

総合研究報告書

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16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 野村 和弘

平成19（2007）年 4月

Vol.1

## 総合研究報告書目次

### 目 次

I. 総合研究報告 がん治療のための革新的新技術の開発研究 野村 和弘	-----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	31
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	41

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）

総合研究報告書

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、3年間にて第1期の目標を殆ど達成できた。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を開発し臨床導入までに達した。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についても、臨床研究を開始した。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(N1PP)を確立、臨床応用にて確実な成果を上げ、最難治がんとされる膵がんに対して、局所還流療法システムの方策を創出し、動物実験に発展させた。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の開発等の研究をさらに推進し、特に、NKT細胞療法では、臨床応用段階に到達した。遺伝子治療は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

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 粒子船医学開発  
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  
臨床開発室長  
若杉 尋<sup>41</sup> 国立がんセンター研究所

分子腫瘍学部長

五十嵐美德<sup>42</sup> 国立がんセンター研究所 薬効  
試験部主任研究官  
藤元博行 国立がんセンター中央病院  
第二外来部 医長  
笹子三津留 国立がんセンター中央病院  
副院長  
森谷亘皓 国立がんセンター中央病院  
特殊病棟部 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  
中面哲也<sup>43</sup> 国立がんセンター東病院  
臨床開発センター 室長

\*1:平成 16 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

\*3:平成 18 年 4 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、外科領域において従来の治療法で解決できない部分にそれぞれ新規軸を導入し、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)を確立、臨床応用を推進する。さらに、最難治がんとして認めら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、

臨床応用を図る。

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、新技術の導入を図る。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

ポリエチレン(CH<sub>2</sub>)及び水(H<sub>2</sub>O)をターゲットにした場合での生成β<sup>+</sup>崩壊核分布の測定、ならびに陽子線治療後の患者体内中でのβ<sup>+</sup>崩壊核分布の基礎測定を行い、生成核種の量と分布、反応断面積(反応が起きる確率)を推定した。動物ならびにファントムを用い、治療計画との一致性の検証を行った。空間位置分解能が良い(2mm以内を目標)照射室内の陽子線照射ライン上に設置可能なオンライン型PET装置の設計製作を行った。最終的には陽子線回転ガントリー照射室にビームオンライン型のPETカメラの設置を行うこととした。

###### 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

レーザースキャンを用いる体表面計測装

置を開発し、更に体表座標の基準座標（例えば、治療計画時の体表座標）とのずれを計算表示する位置決め支援装置を開発した。各装置にどのような役割を果たさせるかを明確にし、短時間でずれを表示するシステムとする。更に CT 画像から抽出した体表座標とのマッチングソフトウェアの開発も行い、呼吸同期照射用の呼吸運動採取モードも開発している。また開発したシステムの精度検証を行い、臨床試験を行う。

## 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)

①動物実験：ブタを用いて骨盤内悪性腫瘍、肝および膵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臨床試験：腺がん治癒目標である 300 mg/m<sup>2</sup>を達成するため難治性骨盤内悪性腫瘍症例に対し閉鎖循環下骨盤内灌流療法 (NIPP) の Phase I study を施行した。CDDP の投与量を 150mg/m<sup>2</sup> から 3 例毎に 10 mg/m<sup>2</sup> を増加していく stepwise fashion 法を用いて NIPP 治療の最大投与量を求めたが、240mg/m<sup>2</sup>にて坐骨神経痛を認め、動物実験にてその解決策を探った。

#### 2) NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

ヒト末梢血単核球細胞およびマウス脾細胞を  $\alpha$ -GalCer および IL-2 存在下で培養し、培養後の NKT 細胞の増殖効率を算定した。特に、臨床に用いることを考慮して、牛胎児血清を含まない培地や組成の異なる培地を用いてヒト NKT 細胞の増殖効率の比較検討ある

いはがん患者における増殖効率の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について各種の純系マウスを用いて同定した。マウスを用いて NKT 細胞の生体内での抗腫瘍活性について肺転移モデルを用いて解析した。

