

研究報告書

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18年度 総括研究報告書

主任研究者 野村 和弘

平成19(2007)年 4月

Vol.1

研究報告書目次

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及び評価に関する研究	19
小林 寿光	
2. Precision-guided surgery (PGS:精密誘導手術)を誘導する技術の開発	24
伊関 洋	
3. 陽子線治療における新技術の開発研究	30
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	32
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の開発	34
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	37
五十嵐 美德	
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	40
藤元 博行	
8. 胃がんの進行度に適した手術療法の開発	43
笹子 三津留	
9. 進行大腸がんの治癒率改善を目指した外科治療の研究	46
森谷 亘皓	
10. 進行難治がんに関する閉鎖循環を用いた治療法の開発	52
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	55
公文 裕巳	
12. 科学的根拠に基づくがんの免疫療法の開発	57
中面 哲也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	60
IV. 研究成果の刊行物・別刷	65

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 東京労災病院 病院長

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。放射線領域では、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の開発と臨床導入、さらに、3次元体表座標を基準にした高精度放射線治療位置決め装置を開発した。内科領域においては、閉鎖循環下骨盤内抗がん剤陰圧灌流療法(NIPP)を確立、臨床応用にて確実な成果を上げた。最難治がんとしてされる膵がんに対しても、局所還流療法実施の方策を、動物実験段階まで発展させた。同種血液/免疫細胞療法に関する抗腫瘍機構の解明、強力な免疫担当細胞の誘導法開発等の研究をさらに進展させた。特に、NKT細胞療法では、臨床応用段階まで到達した。また、遺伝子治療の前臨床試験をさらに推進した。外科領域においては、微細内視鏡の有効性検証のための脳腫瘍実験モデルを作成し、各種局所治療の実験を行った。一方、これと平行して、専門外科医の洗練された手術手技を用いた場合、安全性を確保しつつ、機能温存、手術治癒率の限界を何処まで拡大できるかに挑戦した。この成果は、IT技術を用いた最新の治療技術への開発に寄与した。

分担研究者		五十嵐美徳 ^{*2}	国立がんセンター研究所 薬効試験部主任研究官
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	藤元博行	国立がんセンター中央病院 第二外来部 医長
伊関 洋	東京女子医科大学 先端生命医学研究所 助教授	笹子三津留	国立がんセンター中央病院 副院長
荻野 尚	国立がんセンター東病院 臨床開発センター 粒子船医学開発部長	森谷亘皓	国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 部長
近藤達也	国立国際医療センター 病院長	村田 智	日本医科大学医学部 講師
田野崎隆二	国立がんセンター中央病院 臨床開発室長	公文裕巳	岡山大学大学院 教授
若杉 尋 ^{*1}	国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部長	中面哲也	国立がんセンター東病院 臨床開発センター 室長

*1:平成18年4月1日～平成18年4月30日

*2:平成18年5月1日～平成19年3月31日

A. 研究目的

がん＝死のイメージは払拭されつつあるが、それでも年間 30 万人以上が死亡している。この実態を見る時、がん治癒率向上のための革新的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。そこで、治癒率の低い難治がんを最短期間で攻略するために、放射線治療領域、内科領域、外科領域における従来の治療法で解決できない部分に、新規軸を導入し、これらを集学的に用いることによって飛躍的な効果を得ることを目的とした。それぞれの分野に於ける研究目的は以下の通りである。

放射線領域においては、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の開発とその臨床導入、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。

内科領域においては、従来の抗がん剤全身投与による治療の限界を打破すべく、過去の局所還流療法の難点を解決し、閉鎖循環下骨盤内抗がん剤陰圧灌流療法 (NIPP) の確立と、臨床応用の推進を図る。さらに、最難治がんとされる膵がんに対しても、IVR の効果的利用による局所還流療法を開発する。

また、同種血液/免疫細胞療法に関する抗腫瘍機構の解明、NKT 細胞を含めた移植細胞ソースに応じた有効な誘導法の開発の推進とその臨床応用への可能性の展開を図る。

遺伝子治療は、前立腺がんの前臨床試験を推進し、一歩臨床応用に近づける。

外科領域においては、従来の外科手術における限界に挑み飛躍的な治癒率向上を目指すための、新技術の導入を進める。そのため、

高度に発展した IT 技術を活用し、難易度の高い医療手技の平準化を図り、且つ、医療手技の精度、効果、安全性を向上させて侵襲の低減に寄与する。一方、これと平行して、専門外科医の洗練された手術手技を用いた場合、安全性を確保しつつ、機能温存、手術治癒率の限界を実証していく。この成果は、IT 技術を用いた最新の治療技術への開発に寄与する筈である。

B. 研究方法

1 放射線治療領域における革新的技術の推進

1) 原子核破砕反応を利用した患者体内中ビームモニタリングシステム (BOLPs) の開発

治療中の患者を陽子線照射後に診断用 PET-CT 室へ移動して、PET-CT 装置により照射部位ごとに生成されたポジトロン放出核を検出し画像化 (ビームオフライン PET 画像) を行った。これにより、人体構成要素に応じた activity の違いを検証した。また、治療室に簡易型 PET カメラを設置し、ウサギを用いて陽子線照射を行い、飛程の違いなど治療計画との一致性の検証を行った。その成果を基に実際の治療装置に設置する実機の製作を行った。

2) 通常の放射線治療の位置決め装置にレーザーを応用した 3 次元体表座標取得装置の開発

本システムは体表のレーザーสキャンを行い体表面座標を計測する体表面計測装置と、基準体表面座標とレーザー스キャンで計測取得される体表面座標のずれを計算表示する位置決め支援装置からなる。今年度は本システムを用いてファントム実験およびボランティアによる実験を行うこと、およびシ

システムの精度の検証を行う。更に、インフォームドコンセントを書式で得た患者に臨床試用し、本システムが放射線治療時の体位再現精度の向上に寄与することを実証することとした。

2 内科領域における革新的治療技術の開発

1) 難治性がんに対する抗がん剤灌流療法の基礎研究と開発に関する調査研究

閉鎖循環下骨盤内抗がん剤陰圧灌流療法 (NIPP)

