakasugi, H., Nakayama, T., Taniguchi, M., Kuribayashi, K., Old L. J. and Shiku, H.: Accelerated chemically induced tumor development mediated by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in wild-type hosts. *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. U S A. 102:9253-9257, 2005.
- 30) Ikarashi, Y., Iizuka, A., Koshidaka, Y., Heike, Y., Takaue, Y., Yoshida, M., Kronenberg, M., and Wakasugi, H.: Phenotypical and functional alterations during the expansion phase of invariant V α 14 natural killer T (V α 14i NKT) cells in mice primed with α -galactosylceramide. *Immunology*. 116: 30-37, 2005.
- 31) Hosokawa, M., Kadota, R., Shichijo, S., Itoh, K., Dmitriev, I., Krasnykh, V., Curiel D.T., Takaue, Y., Wakasugi, H., Takashima, S., Heike, Y.: Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induced by SART-1 Gene Transduction. *Anticancer Res.* 25:1983-1990, 2005.
- 32) Ikarashi, Y., Iizuka, A., Heike, Y., Yoshida, M., Takaue, Y., and Wakasugi, H.: Cytokine production and migration of in vitro-expanded NK1.1⁺ invariant V α -14 natural killer T (V α 14i NKT) cells using α -galactosylceramide and IL-2. *Immunol. Lett.* 101:160-167, 2005.
- 33) Kuwatani, M., Ikarashi, Y., Mineishi, S., Asaka, M., and Wakasugi, H.: An irradiation-free nonmyeloablative bone marrow transplantation model: importance of the balance between donor T-cell number and the intensity of conditioning. *Transplantation*. 80:1145-1152, 2005.
- 34) Uchida, T., Baba, S., Irie, A., Soh, S., Masumori, N., Tsukamoto, T., Nakatsu, H., Fujimoto, H., Kakizoe, T., Ueda, T., Ichikawa, T., Ohta, N., Kitamura, T., Sumitomo, M., Hayakawa, M., Aoyagi, T., Tachibana, M., Ikeda, R., Suzuki, K., Tsuru, N., Suzuki, K., Ozono, S., Fujimoto, K., Hirao, Y., Monden, K., Nasu, Y., Kumon, H., Nishi, K., Ueda, S., Koga, H. and Naitoh, S.: Transectal high-Intensity focused ultrasound in the treatment of localised prostate cancer: A multisenter study. *Acta Urol. Jpn.* 51: 651-658, 2005.
- 35) 藤元博行: 局所進行性前立腺癌に対するホルモン療法と手術療法の併用療法. *日本臨床* 63: 271-278, 2005
- 36) 藤元博行: 本邦、前立腺癌症例に対する根治的前立腺全摘除術の可能性と限界. *臨床放射線* 50: 593-601, 2005
- 37) Saka, M, Mudan, S.S, Katai, H, Sano, T, Sasako, M and Maruyama, K: Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8: 1-5, 2005
- 38) Sasako, M, Fukagawa, T, Katai, H and Sano, T: Surgical resection of the stomach with lymph node dissection. In: *Upper Gastrointestinal Surgery*, Fielding, J.W.L, Hallissey, M.R, eds. Springer-Verlag, London, pp. 335-347, 2005
- 39) Etoh, T, Katai, H, Fukagawa, T, Sano, T, Oda, I, Gotoda, T, Yoshimura, K, Sasako, M: Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: Results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan, *Gastrointestinal Endoscopy*, 62: 868-871, 2005
- 40) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. : Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 14: 225-238, 2005
- 41) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y: Safety of laparoscopic intracorporeal