さらに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。

### 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の開発

固形腫瘍のモデルとして、同種造血幹細胞移植の有用性を、悪性リンパ腫 127 例（ミニ移植 95 例）を対象に後方視的に解析した。また、治療抵抗性リンパ腫に対し、「自家移植+ミニ移植」の第 I 相試験を実施。免疫学的効果については、細胞傷害性 T 細胞について解析した。

#### 4) 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 GPC 3 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) GPC 3 ペプチドの第三者機関での毒性試験

GPC 3 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。

### 5) 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有効性の解析を行った。

#### (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

治療技術開発に必要な脳腫瘍モデルを作製する。また動物脳での限界に対しては、3次元脳腫瘍モデルをコラーゲンとゼラチンを基質として、各種脳腫瘍細胞を培養して作製する。

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、脳腫瘍細胞、移植脳腫瘍に対する効果を検討する。

局所治療として、ドキシソルビシン含有シートを作製して、その特性、効果等を確認する。

#### 2) 高度 IT 技術を用いた各種ナビゲーションシステムを設置した手術環境の成果

術中 MRI による解剖学的画像情報や術中拡散強調画像を統合表示し、術者に正確に機能領域・正常組織・腫瘍領域を提示光学式ナビゲーションシステムの開発、化学的ナビゲーションの発光強度・探査システムの開発改良、術中画像統合・表示および術中情報支援戦略デスクに関する研究開発を行い、これらの統合表示技術を元に精密誘導手術を誘導し支援する多次元リアルタイムナビゲーション

と術中情報支援戦略デスクの開発に応用する。

(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い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た。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った。

#### 1) 全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は、その採取前にそれぞれ説明を行い、本人の十分な理解と同意のもとで採取を行った。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他。採取後の同意撤回も可能であることも対象者に充分説明した。採取された検体は、個人情報に充分配慮して取り扱われた。当該施設の動物実験取り扱い指針・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ビームモニタリングシステム(BOLPs)の開発

患者への陽子線照射後、体内で生成される $\beta^+$ 崩壊核が $^{15}O$ 、 $^{13}N$ 、 $^{11}C$ 及び骨からは $^{39}K$ が主成分であることがわかった。また、生成核種としては $^{15}O$ が最も多いが半減期が約2分

であり、ビームオフラインPET測定開始までの時間（照射後約10分から測定開始）の問題で、測定開始時では生成量の5%弱しか残っていない。動物ならびにファントムによる実験で、治療計画との一致性を確認した。従来のPET装置が持つ空間位置分解能（FWHM=4mm以上）では不十分である。そこで検出結晶としてBGOを利用し、そのサイズは2mm×2mm×20mmで、1個の光電子増倍管に100個の結晶がマウントされた物が24ブロック、120.8mm×186.8mmの平面上に配置されたものを開発した。この装置の持つ位置分解能は1.6-2.1mmFWHMであり、高い分解能を有している。また、同時計数率は数kcpsまで不感時間が発生しない。得られるイメージ画像は計数率が20kcpsまでなら十分画像分解能は保持出来ることを検証した。これらの性能を有するPETカメラを2007年1月に国立がんセンター東病院の陽子線回転ガントリー装置に装着した。またPET画像表示装置も開発した。

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

体表面計測装置としてはレーザースキャニング方式を採用することとした。位置決め支援装置での体表ずれは、ずれ絶対値の偏移をカラーモードで表示するとともに、ずれベクトルを計算し表示することとした。平成17年度初頭には基本的な要素技術の組み合わせは完成したが、計測開始からずれ表示までに2.5秒を要し、実用には問題があった。平成18年度にはハード及びソフトウェアの大幅な改善を行い、計測開始からずれ表示まで1秒程度まで短縮化することに成功した。更に、治療計画時のCTから体表座標を抽出し、