(1) 臨床試験：一時的塞栓物質である Degradable Starch Microsphere (DSM) を用いて両側下臀動脈を塞栓して CDDP の投与量を 200mg/m² から 3 例毎に 10mg/m² を増加していく stepwise fashion 法を用いて NIPP を施行し坐骨神経障害の有無を評価した。続いて 240mg/m² の濃度にて発現する坐骨神経痛に対する対策を動物実験にて検討した。

(2) 動物実験：ブタを用いて上記の坐骨神経痛解除法の研究及び新たに骨盤内悪性腫瘍、肝および脾悪性腫瘍に対する閉鎖循環下抗がん剤灌流療法の基礎的研究を行った。

2) NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

15種類の培養液並びに18種類の培養バッグ素材から、NKT細胞培養に最適なものを選択した。がん患者の末梢血単核球を用いて、NKT細胞の増殖率低下のメカニズムについて解析した。NKT細胞の増殖効率を規定する因子の同定のために各種純系マウス脾細胞を α -GalCer と IL-2 の存在下で培養し、NKT細胞の産生する IL-4 および IFN- γ の産生量との関連について解析した。

3) 肝がんに対するワクチン療法の開発

(1) ペプチドワクチンのプロトコールの検

討

最善のプロトコール作成のため、マウスを用いて、臨床試験で用いる 2 種類の GPC3 ペプチドと混ぜる至適アジュバントの検討を行なった。また、ペプチドの投与量、投与回数についてマウスを用いて検討した。さらに、有効なペプチド特異的 CTL の検出法を検討した。

(2) GPC3 ペプチドの第三者機関での毒性試験

GPC3 ペプチドのマウスを用いた単回皮下投与毒性試験を実施(日本生物科学センター岐阜研究所に依頼)して安全性を検証した。

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

(1) 臨床研究導入のための基礎実験

岡山大学で開発した orthotopic mouse model による前立腺癌遺伝子治療評価システムを用いて平成 17 年度より継続して実施した。

(2) 機能ドメインの解析

種々のサイズに断片化した遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを作成し前立腺癌細胞に導入し、そのアポトーシス誘導能を比較検討した。

(3) REIC/Dkk3 ノックアウトマウスの作成を行った。

3 外科領域における革新的医療技術の開発導入

1) 電子工学的技術を応用した治療技術の開発及び評価に関する研究

(1) 脳腫瘍モデルの構築

治療効果の確認に必要な 3 次元脳腫瘍モデルの構築は、コラーゲンやゼラチンを基質として、脳腫瘍細胞 (ヒト T98G グリオーマ細胞と KNS42 細胞、U118MG 細胞) を培養して

行った。

(2) 局所治療技術の開発

治療用超音波照射の効果修飾のためにガラクトース・パルミチン酸混合物注射液を併用して、RT2 脳腫瘍細胞の皮下移植モデルと右大脳尾状核移植モデルを用いて検討した。

その他の局所治療薬として、ドキシソルビン含有シートを作製し、その特性、効果等を確認した。

2) 高度 IT 技術を用いた悪性脳腫瘍に対する手術成績（手術室内 MRI 装置と各種ナビゲーションシステムの統合による成果）

術中 MR 画像と運動神経束などの機能領域を拡散強調画像（DWI）ナビゲーションで可視化し、神経線維を同定し温存しながら近傍の悪性腫瘍組織を可能な限り摘出する。また、境界不鮮明な腫瘍を特異的に可視化する蛍光同定法（化学的ナビゲーション）によって腫瘍と正常組織を明確に区別し、残存腫瘍を最大限摘出する。診断情報・ナビゲーションシステムの機能を最大化する機器配置・情報統合・提示の最適化技術について研究した。

（倫理面への配慮）

本研究を遂行するに当たって、全ての臨床研究はヘルシンキ宣言並びに米国ベルモントレポート等国際的倫理原則、臨床研究に関する倫理指針に沿って研究計画書を作成し、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

本研究に用いる臨床検体、あるいは、健康人ボランティアによる検体については、その採取に当たって、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によって、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た。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た。採取された検体は、個人情報に充分配慮して取り扱われている。

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た。

C. 研究結果

1 放射線治療領域における革新的技術の推進

1) 原子核破砕反応を利用した患者体内中子モニタリングシステム（BOLPs）の開発

患者を用いたビームオフライン PET による研究で、人体構成要素により生成される核種が異なることが判った。例えば骨では K-39 が多く生成される。また、半減期の短い O-15 が最も多く生成されるが、オフライン PET では照射後約 10 分から撮像する為にこの核種はほとんど反映されることがわかった。ビームオンライン PET を用いたウサギの実験においては治療計画が的確に再現されることを実証した。これらの成果の上に、2007 年 1 月にビームオンライン PET 実機を回転ガントリー照射室に組み込んだ。

2) 通常放射線治療装置に対する 3 次元位置決め装置を開発

平成 17 年度の段階では、体表面計測開始からずれ表示まで約 2.5 秒を要したが、システムのハードおよびソフトの改善により約 1

秒に短縮可能であった。具体的にはレーザー出力の増加、通信速度の改善などを行った。更に、CT画像から体表面座標を抽出し、それをレーザーで計測取得された体表面座標とマッチングさせ、体表面と体内解剖を融合させるソフトを開発し、位置決め支援装置に導入した。また、体表面計測装置の重量を6kgから5kgに低減させることにも成功した。更に校正用ファントムを開発した。そのファントムを治療系のアイソセンターに合致させて設置し、レーザーで計測を行うことで自動的にアイソセンターおよびアイソセンターを含む水平面と鉛直面が計算され体表面座標表示の基準となることを実証した。直方体ファントムと人体ファントムを用いた精度検証では、体表面計測装置の設置位置により精度は異なるものの2mm以下の精度で表面座標の誤差を定量的に表示可能であることがわかった。現在ボランティアによる精度検証を行っている。また臨床試用に向けてシステム取り扱い習熟の段階である。また、胸壁腹壁の呼吸運動をリアルタイムで表示するモードも現在開発中でまもなく完成する。

2 内科領域における革新的治療技術の開発

1) 難治性がんに対する抗がん剤灌流療法の基礎研究と開発に関する調査研究

(1) 閉鎖循環下骨盤内抗がん剤陰圧灌流療法 (NIPP)

両側下腎動脈をマイクロバルーンで閉塞するNIPP法でも骨盤外へのCDDP漏出は増加しないことを確認した。臨床試験の結果では、NIPPをCDDP200mg/m²より開始し現在220mg/m²まではGrade II以上の坐骨神経障害は認めない。しかし、240mg/m²に達し、坐骨