- rectal transection with double-stapling technique anastomosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 15:1-5, 2005
- 42) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: Is follow-up by CEA justified? *Hepatogastroenterology* 52: 444-449, 2005
- 43) Matsushita H, Matsumura Y, Moriya Y, Akasu, T, Fujita S, Yamamoto S, Onouchi S, Saito N, Sugito M, Ito M, Kozu T, Minowa T, Nomura S, Tsunoda H, Kakizoe T.: A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces a clinical application to colorectal cancer diagnosis. *Gastroenterology* 129: 1918-1927, 2005
- 44) 森谷宜皓, 上原圭介, 山本聖一郎, 赤須孝之, 藤田伸. 骨盤内臓全摘術 (total pelvic exenteration, TPE), 手術 59: 833-840, 2005
- 45) 森谷宜皓. 最新のがん手術 -特集対がん戦略最前線-, Ever 遙か, 2: 7-10, 2005
- 46) Murata S, Tajima H, Ichikawa K, Onozawa S, Wang J, Kumazaki T, Nomura K. Transcatheter oily chemoembolization combined with embolization using degradable starch microspheres in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2006 (in press).
- 47) Wang J, Murata S, Kumazaki T. Dynamic changes of the liver microcirculation after embolization of the hepatic artery with degradable starch microspheres: in vivo study with fluorescent microscopy. *World J Gastroenterol.* 2006 (in press).
- 48) Murata S, Tajima H, Abe Y, Onozawa S, Uchiyama F, Kumazaki T, Nomura K. Innovative therapeutic development of isolated liver perfusion: Applicability to the treatment of hepatic malignancy. *J Nippon Med Sch.* 73 :48-50, 2006.
- 49) Satake M, Tateishi U, Kobayashi T, Murata S, Kumazaki T. Percutaneous transhepatic portal vein embolization: effectiveness of absolute ethanol infusion with balloon catheter in a pig model. *Acta Radiol.* 46: 344-352, 2005.
- 50) Murata S, Tajima H, Kusakai G, Kumazaki T, Abe Y, Onozawa S, Komada Y, Kondo Y, Kimata R, Himeno S, Satake M. Reduction of drug leakage by negative- balance isolated pelvic perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. *J Cancer Res Clin Oncol.* 131: 575-580, 2005.
- 51) Murata S, Tajima H, Abe Y, Komada Y, Fukunaga T, Nakazawa K, Kumazaki T. Transcatheter management for multiple liver tumors after hepatic artery obstruction following reservoir placement. *Hepatogastroenterology.* 52 :852-856, 2005.
- 52) Mohamad RA, Murata S, Kumazaki T. Assessment of the regularity of hepatic arterio-portal anastomosis exploiting in vivo microscopy. *Radiat Med.* 23: 85-88, 2005.
- 53) Tajima H, Murata S, Kumazaki T, Nakazawa K, Ichikawa K, Yamamoto T, Tanaka K, Takano T. Recent advances in interventional radiology for acute massive pulmonary thromboembolism. *J Nippon Med Sch.* ;72 :74-84, 2005.
- 54) Murata S, Tajima H, Abe Y, Fukunaga T, Nakazawa K, Mohamad RA, Kumazaki T.

Embolization under temporary hepatic venous occlusion for hepatocellular carcinoma with great arterio-hepatic vein shunts. *AJR Am J Roentgenol.* 184 : 415-427, 2005.

- 55) Abarzua, F., Sakaguchi, M., Takaishi, M., Nasu, Y., Kurose, K., Ebara, S., Miyazaki, M., Namba, M., Kumon, H. and Huh, NH: Adenovirus-mediated overexpression of REIC/Dkk-3 selectively induces apoptosis in human prostate cancer cells through activation of JNK. *Cancer Res.* 65: 9617-9622, 2005

2. 学会発表

- 1) 野村和弘 : グリオーマ治療の新展開 (治療戦略コンセプトの形成) 東北脳腫瘍研究会 仙台 April.02. 2005
- 2) 宮北康二, 成田善孝, 田部井勇助, 中西幸浩, 渋井壮一郎, 野村和弘 : 転移性脳腫瘍の浸潤能と Matrix metalloproteinase の発現について 第 23 回日本脳腫瘍病理学会、2005
- 3) 田部井勇助, 中西幸浩, 渋井壮一郎, 野村和弘 : 転移性脳腫瘍の浸潤 - 剖検例と手術例からの検討、第 64 回社団法人日本脳神経外科学会総会 - 2005
- 4) Y Miyakita, Y Narita, Y Tabei, Y Nakanishi, S Shibui, K Nomura, Correlation Between the Invasive Activity and the Expression of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Brain Metastases. 55th Annual Meeting of Congress of Neurological Surgeons, 2005
- 5) K Nomura et al: trend of brain tumor incidence by histological subtypes in

Japan, 2005, ASNO Meeting for Neuro-oncology Taipei, Nov4-6, Abstract p41 (SO-2), 2005