それをレーザースキャンで取得された体表座標とマッチングを行い、体表と体内解剖の融合をするソフトを位置決め支援装置に組み込んだ。また、校正用ファントムの開発を行い、体表面の基準座標を簡便に得られるようにした。ファントム実験では、体表面の2mm以下のずれを定量的に表示可能であることが示された。

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

(1) 閉鎖循環下骨盤内抗がん剤陰圧灌流療法(NIPP)

① 動物実験:

ア) NIPPは骨盤内吸引速度を注入速度より速くすることで全身系への抗がん剤漏出量は減少( $p<0.01$ )した。抗がん剤投与方法は投与回数が少ないほど骨盤内抗がん剤濃度は優位に高いが骨盤外への抗がん剤漏出量も多くなることが判明した。

イ) 肝灌流療法システムにおいて、数十頭におよぶブタ動物実験の結果、門脈内2ルート法を開発した。当療法では循環動態は安定し、また肝・腎・消化管の障害の有無を病理学的に評価した結果、有意な障害は見られなかった。

ウ) 臍を栄養する動脈の一本化に成功し、臍抗がん剤灌流療法システムをブタで施行した。臍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、臍および肝の障害の有無を病理学的に評価した結果、有意な障害は認めなかった。

②臨床試験:NIPPをCDDP150mg/m<sup>2</sup>より開始し現在240mg/m<sup>2</sup>までは、腎機能障害、聴器障害は認めなかったが、240mg/m<sup>2</sup>投与でGrade II

の坐骨神経障害が3例続いた。膵がんの治癒を目標に考えた場合、300 mg/m<sup>2</sup>の薬物濃度を必要とすると考えられ、神経痛解除の方策を考えた。現在までの動物実験の結果は、両下腎動脈を閉塞することによって目的を達成できるとの実証をした。さらに臨床に応用するために安全性を検討している。

## 2) NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

ヒト末梢血単核球細胞を $\alpha$ -GalCer と IL-2 の存在下で培養した場合には、牛胎児血清の非存在下では増殖しないが5 - 10%の自己血漿あるいは血清の存在で増殖した。培地の組成の違いによりNKT細胞増殖効率が異なった。

NKT細胞培養に最適且つ臨床使用可能な培養液並びに培養バッグを開発した。ヒトNKT細胞の増殖効率はCD14陽性細胞の比率に依存し増加した。さらにCD1d分子の発現が重要であった。がん患者においてはCD14陽性細胞のCD1dの発現が低下およびNKT細胞自身の増殖能の低下が認められた。マウスを用いた解析からIL-4はNKT細胞の増殖を促進し、IFN- $\gamma$ は逆に抑制し、両者のバランスによってNKT細胞の増殖率が規定されることが明らかとなった。さらに、体外で増殖したNKT細胞は移植後にNKT細胞の特徴であるサイトカイン産生能を維持し、NKT細胞の移植によってB16F10メラノーマの肺転移を抑制した。

## 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の開発

難治性悪性リンパ腫に対する通常と同種移植は非再発死亡率が高く、ミニ移植は安全性が高かった。濾胞性リンパ腫は、形質転化しても、高い有効性が得られた。末梢型T細胞リンパ腫は治療抵抗例でもミニ移植で病勢がコントロールされた例が多く、再発後も

移植片対リンパ腫(GVL)効果が観察された。次に、「自家移植+ミニ移植」第I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日以内で施行できた。生着は速やかで、治療関連死亡はなくその安全性が示唆された。また、成人T細胞白血病リンパ腫を対象に構造蛋白Taxに対する特異的細胞傷害性T細胞をHLAテトラマー法により経時的に測定し、必ずしも臨床効果とは相関しない症例が散見され、更なる検討が必要であることが判明した。