神経痛の発現を認め、その解決策を探るため動物実験を行った。

(2) 動物実験

①坐骨神経痛対策においては、両側下腎動脈閉塞下にて、NIPPを実施することによって、神経痛を制御できることが判った。また、がんに対するNIPPの可能性を把握するため、門脈内2ルート法肝灌流療法をブタ3匹に対し実験を行った。結果は当療法中での血圧降下は軽度で循環動態の安定を維持でき灌流システムも機能した。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・消化管には有意な障害は認めなかった。

②膵がんに対する抗がん剤灌流療法システム開発

膵を栄養する動脈の一本化にブタ動物実験で成功した。次に、膵抗がん剤灌流療法システムをブタで施行し、膵灌流療法システムは十分に機能し循環動態も安定していた。また、膵および肝の障害の有無を病理学的に評価した結果、肝・腎・消化管には有意な障害は認めなかった。

2) NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

(1) 臨床応用可能な培養液・培養バッグの開発

α -GalCer+IL-2を用いた培養に最適な培養液並びに培養バッグを開発した。

(2) がん患者におけるNKT細胞の増殖効率低下のメカニズムの解析

がん患者の末梢血中のNKT細胞の体外での増殖効率の低下の原因として、CD14陽性細胞でのCD1d分子の発現低下およびNKT細胞自身の増殖能の低下が原因と考えられた。

(3) 純系マウス系を用いたNKT細胞の増殖効

率を規定する因子の同定

マウス系統間でNKT細胞の増殖効率に大きな差が存在した。NKT細胞の増殖効率は培養上清中のIL-4の産生量と相関し、IL-4の添加により増殖効率が改善することが明らかとなった。さらに、培養初期において、IL-4はNKT細胞の増殖を促進し、IFN- γ は逆に抑制し、両者のバランスによってNKT細胞の増殖効率が規定されることが明らかとなった。

3) 前立腺がんの新規遺伝子を用いた治療開発

(1) 臨床研究導入のための基礎実験

局所におけるアポトーシス誘導に基づく増殖抑制効果、浸潤能抑制に基づくリンパ節転移抑制効果ならびに予後延長効果を確認した。

(2) 機能ドメインの解析

1-39のアミノ酸部分において有意なアポトーシス誘導作用が存在することを突き止めた。

(3) REIC/Dkk3 ノックアウトマウスの作成

ES細胞のセレクションが終了し、offspringマウスの飼育を開始しその発現形を確認中である。

3 外科領域における革新的治療技術の開発

1) 電子工学的技術を応用した治療技術の開発及び評価に関する研究

各種脳腫瘍細胞は、それぞれが特徴的な所見を呈して3次元化が可能であった。これまでに治療実験が可能と考えられる3次元腫瘍モデルの作製ができた。

局所治療法の一つとして、本研究に応用しようとしている、超音波による殺腫瘍細胞効果移植腫瘍(皮下)で実験すると、ガラクトース・パルミチン酸混合液併用でラット6

匹中2匹で腫瘍が完全に消失し、治療後6ヶ月を経過した後も再発がないことが確認された。頭蓋内接種モデルの実験でも対照群は15日以内に死亡したが、超音波照射群では生存日数が延長し、レボピスト併用群ですらに有意な生存の延長が認められた。

ドキシソルビシン含有シートのドキシソルビシン放出量を測定したが、通常よりドキシソルビシンが3倍多く含まれているシートでは、放出は急激にピークに達して徐放性が保たれないことが判明した。また皮下に埋め込まれたシートは、80日程度で殆ど分解されることが確認された。皮下に移植されたRT2脳腫瘍細胞に対して、組織学的にシートが接している部分で腫瘍組織が壊死に陥っていることが確認された。

2) 高度IT技術を用いた悪性脳腫瘍に対する手術成績(手術室内MRI装置と各種ナビゲーションシステムの統合による成果)

昨年度のベースシステムを改良し術中に錐体路を含む神経線維束の解像度を向上させ、術中拡散強調画像(DWI)により錐体路の術中シフト量を定量的に解析可能になった。DWIに描出された神経線維束は錐体路であることを深部直接電気刺激により確認した。臨床応用を行いながらプロトコル・機器の改良と、DWIナビゲーションの信頼性評価を行った。分光計測による高感度・高分解能腫瘍蛍光同定装置を用い、迅速診断との比較を通じた5ALA蛍光診断の信頼性評価を行い、MRI・5ALA蛍光スペクトル統合ナビゲーションシステムの改良・発展と、5ALAによる腫瘍同定の信頼性評価を行った。統合・表示技術の研究開発を継続し、術前・術中デジタル情報に基づく手術戦略パス支援システムについての研究開発を行った。三次元CADデータ

を基にした小型ナビゲーションカメラの最適配置のシミュレーションによる、死角領域の低減法について研究開発を行った。

D. 考察

1 放射線治療領域における革新的技術の推進

1) 原子核破砕反応を利用した患者体内中ビームモニタリングシステム (BOLPs) の開発

現在の放射線治療装置は、それと連携するコンピュータシステムと画像撮影装置を用いて病巣を限定し、照射部位をシミュレーションして確定する仕組みである。しかし、実のところ、コンピュータシステムを信じて行っているだけで治療している照射部位、深度をリアルタイムで確認して施行しているわけではない。最近普及されてきている陽子線治療も然りである。そこで、放射線治療室内で患者のどこに陽子線が照射されているかを確認し、リアルタイムで最適な照射を可能とするシステムの構築を行った。このシステムによって、初めて、患者へ高品質で、高精度の治療を目的とした陽子線治療を実現できる。ビームオンラインPETシステムはその基礎要素となる。この最終目標はDose volume adapted proton therapy (DAPT) であるが、その流れとしては、治療室内で患者が寝台に寝た状態のままで、コーンビームCTによる3次元の患者位置決めを行い、そのCT画像を利用して治療計画装置による高速かつ高精度の線量分布計算・最適照射条件の決定、Spot scanning照射法やMulti patch照射法などによる最適照射の実施が可能となる。本装置の使用においては、先ず処方予定の線量の僅かな投与線量を用いてビームオンラインPETシステムによる線量ならびに位置ナビ

