

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン研究）  
総括研究報告書

蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発

主任研究者 松井 秀樹 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

抗EGFR抗体付加型バイオナノカプセル(BNC)に抗癌剤を封入することに成功した。抗癌剤を封入したBNCに抗腫瘍効果が在ることを明らかにした。D-isomer型p53のC末端ペプチドにポリアルギニンとHA2を付加したペプチドを開発し、同ペプチドが脳腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することを明らかにした。細胞膜透過性ボロン化合物の開発に成功した。

分担研究者

富澤一仁（岡山大院医歯薬学・准教授）  
二木史郎（京都大院薬学・教授）  
妹尾昌治（岡山大院自然科学・教授）  
伊達 勲（岡山大院医歯薬学・教授）  
上田政和（ビークル（株）・取締役）  
宮武伸一（大阪医大医学部・准教授）

A. 研究目的

「蛋白質セラピー法」と「徐放性バイオナノカプセル（BNC）」を組み合わせた悪性脳腫瘍治療法開発を行う。

B. 研究方法

抗EGFR抗体を付加したBNCにドキソルビシンを封入し、その抗腫瘍効果について検討した。p53 末端ペプチドにポリアルギニンならびにHA2を付加し、その株化腫瘍細胞の増殖抑制効果について検討した。（倫理面への配慮）  
動物実験は岡山大学動物実験委員会の許可を受けた後、指針に基づき実施した。

C. 研究結果

BNCにドキソルビシンを封入することに成功した。また同BNCは癌抑制効果をしていた。抗腫瘍効果があるペプチドの開発に成功した。細胞膜透過性ボロン化合物を開発した。

D. 考察

今年度研究計画していたことを予定どおり実施することができた。今年度から新たに研究開発を開始した膜透過性ボロン

化合物の開発も計画以上に進行した。来年度以降は、開発したBNC、ペプチドならびに膜透過性 BSH による中性子捕捉療法 of *in vivo* における抗腫瘍効果について検討する。

E. 結論

抗癌剤封入BNCは抗腫瘍作用があった。p53C末端ペプチドは強い抗腫瘍効果を有していた。細胞膜を透過するBSHが開発できた。

F. 健康危険情報

健康に害を及ぼすような事案は発生しなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsutsui et al. Development of bionanocapsules targeting brain tumors. *J Control Release* 122: 159 (2007)

2. Ogawa N et al. Novel protein transduction method by using 11R. An effective new drug delivery system for the treatment of cerebrovascular diseases *Stroke* 38: 1354 (2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところ無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン研究）  
分担研究報告書

蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発

分担研究者 富澤 一仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授

抗EGFR抗体付加型バイオナノカプセル（BNC）に抗癌剤のドキシソルピシンを封入することに成功した。ドキシソルピシンはBNC1 μgあたり0.48μg封入されることが明らかになった。さらに同抗癌剤封入BNCが脳腫瘍細胞に標的化することをin vitroで確認した。

分担研究者：

省略

A. 研究目的

脳腫瘍を標的化するバイオナノカプセルの開発、ならびに内因性ペプチド・蛋白分解酵素により分解されにくい細胞膜透過性抗腫瘍ペプチドの開発。

B. 研究方法

リポソーム内にまずドキシソルピシンを封入し、その後同リポソームとBNCをカラムクロマトグラフにより混合した。抗癌剤がBNCに封入されているか、分光光度計にて検討した。さらに抗癌剤封入BNCが脳腫瘍細胞に標的化するか、脳腫瘍細胞のGli36とラット正常グリア細胞への導入効率について生細胞イメージング法にて検討した（倫理面への配慮）  
該当事項無し。

C. 研究結果

抗EGFR抗体を付加したBNCに抗癌剤のドキシソルピシンをBNC1μgあたり0.48μg封入することに成功した。また抗癌剤封入BNCは脳腫瘍細胞には効率的に標的化するが、正常グリア細胞あるいは神経細胞には、ほとんど導入されなかった。

D. 考察

昨年度開発した抗EGFR抗体付加型BNCに抗癌剤を封入することに成功した。

さらに抗癌剤封入BNCが脳腫瘍細胞を標的化することも明らかにすることができ、計画どおり持続性脳腫瘍治療薬の開発ができることが期待できる。今後は動物実験で治療効果を確認したい。

E. 結論

抗EGFR抗体付加型バイオナノカプセル（BNC）に抗癌剤のドキシソルピシンを封入することに成功した。また同薬剤の脳腫瘍標的化にも成功した。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wu Y. et al. Truncations of amphiphysin I by calpain inhibit vesicle endocytosis during neural hyperexcitation. *EMBO J.* 26, 2981-2990, 2007.

2. Kitani K. et al. A Cdk5 inhibitor enhances induction of insulin secretion by exendin-4 both in vitro and in vivo. *J. Physiol. Sci.*, 57, 235-239, 2007.