## 4) 肝がんに対するワクチン療法の開発

マウス動物実験でのエビデンスに基づいて臨床試験のプロトコールを作成した。

至適アジュバントの検討の結果、ペプチド単独では無効で、不完全フロイントアジュバント(IFA)と混合すると有効になる事を証明し、臨床試験ではペプチドとIFAの混合物を投与する事にした。ペプチドの投与量、投与回数については、CTLの誘導能がペプチド投与量に依存し、1回の免疫では無効で2-4回の免疫が有効であることを示した。したがって第I相臨床試験では、投与回数を3回、投与量を0.3, 1.0, 3.0 mgの3段階にし、安全性を確認しながら容量を増やしていく設定とし、免疫学的モニタリングによって次相の至適投与量、投与回数を決める方針にした。

また、有効なペプチド特異的CTLの検出法を検討し、ELISPOT、ペンタマー、顕微蛍光法による細胞傷害性試験の有用性を確認した。

## 5) 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) 前立腺癌におけるREIC/Dkk-3遺伝子の発現解析

細胞株臨床検体における発現低下・消失を



確認。

(2) 遺伝子導入による治療効果発現に関する研究

①ヒト前立腺癌細胞におけるアポトーシス誘導およびその腫瘍選択性を確認した。

②ヌードマウス皮下腫瘍モデルにてアポトーシス誘導による抗腫瘍効果を確認した。

③マウス前立腺同所移植モデルを用いた pre-clinical study

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実施した。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。

3 外科領域における革新的医療技術の開発導入

各種ラットに各種脳腫瘍細胞を生着させることができた。3次元脳腫瘍モデルは、各種脳腫瘍細胞がそれぞれ特徴的な所見を呈して3次元化された。

超音波による殺腫瘍細胞効果は、脳腫瘍培養液に治療用超音波を照射して検討したが、超音波単独でも効果があったが、ガラクトース・パルミチンサン混合液併用で増強された。

超音波による移植腫瘍（皮下）に対する効果は、レボピスト併用を行いラット6匹中2匹で腫瘍が消失し、治療後6ヶ月を経過しても再発がなかった。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さ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徐放性を保つには、適切な含有濃度があることが示された。皮下のシートは80日程度で分解される

ことが確認された。また皮下に移植された RT2 脳腫瘍細胞では、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 技術を用いた各種ナビゲーションシステムを設置した手術環境の成果

2000年3月13日から2007年2月13日までに、インテリジェント手術室で480症例の脳神経外科手術を施行した(悪性脳腫瘍、347症例施行)。現在までに解析できた96症例の悪性脳腫瘍(glioma):2000-2001 serial 46症例(control group)2003-2004 serial 50症例(study group)を対象とし以下の結果を得た。平均摘出率は、初期の91%('00-'01)から95%('03-'04)にまで向上し、この期間の平均摘出率は93%(Total)となった。また、全摘出が可能となった割合は、初期の39%から46%(44/96)にまで、向上させることができた(全日本脳腫瘍統計では8%)。更に、全日本脳腫瘍統計での悪性脳腫瘍の全摘出率の5年生存率の生存直線とGIII+IVをあわせた本研究での生存曲線が近似していることを示すことができた(5年生存率42%)。

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

治療室内で患者のどこに陽子線が本当は照射されているかを確認するシステムとリアルタイムで最適な照射法に適応出来る照射システムの構築があって、患者へ高品質で高精度の陽子線治療を実現できるようになる。ビームオンラインPETシステムはその基礎要素となると思われる。また最終的には

Dose volume adapted proton therapy (DAPT) を目指しているが、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、コンビーム CT による 3 次元の患者位置決め及びその 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、処方予定の線量の僅かな投与線量でのビームオンライン PET システムによる線量ならびに位置ナビゲーションの確定、的確に腫瘍への照射が可能な状態になっていることを確認後、処方線量を投与する陽子線照射を実施することを計画している。

## 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

放射線治療において体位再現のために体表面座標を利用する試みは、近年の画像処理技術により少しずつ報告されるようになってきている。英国で開発されている VisionRT は、我々のシステムと同様なコンセプトをもつものであるが、CCD カメラによる 3 次元立体視を利用したものであり、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ようである。当システムはレーザー स्क्यान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。またこのシステムは放射線を用いないために無用の被曝を避けられ、連続的に患者の動きをモニターすることにも使用可能であるなど応用範囲は広い。放射線治療では体位の再