ゲーション機能の検証を行い、的確に腫瘍への照射が可能になっていることを確認、その後処方線量を投与する陽子線照射を実施するシステム構築である。

一方、通常の放射線治療装置は、既に全国に広く配置されている。この場合においても、画像にてリアルタイムで照射範囲を決定することは難しいが、むしろ照射の位置決め装置の精度向上を目的として、レーザーを応用した3次元体表座標取得装置の開発を行った。

同様の装置は、英国で開発されたVisionRTがあるが、CCDカメラによる3次元立体視を利用したもので、処理時間が長く、かつ、急激な体位の変化に対応することができない。当システムはレーザースキャンを用いることにより処理時間を短縮化することができ、計測開始からずれ表示まで約1秒程度に抑えることができた。このシステムにより従来は経験に頼っていた患者体位の再現を定量的に行うことが可能となり、放射線治療の高精度化に有用である。

2 内科領域における革新的治療技術の開発

1) 難治性がんに対する抗がん剤灌流療法の基礎研究と開発に関する調査研究

(1) 閉鎖循環下骨盤内抗がん剤陰圧灌流療法 (NIPP)

今年度の研究では、 $240\text{mg}/\text{m}^2$ 濃度にて発現する坐骨神経痛を如何に制御するかである。なぜなら、腺がんを治癒目標とするには、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ を達成する必要があると考えられるからである。そのため、マイクロバルーンによる両側下腎動脈閉塞下NIPPの臨床応用について検討した。この結果、初期目標の濃度の抗がん剤を安全に投与可能であるとい

う結論に達した。さらに基礎研究、臨床研究を進めている。肝がんに対する NIPP の開発は、当初計画の肝灌流療法で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血圧降下が生じることが問題であった。その解決のために、門脈内 2 ルート法によって上腸間膜静脈からの求肝性の血液を十分な流量で全身循環へと戻す方策を創案し、循環動態の安定を維持できた。次に臨床で最も困難とされる膵がんの局所還流法による治療システムの構築について研究した。動物実験の結果、膵は多数の栄養動脈を有する臓器であるが背側膵動脈を基本とした栄養動脈の一本化が可能であった。また静脈系も下大静脈に流入するのではなく門脈に流入するため循環動態の安定を維持できることが実証された。このことは、臨床研究へ発展させるための大きな成果である。

2) NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

効率良く且つ臨床使用可能な培養液並びに培養バッグの開発は、現状に合わせた NKT 細胞療法の臨床応用に直結し、現存する治療抵抗性のがん患者さんに対して新たな免疫療法を提供できることにつながることを期待される。

一方、NKT 細胞増殖効率に個人差があり、かつ担癌患者では増殖効率が低い例が多いことは、本治療の臨床応用において大きな足かせとなる。この点、今回の研究にて、NKT 細胞の体外増殖が、CD14 陽性細胞上の CD1d の発現低下並びに培養液中の IFN- γ により抑制され、IL-4 により促進されることが明らかとなったことは、問題点を克服する上で重要である。これらの結果は、今後より効率の

よい NKT 細胞療法の開発につながると考えられる。

3) 肝がんに対するワクチン療法の開発

既に本研究以前に同定した GPC3 と HSP105 はがん特異的抗原で、これらを標的とする免疫療法を開発すれば、有害事象のないがんの予防・治療が可能になってくる。

GPC3 については、現在実施中である進行肝細胞がん患者を対象とした GPC3 ペプチドワクチンの臨床第 I 相試験により、安全性と免疫学的有効性を確認した後に、本臨床試験により決定した投与量で第 II 相臨床試験を行なう予定である。第 II 相では、再発率が高い肝細胞がんの根治的治療後の再発予防効果を評価する臨床試験と、肝炎・肝硬変患者の肝細胞がん発症予防効果をみる臨床試験を計画している。

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

REIC/Dkk-3 は、岡山大学で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 REIC/Dkk-3 を新規の癌抑制遺伝子として提唱した。この遺伝子は、局所におけるアポトーシス誘導に基づく増殖抑制効果、浸潤能抑制に基づくリンパ節転移抑制効果ならびに予後延長効果を確認した。

当該実験の成果は臨床研究導入を可能ならしめる科学的根拠としてもっとも有力なものであり、今後安全性にかかわる試験、GMP grade のベクター作製のためのステップを経て臨床研究の実施申請を行う予定である。

3 外科領域における革新的医療技術の開発導入

1) 電子工学的技術を応用した治療技術の開発及び評価に関する研究

微細内視鏡による治療は局所に対する治療法であるために、十分な3次元的な大きさの腫瘍モデルが必要である。そこで、3次元脳腫瘍培養モデルを作成したが、実験には、更なる大型化が必要と考えられた。現在のところ当治療モデルにて目的を達成するには難点が見られ、治療実験の概念を変更する必要に迫られている。

治療用超音波は、ガラクトース・パルミチン酸混合液の併用で効果が増強される。正常細胞への影響が問題であるが、微細内視鏡でガラクトース・パルミチン酸混合液を局所投与して選択することで、超音波の照射部位の選択と併せてより選択的な治療が可能と考えられる。

ドキシソルビシン含有シートは、微細内視鏡によって局所に留置することで、単なる薬剤の局所投与より効果の高い治療が可能であると共に、分解されることで回収を要さないなど、今後が期待される治療法であると考えられる。

2) 高度 IT 技術を用いた悪性脳腫瘍に対する手術成績(手術室内 MRI 装置と各種ナビゲーションシステムの統合による成果)

脳腫瘍摘出術において運動神経線維の意図しない損傷を防ぐために、錐体路を可視化する術中拡散強調画像を使用するナビゲーション技術や残存腫瘍を可視化する蛍光診断法を最適化することで、摘出率の最大化と合併症の最小化を実現したと考えられる。術直後(2・3日後)の手術による神経学的な結果は、初期(2000年から)205例で、後期(2003年から)では48%と悪化したが、3ヵ月後の悪化の割合は初期の13%と後期の11.4%で特に変わらなかった。この結果は、合併症を回避しながら、摘出率向上(初期の9

1%から後期の95%、平均93%)に貢献したと考えられる。結果として、全摘出率も46%と向上した。機能領域の残存腫瘍についても、初期の3.8mlから後期の0.23mlと有意に激減した。蛍光診断法の最適化が残存腫瘍の初期量1.6mlから、後期の0.025mlに有に減少させ、結果として平均摘出量の向上にも貢献したと考えられる。