- 6) 野村和弘 H18 年 3 月度 ITEC 病院運営研究会 継続研修特別講演 ロイヤルパークホテル (中央区), がん最前線の現況から ~ 今後のがん医療への取り組み, 2006 年 3 月 16 日.
- 7) N. Ozawa, Y. Muragaki, H. Shirakawa, K. Suzukawa, R. Nakamura, H. Iseki, Pyramidal Tract Navigation based on Diffusion Weighted Imaging updated by intraoperative open MRI, ISMRM 13th Scientific Meeting & Exhibition, Miami, Florida, USA, May 7-13, 2005, CDROM
- 8) T Maruyama, Y Muragaki, H Iseki, O Kubo, M Tanaka and T Hori, Efficacy of 5-aminolevulinic aAcid induced fluorescence dDetection with intra-operative MRI in malignant glioma surgery, 13th World Congress of Neurological Surgery, Marrakech, Morocco, June 19-24, 2005, CDROM
- 9) N. Ozawa, Y. Muragaki, H. Shirakawa, K. Suzukawa, R. Nakamura, and H. Iseki, Navigation system based on intraoperative diffusion weighted imaging using open MRI, 19th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery CARS2005, June.22-25, Berlin, Germany, 2005, Proc of the 19th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery CARS2005, H. U. Lemke, K. Inamura, K. Doi, M.W. Vannier & A.G. Farman (Editors). Springer, p810-814, 2005

- 10) 安藤 隼人, 植松 美幸, 森田 篤, 上杉 繁, 中村 亮一, 伊関 洋, 西澤 幸司, 手術室内における複数台機器の最適配置の検討、第 14 回日本コンピュータ外科学会大会、千葉、11 月 19-21 日, 2005.
 - 11) 安藤 隼人, 植松 美幸, 森田 篤, 上杉 繁, 中村 亮一, 伊関 洋, 西澤 幸司, 手術室内における複数台機器の最適配置の検討、第 14 回日本コンピュータ外科学会大会、千葉、11 月 19-21 日、p199-200、2005
 - 12) Moriya Y. Pre-operative parameters for rectal cancer surgery, Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent tumor of rectal cancer, Autonomic nerve preservation surgery with lateral node dissection for low rectal cancer, 4th Jakarta Digestive Week, Jakarta 11.25-26, 2005
 - 13) Tsuburaya, A, Sasako, M, Furukawa, H, Fukushima, N, Fujitani, K, Tanemura, H, Yamamoto, S, Gastric Cancer Surgical Study Group of JCOG: Preoperative adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology Group (JCOG0001).
 - 14) Tsuburaya, A, Sasako, M, Furukawa, H, Fukushima, N, Fujitani, K, Tanemura, H, Yamamoto, S, Gastric Cancer Surgical Study Group of JCOG: Preoperative adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology Group (JCOG0001). 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies, Hollywood, Florida, U.S.A, 2005. 1.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1) 特許取得 高精度陽子線治療のためのビームオンライン PET 装置用画像表示装置及び解析装置 (出願中)

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

分担研究報告書

がん治療のための革新的新技術の開発研究

分担研究者 小林 寿光 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長

研究要旨

治療技術や機器装置を支援開発することで、これまでに開発された、また開発中の技術や機器装置を、新たな総合治療システムとして構築できるよう研究する。その中心を医師の技術と侵襲に限界のある局所治療として、具体的には微細内視鏡を使用した低侵襲で正確な治療技術の開発支援とする。対象疾患は局所治療が有効で予後が悪いと共に、開発された治療技術が他疾患の特に超早期かつ微小ながんにも応用できることに配慮して、脳の再発神経膠芽腫とした。微細内視鏡治療機器装置の支援となる技術として、今年度は治療実験を行うために必要な3次元脳腫瘍モデルの構築と、薬剤の細胞内への浸透促進と単独でも殺細胞効果をもつ超音波の効果を検証した。それぞれにおいて今後の発展が充分期待される結果が得られた。今後、更に必用な支援技術や機器装置を開発して、具体的な治療形態となるよう研究開発を継続していく。

A. 研究目的

がん治療のための技術や医療機器を開発しても、それだけが単独で革新的な治療を可能とするとは限らない。実際に臨床の現場で意義のある治療にするためには、臨床試験や機器装置、支援機器装置が必要である。そこで適切な治療概念を基にして、研究開発の垣根を越えて必要な要素技術や機器装置を組み合わせると共に、その隙間を埋める支援技術や機器装置を開発して、1つの治療技術として統合していく必要がある。