現は最低の必要条件ではあるが、しかし、深部臓器の腫瘍では正確な体位再現だけでは腫瘍位置の再現が困難な場合も考えられる。どのような腫瘍の場合正確な体位再現以外の処置が必要かは、問うシステムを臨床試用しつつ検討されなければならない。

## 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)

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抗がん剤投与方法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を実現させている。

坐骨神経痛に対しては、ブタを用いた動物実験で、両下腎動脈の 1 時的閉塞により解消できるデータを得られ、臨床に向けて安全性を確保すべく研究を推進して行く予定である。

②外科的開腹術を用いた肝灌流療法は世界中で注目を浴びているが、全身状態の良好な患者にのみ許される一度きりの治療法である。我々の開発した肝灌流療法は低侵襲的で理論上複数回施行可能である。さらに安全性を迫及し臨床応用に向けた研究を進めていくが臨床試験が行われ安全性が確認出来れば日本発の世界に向けた低侵襲的肝灌流療法となると考えられる。

③ 脾は多数の栄養動脈を有するが還流静脈は下大静脈ではなく門脈に流入するため循環動態の安定を維持して脾灌流療法が実現可能であることを実証した。研究結果から脾

灌流療法は膵がんに対する有力な治療法と成りえると考えられる。

## 2) NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

NKT 細胞を利用した新しい細胞免疫療法の臨床応用するにあたり、治療に有効なエフェクター細胞を得るためには、体外で効率的に活性化した NKT 細胞の増殖培養法の最適化する必要がある。第一に動物由来成分の非存在下で NKT 細胞の増殖培養に成功し、さらに培地組成、培養バッグの素材を選択することにより増殖効率の改善する余地があることを明らかとした。NKT 細胞の増殖効率には大きな個人差があることから、増殖効率を規定する因子として IL-4 が促進的に作用し、IFN- $\gamma$  が抑制的に作用することから、個人差の原因として、これらのサイトカイン産生のバランスが影響していると考えられる。また、がん患者における CD14 陽性細胞の CD1d の発現の低下が増殖効率の低下の原因であることから、CD1d を強発現した人工的抗原提示細胞等を用いることや IL-4 によって増殖効率の改善が可能と考えられる。

さらに、生体内において、NKT 細胞の抗腫瘍活性が認められることは、NKT 細胞による細胞免疫療法の有効性が期待される。

## 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の開発

悪性リンパ腫に対しては、他人(ドナー)の細胞を用いる同種造血幹細胞移植は、移植関連死亡が極めて高いためにこれまで治療法として確立されていない。けれども、自家移植に比較して再発率が低いことから、ドナー由来の細胞が腫瘍細胞を非自己と認識して攻撃する移植片対腫瘍(GVL)効果が存在することが示唆されていた。本研究により、弱毒

の移植前処置(ミニ移植)を用いることにより安全に同種移植が施行でき、多くの症例で GVL 効果が認められることが明らかになった。GVL 効果の作用機序に関しては腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞が重要であると推測されているが、解析条件の整った成人 T 細胞白血病リンパ腫においては証明できず、更なる検討が必要である。

## 4) 肝がんに対するワクチン療法の開発

既に同定されている 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・治療法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。

また HSP105 については、大腸腫瘍の自然発生モデルである APC-Min $^{+/-}$ マウスを用いて、HSP105 を標的とした免疫療法による治療法の安全性と有効性を検証し、有効な予防・治療法を開発して臨床応用を目指している。

## 5) 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) 新規遺伝子治療臨床研究の導入

3年間の研究期間におい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。

### (2) REIC/Dkk 3 の機能解析

効果発現の科学的根拠としての機能解析

についても種々の分子の関与が明らかになった。

### (3) 他の癌腫への適応について

前立腺癌以外の癌種である悪性中皮腫、乳癌、肝細胞癌、精巣腫瘍、腎細胞癌などの難治性固形癌に対する効果も確認されつつあり、今回実施した研究手法を発展的に応用しその臨床応用可能性をさらに検証する。