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の成果によって、国民の要望に応えるがん征圧の革新的治療へ一歩近づけたと考えられる。

E. 結論

1 放射線治療領域における革新的技術の推進

1) 原子核破砕反応を利用した患者体内中ビームモニタリングシステム(BOLPs)の開発

陽子線のビームライン上に設置した高位置分解能を持つPET装置(beam on-line PET system(BOLPs))ならびに画像表示装置を開発した。測定されるポジトロン放出核の生成位置・量を患者体内で実際に陽子線が照射された位置・線量を数値化しリアルタイムで画像表示することで陽子線が腫瘍に的確に照射されているかを確認しながら治療を実施することができる。

2) 通常の放射線治療の位置決め装置にレーザーを応用した3次元体表座標取得装置の開発

今年度は、開発途中の本システムの改善を行い、CTとのマッチング融合機能などの組み込み、更に校正用ファントムの作成と自動校正機能を開発した。ファントム実験では、設置場所に依存するものの2mm以下の精度で体表面のずれを定量的に表示可能であるこ

とが示された。現在ボランティアによる実験が進行中であり、更に患者試用も予定されている。当システムは体表面のずれを迅速に表示可能であるため、十分臨床試用に耐えられると思われる。また、無被曝であることからその応用範囲はひろく、患者体位の高精度での再現に有用であるとともに、放射線照射中の患者の動きの定量的モニタリングにも、更に呼吸同期照射のための呼吸運動採取にも用いられる。今後、臨床試用によりその有用性を更に明らかにする必要がある。

2 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陰圧灌流療法 (NIPP)

(1) 坐骨神経痛回避のため、両側下腎動脈の対処について2通りの方法を用いて研究を行いその解決策を得た。今後は腺がん治療目標である 300 mg/m²を達成するため臨床試験を続けていくと同時に無作為比較試験を進めるために準備を行う。

(2) ブタ動物実験の結果から臍灌流療法は臨床応用可能であり、臍がんに対する革新的で有力な治療法と成りえると考えられた。当治療法は世界初の臍灌流療法であり、成功すれば世界に与えるインパクトは非常に大きなものとなる。今後は臨床試験に向けて倫理委員会の承認を得るために実験データをまとめ、必要に応じて追加実験を行う。

2) NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

NKT 細胞療法に最適な、培養液、培養バッグが開発できた。

がん患者における NKT 細胞の増殖の低下の要因として、CD14 陽性細胞における CD1d の発現の低下と NKT 細胞自身の増殖能の低下が

考えられた。

マウスを用いた解析により、NKT 細胞の増殖効率は IL-4 の産生量に相関傾向が見られ、IL-4 の添加により改善された。詳細な解析により、NKT 細胞の増殖効率は IFN- γ /IL-4 の産生比率と NKT 細胞の増殖率が逆相関することが明らかとなった。

IL-4 の添加および CD1d を強発現した人工的な抗原提示細胞を用いることにより増殖効率が向上し、細胞療法に必要な細胞数を確保でき、より強力かつ効率のよい臨床応用が可能になることが期待される。

3) 肝がんに対するワクチン療法の開発

細胞がんの特異的に高発現する新規癌胎児性抗原である Glypican-3 (GPC3) を標的とするペプチドワクチンの臨床試験を実施するにあたって、第三者機関である日本生物科学センター岐阜研究所に依頼した GPC3 ペプチドのマウスを用いた単回皮下投与毒性試験によりペプチドの安全性を証明し、マウスを使った前臨床試験により、至適アジュバントと投与量、投与回数検討を行ってプロトコルを作成した。進行がん患者を対象とする第 I 相試験を計画し、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得て、平成 19 年 2 月から臨床試験を開始した。

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

新規の癌抑制遺伝子である RE1C/Dkk-3 を治療遺伝子として前立腺癌を標的とする遺伝子治療の開発基礎研究を実施し、RE1C/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療の臨床応用可能性を明らかにした。最終年度として臨床研究導入までの基礎的研究を遂行するという主目的はほぼ達成されたと考える。

3 外科領域における革新的医療技術の開発導入

1) 電子工学的技術を応用した治療技術の開発及び評価に関する研究

3次元脳腫瘍モデルはほぼ実験に応用できるレベルまでの開発ができた。これを基に、微細内視鏡での治療形態の1つとしての、腫瘍親和性光感受性物質の局所投与による治療実験の開始が可能となった。また3次元の概念を変更することで、更に大型のモデルと同等の実験が可能であると考えられる。

治療用超音波と超音波増感剤の併用による治療は、一定の抗腫瘍効果があることが示された。現状において正常細胞への影響等の問題はあがるが、微細内視鏡により超音波増感剤を局所投与した後に、選択的に超音波照射を行うことで、正常組織への影響を抑えた超選択的な治療が可能であると考えられる。

薬剤含有シートは、徐放性の点で通常の薬剤の全身投与は勿論、局所投与よりも有効であると考えられる。現在まだ開発が始まったばかりではあるが、特に限局した小型の腫瘍に有効な治療として期待される。

2) 高度 IT 技術を用いた悪性脳腫瘍に対する手術成績（手術室内 MRI 装置と各種ナビゲーションシステムの統合による成果）

拡散強調画像・腫瘍蛍光同定法といった新しいナビゲーション技術の要素技術開発と統合により、術中にリアルタイムで正確な情報を探査・取得し、脳腫瘍の最大摘出と合併症の最小化を実現する精密治療技術の開発を行った。悪性脳腫瘍の過不足の無い正確な摘出と確実な病変治療を実現した。術中 MR 画像と運動神経束などの機能領域を拡散強調画像 (DWI) ナビゲーションで可視化し、神経線維を同定し温存しながら近傍の悪性腫

瘍組織を可能な限り摘出すると同時に、境界不鮮明な腫瘍を特異的に可視化する蛍光同定法によって腫瘍と正常組織を明確に区別し、残存腫瘍を最大限摘出し得た。三次元 CAD データを基にした小型ナビゲーションカメラの最適配置のシミュレーションによる、死角領域の低減など診断情報・ナビゲーションシステムの機能を最大化する機器配置・情報統合・提示の最適化技術研究と術前・術中報に基づく術中支援戦略デスクの構築を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishio T, Ogino T, Nomura K, et al. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system. Med Phys 33:4190-4197, 2006.
- 2) Murata S, Nomura K, et al. Changes in Pelvic and Systemic Platinum Concentrations during Negative-Balance Isolated Pelvic Perfusion: Correlation between platinum concentration and method of administration in a pig model. J Cancer Res Clin Oncol Jan 24; 2007 [Epub ahead of print].
- 3) Murata S, Nomura K, et al. Innovative therapeutic development of isolated liver perfusion: Applicability to the treatment of hepatic malignancy. J Nippon Med Sch. Feb;73 (1):48-50, 2006.