3. Yamada H. et al. Amphiphysin I is important for actin polymerization during phagocytosis. *Mol. Cell Biol.*, 18, 4669-4680, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところ無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン研究）  
分担研究報告書

蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発

分担研究者 二木 史郎 京都大学大学院薬学研究科・教授

光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドにポリアルギニン（アルギニン数9～11個）ならびにFHVなどの膜透過性ペプチドを付加した膜透過性抗腫瘍性ペプチドにさらにインフルエンザウイルスが発現するヘマングルチニンサブユニットペプチド（HA2）を付加したペプチドの作製に成功した。

分担研究者：

省略

A. 研究目的

蛋白質セラピー法によるがん抑制蛋白質の癌細胞への特異的・効率的導入と抗ガン効果の飛躍的な向上を目指し、光学異性体型p53C末端ペプチドの開発を行う。

B. 研究方法

ヒトp53アミノ酸配列の361～381番目に相当するペプチドに膜透過性のポリアルギニンあるいはFHVペプチドを付加したD-isomerペプチドにインフルエンザウイルスのHA2ペプチドをジスルフィド結合により結合させた抗腫瘍性ペプチドの合成・精製を行った。

（倫理面への配慮）

該当事項無し。

C. 研究結果

光学異性体型p53C末端ペプチドにポリアルギニンあるいはFHVを付加したペプチドは、脳腫瘍細胞内には導入されるが、抗腫瘍効果を発揮しなかった。これは、同ペプチドが脳腫瘍細胞内でマクロピノソーム内に滞留することが原因であることが判明した。そこで、マクロピノソーム膜を選択的に破壊する作用のあるインフルエンザウイルスのHA2ペプチドをポリアルギニン付加光学異性体型p53C末端

ペプチドに付加した。

このペプチドは非常に超鎖のためペプチド結合で合成することは困難であった。そこで、ジスルフィド結合により2つのペプチドを結合させたペプチドの合成を行った。

D. 考察

膜透過性光学異性体型p53C末端ペプチドでは抗腫瘍細効果を発揮しないことが判明した。これは細胞内のマクロピノソームにトラッピングされることが考察された。

E. 結論

膜透過性D-isomer p53C末端ペプチドにHA2ペプチドを付加したペプチドの開発に成功した。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Futaki S & Asami K. Ligand-induced extramembrane conformation switch controlling alamethicin assembly and the channel current. *Chem Biodivers.* 4, 1313 (2007).

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところ無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン研究）  
分担研究報告書

蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発

分担研究者 妹尾 昌治 岡山大学大学院自然科学研究科・教授

ドキシソルビシンを封入した抗EGFR抗体付加BNCの脳腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果について実証した。同BNCは、脳腫瘍細胞株化細胞であるGli36細胞の増殖を濃度依存的に抑制することを明らかにした。

分担研究者：  
省略

A. 研究目的  
脳腫瘍に特異的に導入されるBNCの開発を行う。

B. 研究方法  
脳腫瘍患者から株化したGli36細胞に0.1~10 $\mu$ g/ml濃度のドキシソルビシン封入BNC（EGFR抗体付加、同抗体付加無し）を培地に添加し、細胞増殖抑制効果についてWSTアッセイにて検討した。またEGFR抗体付加ならびにEGFR抗体付加無しで細胞増殖抑制効果に差があるか比較検討した。  
（倫理面への配慮）  
該当事項無し。

C. 研究結果  
ドキシソルビシン封入BNCは、ドキシソルビシン未封入BNCと比較して、脳腫瘍細胞の増殖を有意に抑制した。また各濃度の抗腫瘍効果について検討した結果、濃度依存的に脳腫瘍の増殖を抑制した。  
さらに、抗EGFR抗体を付加したBNCと付加していないBNCで比較検討したところ、脳腫瘍細胞増殖抑制効果に差は認められなかった。また、ドキシソルビシン封入BNCを投与された脳腫瘍細胞では、多数の細胞がアポトーシス様細胞死を呈していることがTUNEL染色ならびに核染色にて明らかになった。

D. 考察  
ドキシソルビシンを封入したBNCには、強い抗腫瘍効果があることが示唆された。昨年度の研究により抗EGFR抗体付加BNCは腫瘍ターゲティング作用があり、ドキシソルビシンを封入した抗EGFR抗体付加BNCには、脳腫瘍細胞を選択的に死滅させる効果が期待できることが考察された。