## 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

微細内視鏡による局所治療の開発のためには、動物実験で利用できる移植腫瘍が小さいため、十分な大きさの3次元的な腫瘍モデルが必要である。今回の3次元脳腫瘍モデルは治療効果の確認が可能なサイズとなったが、更なる大型化が必要と考えられる。これに関しては培養液の問題などあり、治療実験の概念を変更することで対応する予定である。

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治療部位を選択することで、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。

ドキシソルピシン含有シートは、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 技術を用いた各種ナビゲーションシステムを設置した手術環境の成果

放射線治療において体位再現のために体表面座標を利用する試みは、近年の画像処理技術により少しずつ報告されるようになってきている。英国で開発されている VisionRT は、我々のシステムと同様なコンセプトをもつものであるが、CCD カメラによる3次元立体視を利用したものであり、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ようである。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。またこのシステムは放射線を用いないために無用の被曝を避けられ、連続的に患者の動きをモニターすることにも使用可能であるなど応用範囲は広い。放射線治療では体位の再現は最低の必要条件ではあるが、しかし、深部臓器の腫瘍では正確な体位再現だけでは腫瘍位置の再現が困難な場合も考えられる。どのような腫瘍の場合正確な体位再現以外の処置が必要かは、問うシステムを臨床試用しつつ検討されなければならない。

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として、初期目標をほぼ達成し、国民の要望に応えるべく、がん征圧の治療のための開発プロジェクトとして、力強く推進されている。

## 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一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腫瘍に的確に照射されているかを確認しながら陽子線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

被曝で患者体表座標を計測し、その基準座標よりのずれを定量的に表示するシステムの開発を行った。短時間で高精度でのずれの定量的評価が可能であり、通常の放射線治療はもとより、高精度放射線治療にも応用可能な技術である。今後更に、計測開始から表示までの時間短縮化を図るとともに、ずれの表示方法の改善も必要と思われる。また、すべての腫瘍の放射線治療において体位再現は絶対の必要条件ではあるが、一部の腫瘍では体位再現のみでは不足することが考えられる。それは今後の臨床試用により解決されなければならない。

## 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)

①NIPP の抗がん剤最大投与量は現在 CDDP 240 mg/m<sup>2</sup> である。今後は腺がん治療目標である 300 mg/m<sup>2</sup> を達成するため坐骨神経障害軽減のため 2 通りの方法を用いて臨床試験での安全性を確保し、無作為比較試験を進める

ための準備を行う。

②肝腫瘍に対する門脈内 2 ルート法による抗がん剤灌流療法は循環動態の安定化において非常に優れた方法である。この研究により肝灌流療法は実現可能であると考えられ、今後は当治療法を行うにあたり適応肝腫瘍を決定し臨床試験に向けて倫理委員会の承認を得る。

③ 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

動物血清を用いない NKT 細胞の増殖培養法を確立した。さらに、培地組成あるいは培養バッグの素材を選択し、現状において NKT 細胞療法に最適で且臨床使用可能な培養システムを確立した。NKT 細胞の増殖効率は個人差があることから、増殖効率を規定する因子を同定した。マウスを用いた解析から、IL-4 による増殖を促進し、IFN- $\gamma$  は逆に抑制し、両者のバランスによって NKT 細胞の増殖率が規定されることを明らかとした。さらに、がん患者における NKT 細胞の増殖効率の低下は CD14 陽性細胞の CD1d 分子の発現低下および NKT 細胞自身の増殖能の低下によることを明らかとした。これらの成果から、NKT 細胞の効率的な増殖培養の最適化が可能と考えられる。さらに、生体内においても NKT 細胞がメラノーマの転移抑制などの抗腫瘍活性を持つことが明らかとなった。