- 4) 野村和弘：がん治療の進歩～過去・現在・未来～ in がんについての市民公開講演会 診療と新薬 医事出版社 第43巻第11号 1127-1145, 2006
- 5) Manome Y, Kobayashi, T, et al. Local delivery of doxorubicin for malignant glioma by a biodegradable PLGA polymer sheet. *Anticancer Res.*, 26: 3317-3326, 2006.
- 6) Fujita Y, Iseki H, et al. Three-way Bipolar Forceps: a Novel Bipolar Coagulator System for Nerve Stimulation and Detection of Nerve Potentials, *Neurologia medico-chirurgica*, 46(4):169-175, 2006
- 7) 村垣善浩、伊関洋、他. 情報誘導によるグリオーマ手術、脳神経外科ジャーナル、15(5):384-395、2006
- 8) 伊関洋、他. 先端工学外科における医工連携・インテリジェント手術室、臨床看護、32(8):1113-1119、2006
- 9) 村垣善浩、伊関洋、他. MRIガイド下治療の最新動向 ここまで来たオープンMRIを用いた精密誘導手術とインテリジェントオペ室、*INNERVISION*, 21(9):55-58、2006
- 10) 伊関洋、他. グリオーマ-最新の治療- 術中モニタリング、脳と神経、58(12):1043-1050、2006
- 11) Muragaki Y, Iseki H, et al. Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery, *Medical Technologies in Neurosurgery*, Nimsky, Ch.; Fahlbusch, R. (Eds.), Springer, p67-75, 2006
- 12) Kohno R, Ogino T, et al. Experimental evaluation of a MOSFET dosimeter for proton dose measurements. *Phys Med Biol* 51:6077-6086, 2006.
- 13) Nihei K, Ogino T, et al. High-dose proton beam therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:107-111, 2006.
- 14) Nishio T, Ogino T, et al. Development of simple control system for uniform proton dose distribution in a dual-ring double scattering method. *Phys Med Biol* 51:1249-1260, 2006.
- 15) Hara R, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 106:1347-52, 2006.
- 16) Kim SW, Tanosaki R, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 108: 382-389, 2006.
- 17) Morita Y, Tanosaki R, et al. Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Cancer* 119:1360-1367, 2006.
- 18) Takeshita F, Ikarashi Y, et al. Streptozocin-induced partial beta cell depletion in nude mice without hyperglycaemia induces pancreatic morphogenesis in transplanted embryonic stem cells. *Diabetologia*

- 2006; 49: 2948-2958.
- 19) Kuwatani M, Ikarashi Y, et al. Modulation of acute graft-versus-host disease and chimerism after adoptive transfer of in vitro-expanded invariant V \cdot 14 natural killer T cells. *Immunol Lett.* 2006; 106: 82-90.
- 20) Imataki O, Ikarashi Y, et al. Efficient ex vivo expansion of V \cdot 24⁺ NKT cells derived from G-CSF-mobilized blood cells. *J Immunother.* 2006; 29: 320-327.
- 21) Ohashi M, Ikarashi Y. Allogeneic major histocompatibility complex gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:2208-2215.
- 22) 藤元博行: 非神経温存前立腺広汎切除術における排尿機能. *Urology View* 5(2): 51-57, 2007.
- 24) 藤元博行: 外科治療. 前立腺癌診療ガイドライン 2006年版, 75-120, 金原出版, 東京, 2006.
- 25) 赤倉功一郎, 藤元博行, 他: 局所進行前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術+内分泌療法と放射線外部照射+内分泌療法とを比較する無作為化比較試験の長期成績. *泌尿器外科* 19(8): 967-969, 2006.
- 26) 藤元博行: 7-泌尿器科手術と解剖 骨盤内手術(前立腺全摘除術, 膀胱全摘除術) 膀胱全摘除術 [女性]. *新泌尿器科手術のための解剖学*, 156-163, メジカルビュー社, 東京, 2006.
- 26) Etoh T, Sasako M, et al. Extranodal metastasis is an indicator of poor prognosis in patients with gastric carcinoma. *British Journal of Surgery*, 93: 369-373, 2006.
- 27) Yoshikawa T, Sasako M, et al. for the Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Stage migration caused by D2 dissection with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial. *British Journal of Surgery*, 93: 1526-1529, 2006.
- 28) Sakamoto Y, Sasako M, et al. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 1-6, 2007.
- 29) Moriya Y. Treatment Strategy for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36(3): 127-131, 2006
- 30) amamoto S, Moriya Y, et al. Reduction of prolonged postoperative hospital stay after laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. *Surg Endosc* 20:1467-1472, 2006
- 31) Fujita S, Moriya Y, et al. Allelic status of chromosomes 17, 18q, 22p, 3p and their clinical usefulness in colorectal cancer. *Anticancer Research* 26: 2833-2840, 2006
- 32) Uehara K, Moriya Y, et al. Surgical outcomes of laparoscopic vs. Open surgery for rectal carcinoma- A