一般的にがん治療の局所治療として標準的である外科手術も、その成果が医師の技

術に依存することと侵襲が大きいことが問題である。特に昨今の超早期発見に基づく微小がんの治療において、低侵襲で効果的、正確で安全な局所治療技術の開発は、重要な研究課題であると考えられる。

この点でこれまでに開発中の微細内視鏡による治療概念は、革新的な治療方法になると考えられる。しかしその開発には3次元脳腫瘍モデルの構築や、局所で実際に治療を担う薬剤や技術の開発が必須である。これらを開発することで、低侵襲で正確な治療技術の完成を支援することを目標とする。

B. 研究方法

3次元脳腫瘍モデルの構築は、単純に腫瘍細胞を培養しても立体的な脳腫瘍とはならないことが問題である。そこで基質を使用して腫瘍細胞を培養し、3次元化を図る。この基質には2種が考えられ、1つ（タイプIデバイス）は中性化I型乾燥コラーゲンで、もう1つ（タイプIIデバイス）は組織吸収性ゼラチンである。

前者は荷電基質を加えることでチャージの変更が容易である。また細胞の接着性は良好で、親水性がある。問題は作製に時間や労力がかかり、品質の不均一性があり、高価で使用時にアプリケーターが必要である事である。

後者は他の組織への汎用性が高く、調整が容易で安価、細胞の増殖性が良好である事が特徴として挙げられる。しかし含気性が高く、接着効率が低いことが問題である。

局所への超音波照射は薬剤の浸透促進等に期待されるが、それだけでも殺細胞効果を発揮できると期待される。そこで実際に腫瘍細胞に細胞障害を与えることができるか、照射時間の影響とバブルの併用効果に配慮して検証する。殺細胞効果に関しては、細胞膜障害性をクロミウム酸放出アッセイで測定する。

C. 研究結果

3次元脳腫瘍モデルのタイプIデバイスを使用した場合、培養1日目ではマトリクスに接着している細胞はまだ少ないが、5日目にはマトリクスをアンカーにして細胞同士の重層が見られるまで増殖する。電子顕微鏡上（図1）脳腫瘍細胞はマトリクスを利用して増殖しているが、実際の腫瘍組

織でしか見られない細胞間の接着様式で増殖することが確認された。図2のように、脳腫瘍細胞が細胞外基質を産生・利用し、マトリクスや細胞同士接着を行っているが、ミクログリア等、死細胞を貪食・清掃する細胞系が含まれていないので、アポトーシスで死んだ細胞は接着を失って離れていく。

タイプIIデバイスでは、マトリクスがコラーゲンのものより堅いため、細胞は間隙に入り込むように侵入、増殖する（図3）。細胞のviabilityはタイプIより一般に良好で、腫瘍細胞表面に無数のmicrovilliが認められ、活発に活動していると考えられた（図4）。

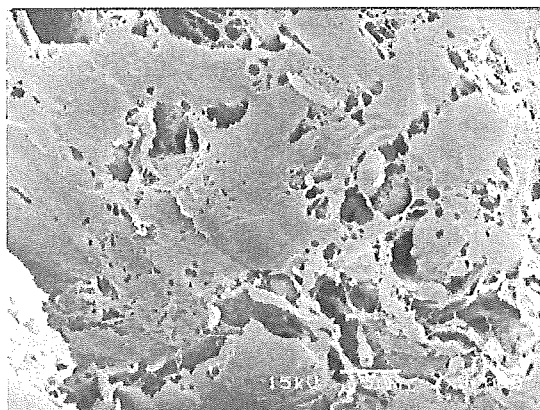


図1 タイプIデバイスでの形態学的所見

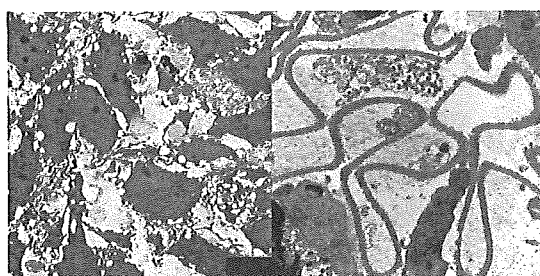


図2 透過型電子顕微鏡による所見