### 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の開発

悪性リンパ腫に関しては、同種造血細胞移植の臨床試験を更に推進し、その適応や治療戦略における位置付けを明確にする段階にある。特に、GVL 効果が期待される末梢型 T 細胞リンパ腫は欧米に少なくアジアに多いことから、本邦が主体となって研究を推進することが重要である。また、移植後免疫療法の新なる開発が重要である。これに関してはワクチン療法など様々な方法が開発されているものの、ヒトへの応用に至っているものはほとんどない。一方、他の悪性腫瘍の免疫療法については、悪性リンパ腫における方法論が利用できる。GVL 効果の作用機序に関して更に科学的に解明することが必要である。また、適切な免疫評価法や免疫修飾法の開発とともに、固形腫瘍を対象とした免疫療法の臨床試験を慎重に推進をするべきである。

### 4) 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

肝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、投与回数の検討を行ってプロトコールを作成した。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。

### 5) 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

3 年間の研究期間におい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。

今後は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

これまで治療機器に応用可能と考えられ、また実験的に応用できた要素技術は種々開発されているが、本邦で実際に標準化されている例は少ない。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、また隙間を埋める支援技術や機器装置を開発することで、新たな臨床適用が可能な治療技術の開発となるよう支援していくことを目的とした。具体的には開発中の微細内視鏡による低侵襲で正確な治療概念を、実際の医療技術としていくために必要な、脳腫瘍モデルの構築や、局所治療技術の開発を行った。

先ず、動物モデルとしては、各種ラットに各種脳腫瘍細胞を生着させることができた。また 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、更に大型の腫瘍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りますが、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 技術を用いた各種ナビゲーションシステムを設置した手術環境の成果

術中に手術を評価・支援するためには、どこを手術しているか、術野はどのような状態であるのかを知るナビゲーションシステムや、術中の判断をリアルタイムに支援するシステムが必須である。術中診断技術の発達により、診断即治療のリアルタイム性を追求する診断と治療の融合技術の発達と共に、術中にリアルタイムの治療決断をサポートするシステムの構築が重要である。本研究で開発したシステムは、術前情報を元に構築した精緻な手術計画のもと、決断のために必要な医療情報をリアルタイムに更新し、治療行為の結果を即座に術者にフィードバックし、手術計画(目標とする治療結果・効果)を術中にリアルタイムに更新することで、時事刻々の変化に対応した、最適な解決法を提示することを可能とした。すなわち、重要な機能領域を可視化することで手術侵襲の影響を極力排除し、腫瘍と正常組織を的確に区別することで必要最小限な侵襲で腫瘍の全摘出を目指す事ができた。

## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

【18年度】

- 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 $\alpha$ 14 natural killer T cells. *Immunol Lett.* 2006; 106: 82-90.
  - 20) Imataki O, Ikarashi Y, et al. Efficient ex vivo expansion of V $\alpha$ 24<sup>+</sup> 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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. 腹会陰式直腸切斷術, *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
- 【17年度】
- 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, 他: 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, 小林寿光他: 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. 日本臨牀, 64: 353-357, 2005
  - 10) 中村亮一、伊関洋他: 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, 200
  - 12) Nishio T, Ogino T, et al. Distribution of  $\beta^+$  decayed nuclei generated in the CH2 and H2O targets by the target nuclear fragment reaction using therapeutic MONO and SOBp proton beam. Med Phys 32: 1070-1082, 2005.
  - 13) Kawashima M, Ogino T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 23:1839-1846, 2005.
  - 14) Nihei K, Ogino T, et al. 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, 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.
  - 16) Hara R, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. Cancer 106: 1347-1352, 2006.
  - 17) Kurihara K, Tanosaki R. et al. Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells in vivo. Int. J. Cancer 114: 257-267, 2005.
  - 18) Kishi Y, 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, Tanosaki R, et al. 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, Tanosaki R, et al. for the ATL-RIST study group.: Allogeneic