- matched case-control study. Hepato-Gastroenterology 53:531-535, 2006
- 33) Saito N, Moriya Y, et al. Intersphincteric Resection in Patients with Very Low Rectal Cancer. - A Review of the Japanese Experience -, Dis Colon Rectum 49 Suppl 1:S13-22, 2006
- 34) Moriya Y. Function-preserving surgery for rectal cancer. Int J Clin Oncol 11: 339-343, 2006
- 35) Yamamoto S, Moriya Y, et al. The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 49 Suppl 1:S30-6, 2006
- 36) Ishiguro S, Moriya Y, et al. A Case of resected huge ileocolonic mesenteric liposarcoma which responded to pre-operative chemotherapy using doxorubicin, cisplatin and ifosfamide. Jpn J Clin Oncol 36(11)735-738, 2006
- 37) Ishiguro S, Moriya Y, et al. Second Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastasis: Analysis of Preoperative Prognostic Factors. Ann Surg Oncol 13:1579-1587, 2006
- 38) 上原圭介, 森谷亘皓, 他. 仙骨合併骨盤内臓全摘術 - 直腸癌局所再発に対する拡大手術-, 消化器外科 29: 69-76, 2006
- 39) 上原圭介, 森谷亘皓, 他. インフォームドコンセントのための図説シリーズ (改訂版) - 大腸がん術後のフォローアップの方法 - 医薬ジャーナル社, p. 90-92, 2006
- 40) 上原圭介, 森谷亘皓, 他. 直腸癌 神経部分温存術, 外科 68(1) : 63-67 2006
- 41) 上原圭介, 森谷亘皓, 他. 腹会陰式直腸切断術, 手術, 60(6): 839-844, 2006
- 42) 太田裕之, 森谷亘皓, 他. 潰瘍性大腸炎および同時性直腸癌・前立腺癌に対し一期的に根治切除術を施行した1例, 手術 60(7) : 1105-1107, 2006
- 43) 盛口佳宏, 森谷亘皓, 他. Linear stapler による functional end-to-end anastomosis 後に吻合部再発をきたした結腸癌の2例, 臨床外科 61(9) : 1283-1286, 2006
- 44) 山口高史, 森谷亘皓, 他. 結腸・直腸の手術 左半結腸切除術, 臨床外科 61(11) : 155-162, 2006
- 45) Komada H, Murata S, et al. Hemodynamic Changes in the Liver under Balloon Occlusion of a Portal Vein Branch: Evaluation with single level dynamic computed tomography during hepatic Arteriography. Clinical Radiology 2007 (in press).
- 46) Murata S, Tajima H, et al. Management of the pancreaticoduodenal artery aneurysms: Results of superselective transcatheter embolization. AJR Am J Roentgenol. Sep; 187(3): 290-298, 2006.
- 47) Wang J, Murata S, et al. Liver microcirculation after hepatic artery embolization with degradable starch microspheres: in vivo. World J Gastroenterol. Jul 14; 12(26): 4214-4218, 2006.

- 48) Tajima H, Murata S, et al. Pulmonary artery perforation repair during thrombectomy using microcoil embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Jan-Feb;29(1):155-6, 2006.
- 49) Tanimoto R, Kumon H, et al. REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer. *Int J Mol Med.* 19(3):363-8, 2007.
- 50) Abarzua F, Kumon H, et al. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med* in press
- 51) Edamura K, Kumon H, et al. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model. *Cancer Gene Therapy* in submission.
- 52) Muchemwa F. C., Nakatsura T, et al. Heat shock protein 105 is overexpressed in squamous cell carcinoma and extramammary Paget disease but not in basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 155:582-585, 2006.
- 53) Komori H, Nakatsura T, et al. Identification of HLA-A2- or HLA-A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 12:2689-2697, 2006.
- 54) Hosaka S, Nakatsura T, et al. Synthetic small interfering RNA targeting heat shock protein 105 induces apoptosis of various cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci.* 97: 623-632, 2006.
- 55) Yokomine K, Nakatsura T, et al. Immunization with heat shock protein 105-pulsed dendritic cells leads to tumor rejection in mice. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 343:269-278, 2006.
- 56) Motomura Y, Nakatsura T, et al. Embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing glypican-3, a recently identified oncofetal antigen, induce protective immunity against highly metastatic mouse melanoma, B16-F10. *Cancer Res.* 66:2414-2422, 2006.
- 57) 小森宏之、中面哲也、他. 新規がん胎児性抗原 Glypican-3 を標的とした肝細胞がんの免疫療法 分子細胞治療 先端医学社 6(2):57-61、2007
- 58) 小森宏之、中面哲也、他. 癌胎児性抗原 Glypican-3 を標的とした癌ワクチン療法 *Biotherapy 癌と化学療法社* 21(1):62-68、2007
- 59) 小森宏之、中面哲也、他. Glypican-3(GPC3)を標的とした免疫療法の有用性の検討 *癌と化学療法 癌と化学療法社* 33(12):1742-1744、2006
- 60) 影下登志郎、中面哲也、他. 悪性黒色腫の新しい血清マーカーGlypican-3 と SPARC *臨床皮膚科 医学書院* 60(5)増刊号:169-172、2006
2. 学会発表
- 1) 田野崎隆二、他. 難治性悪性リンパ腫に対する「自己+血縁骨髄非破壊的移植

- (RIST、ミニ移植)」療法の第 I 相試験。
第 28 回日本造血細胞移植学会、東京、
2006 年
- 2) Tanosaki R, et al. A retrospective single institute analysis of 127 lymphoma patients who underwent allogeneic stem cell transplantation: impact on peripheral T-cell lymphoma (PTCL) including ATLL. 48th ASH meeting, USA, 2006.
 - 3) 五十嵐美德、他. α -galactosylceramide を用いて体外で増殖・活性化させたNKT細胞のおよびNK細胞におけるNK細胞活性化レセプターNKG2Dの発現修飾 第65回日本癌学会学術総会 (横浜)
 - 4) 今滝修、五十嵐美德、他. 坦がん患者末梢血由来V \cdot 24陽性NKT細胞の増殖効率 第65回日本癌学会学術総会 (横浜)
 - 5) 松井祐樹、五十嵐美德、他. TaxolおよびVindesin耐性H69細胞株に対する分裂阻害剤Pironetinの抗がん活性。第65回日本癌学会学術総会 (横浜)
 - 6) 吉田光二、五十嵐美德、他. PKC \cdot IIを発現させたHLE細胞におけるグニディマクリンのp21発現誘導を介したCdc2の活性化と発現の抑制によるG2期停止。第65回日本癌学会学術総会 (横浜)
 - 7) 藤元博行: 広汎前立腺全摘。第2回徳島前立腺癌フォーラム, 2006.
 - 8) 藤元博行: 局所進行前立腺癌の治療(病期C前立腺癌の治療選択)。(卒後・生涯教育プログラム)。第94回日本泌尿器科学会総会, 2006.
 - 9) 藤元博行: 広汎前立腺全摘。2006九州前立腺癌講演会, 2006.
 - 10) 藤元博行: いわゆる high risk 群に対する広汎前立腺全摘除術の治療成績と再発危険群に対する術後補助療法の検討。日本放射線腫瘍学会 小線源治療部会第8回研究会, 2006.
 - 11) 藤元博行: 広汎前立腺全摘除術。奈良泌尿器科手術手技研究会, 2006.
 - 12) 藤元博行: 前立腺全摘における確実な切除と吻合。第40回泌尿器科手術手技関東地区研究会, 2007.
 - 13) Sasako M. Extent of Lymphadenectomy in Gastric Cancer: Have we Finally Come to a Consensus? 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) / Multidisciplinary Approaches to the Prevention, Diagnosis, and Therapy of GI Cancers, Orlando, U. S. A, 2007. 1.
 - 14) Yoshikawa T, Sasako M, et al. The Gastric Cancer Surgical Study Group of JCOG, Tokyo, Japan: A phase II study of preoperative chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by gastrectomy with D3 dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: Final results of JCOG0001. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) / Multidisciplinary Approaches to the Prevention, Diagnosis, and Therapy of GI Cancers, Orlando, U.S.A, 2007. 1.
 - 15) 森谷亘皓: 《講演》-きってなおす大腸がん治療-「大腸がんになったらどうする!」, おおいた市民公開講座, 大分10.6, 2006.
 - 16) Moriya Y. Surgical treatment of hereditary familial syndromes,

- Congress SICO. Italy(Turin) 11.17, 2006.
- 17) Moriya Y. Surgical approach to locally advanced and recurrent rectal cancer. International symposium on Sphincter Surgery for Rectal Cancer. Italy(Milano) 11.18-21, 2006.
- 18) Moriya Y. Lateral node dissection and autonomic nerve preservation. Plenary Session: Neo-adjuvant chemo-radiotherapy versus radical surgery alone for rectal cancer. Video session: Lateral pelvic lymph node dissection. Video session: Total pelvic exenteration with sacrectomy (TPES). The Asean Society of Colorectal Surgeons(ASCS), Philippine(Manira) 12.3-6, 2006.
- 19) 森谷亘皓, 《講演》がん治療における外科の役割, 第21がんについて市民公開講演会, 東京 12. 9, 2006.
- 20) 森谷亘皓, 《講演》手術療法(含む疫学), 「医学・医療の今 -がんに挑む- 大腸がん」, 第3回日本医学会公開フォーラム, 東京 12.16, 2006.
- 21) 村田智: 難治性がんに対する IVR、灌流療法の概念とその応用(ランチョンセミナー): 第42回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2006.10(福岡)
- 22) 村田智: 難治性がんに対する IVR: 灌流療法を中心に(招待講演): 第15回郡山 IVR 研究会. 2006.10(福島)
- 23) 村田智: 難治性がんに対する IVR(招待講演): 第14回鹿児島 IVR 研究会. 2006.7(鹿児島)
- 24) Murata S: Management of unresectable hepatocellular carcinoma with marked arterio-portal shunts. Effectiveness of transcatheter arterial chemoembolization under balloon occlusion of the corresponding Portal vein: European Congress of Radiology. 2007.3(Vienna, Austria)
- 25) K Edamura. Adenoviral vector-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth, invasion and metastasis in a orthotopic prostate cancer model. 第58回日本泌尿器科学会西日本総会、2006.
- 26) 生田義明、中面哲也、他. 癌抗原 SPARC を用いた癌免疫療法モデルの確立 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌) 2006年7月13日、14日
- 27) 黒沼俊光、中面哲也、他. 肝細胞がんに対する Glypican-3 由来ペプチドワクチンを用いた臨床試験のプロトコール作成のために行った基礎研究-その1 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌) 2006年7月13日、14日
- 28) 本村裕、中面哲也、他. 肝細胞がんに対する Glypican-3 由来ペプチドワクチンを用いた臨床試験のプロトコール作成のために行った基礎研究-その2 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌) 2006年7月13日、14日
- 29) 中面哲也、他. ペプチド特異的 CTL の検出におけるペンタマーの有用性及び Cr を用いない顕微蛍光法による細胞傷害試験の有用性の検討 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌) 2006年7月13日、14日

- | | |
|--|---|
| <p>30) 保坂征司、<u>中面哲也</u>、他、多様な癌に高発現する HSP105 を標的にした siRNA による癌細胞アポトーシスの誘導 第 26 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (横浜) 2006 年 9 月 27 日</p> | <p>中)
マルチパッチ照射用陽子線治療装置 (出願中)
高位置分解能ビームオンライン PET 装置による腫瘍位置及び照射位置確認システム (出願中)</p> |
| <p>31) <u>中面哲也</u>、癌特異抗原の癌の診断と治療への応用を目指した基礎研究 第 65 回日本癌学会学術総会 (横浜) 日本癌学会奨励賞受賞講演 2006 年 9 月 28~30 日</p> | <p>村田他
(外米特許出願)
1) Vascular Occlusion Catheter --- Murata Advanced Catheter (米国特許出願: 2006. 12) (日本国特許出願)
1) 「バルーンカテーテル」特願 2006-357556 (特許出願予定)
1) 脾の抗がん剤灌流療法システム
2) 肝の門脈内 2 ルート法による抗がん剤灌流療法システム</p> |
| <p>32) 生田義明、<u>中面哲也</u>、他、癌特異的に高発現する SPARC を標的としたマウス癌免疫療法モデルの構築 第 65 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2006 年 9 月 28~30 日</p> | <p>公文他
「REIC/Dkk-3 遺伝子の部分断片及び該断片を含むがん治療薬」
特願 2006-289040</p> |
| <p>33) 本村 裕、<u>中面哲也</u>、肝細胞がんに対する Glypican-3 由来ペプチドワクチンを用いた臨床試験のプロトコール作成のためのマウスでの前臨床試験 第 65 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2006 年 9 月 28~30 日</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> |
| <p>34) 下村真菜美、<u>中面哲也</u>、他、Glypican-3 由来がん拒絶抗原ペプチド特異的 CTL の検出におけるペンタマー及び顕微蛍光法による細胞傷害試験の有用性 第 65 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2006 年 9 月 28~30 日</p> | <p>3. その他
なし</p> |

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

荻野他

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
照射室内ビームオンライン PET カメラ位置可動機構を備えた陽子線治療支援装置 (出願