E. 結論  
ドキシソルビシンを封入した抗EGFR抗体付加BNCは、脳腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を有していることを明らかにした。

F. 健康危険情報  
総括研究報告書参照

G. 研究発表  
1. 論文発表  
1. Watanabe K. et al. Involvement of MAPK signaling molecules and Runx2 in the NELL1-induced osteoblastic differentiation. *J. Biol. Chem.* 282: 31643 (2007).  
2. Nagaoka T. et al. Characterization of bio-nanocapsule as a transfer vector targeting human hepatocyte carcinoma by disulfide linkage modification. *J. Control. Release* 118: 348 (2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
現在のところ無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン研究）  
分担研究報告書

蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発

分担研究者 伊達 勲 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

ボロン化合物であるBSHにポリアルギニンもしくはSV40の核移行シグナルを付加したBSH化合物が、腫瘍細胞に効率的に導入されることを明らかにした。また浸潤性に増殖する脳腫瘍モデルマウスの作製を行った。

分担研究者：  
省略

A. 研究目的  
内因性ペプチド・蛋白分解酵素により分解されにくいD-isomer型細胞膜透過性p53ペプチドの抗腫瘍効果の検討。本研究で開発したBNCならびにD-isomerペプチドのin vivo抗腫瘍効果を検討するための脳腫瘍モデルマウスの作製。

B. 研究方法  
大阪医科大学で作製したBSHにポリアルギニンもしくはSV40の核移行シグナルを付加したBSH化合物が、脳腫瘍細胞内に導入されるかGli36細胞を用いて検討した。  
0.1 μMならびに1 μM濃度のBSH化合物を培地に添加し、洗浄後共焦点レーザー顕微鏡によるイメージング法にて細胞内の局在について検討した。  
(倫理面への配慮)  
動物実験は岡山大学動物実験委員会の許可を受けた後、岡山大学動物実験指針に基づき実施した。

C. 研究結果  
0.1 μMならびに1 μMのポリアルギニンもしくは核移行シグナルを付加したBSH化合物は、効率良く脳腫瘍細胞内に導入されることが確認された。一方、ペプチドを付加していないBSHでは、全く細胞内に導入されなかった。

ポリアルギニンを付加したBSHが、核移行シグナルを付加したペプチドより効率的に細胞内に導入された。  
変異型p53を強制発現させたマウスの線条体にマウスグリオーマ細胞を植立することにより浸潤性に増殖する脳腫瘍モデルマウスを作製することに成功した。

D. 考察  
ポリアルギニンを付加したBSH化合物が腫瘍細胞内に効率よく導入されたことから、この新規膜透過性BSHが脳腫瘍に対する中性子捕捉療法に応用できることが示唆された。

E. 結論  
ボロン化合物であるBSHにポリアルギニンもしくはSV40の核移行シグナルを付加したBSH化合物が、腫瘍細胞に効率的に導入されることを明らかになった。

F. 健康危険情報  
総括研究報告書参照

G. 研究発表  
1. 論文発表  
1. Iseda K et al. Antivasospastic and antiinflammatory effects of caspase inhibitor in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 107:128 (2007).

H. 知的財産権の出願・登録状況  
現在のところ無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン研究）  
分担研究報告書

蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発

分担研究者 上田 政和 | 株式会社ビークル・取締役

光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドに膜透過性ペプチドを付加した膜透過性抗腫瘍性ペプチドにさらにインフルエンザウイルスが発現するヘマングルチニンサブユニットペプチド（HA2）を付加したペプチドが抗腫瘍効果を有することを明らかにした。

分担研究者：

省略

A. 研究目的

抗腫瘍効果を有するペプチドの作製。

B. 研究方法

京都大学で作製した膜透過性光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドにHA2を付加したペプチドを株化脳腫瘍細胞の培地に添加し、その細胞内局在について細細胞イメージング法にて検討した。また同ペプチドの細胞増殖抑制効果ならびにアポトーシス誘導効果についてWSTアッセイ、TUNEL染色にて検討した。

（倫理面への配慮）

該当事項無し。

C. 研究結果

HA2を付加していない膜透過性光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドは、脳腫瘍細胞内においてマクロピノソーム内で停留していた。一方、HA2を付加したペプチドは、脳腫瘍細胞の細胞質ならびに核内に局在していることが明らかになった。

また、HA2を付加していない膜透過性光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドの腫瘍抑制効果は弱かったが、HA2を付加した膜透過性光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドは、強い腫瘍増殖抑制効果を示した。また腫瘍細胞のアポトーシスも促進することが明らかになった。

D. 考察

光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドに膜透過性ペプチドを付加した膜透過性抗腫瘍性ペプチドにさらにHA2を付加したペプチドが抗腫瘍効果を示したことから、本ペプチドが長期持続的に抗腫瘍効果を発揮する脳腫瘍治療薬になる可能性が示唆された。

E. 結論

光学異性体型ヒトp53のC端ペプチドに膜透過性ペプチドを付加した膜透過性抗腫瘍性ペプチドにさらにHA2を付加したペプチドが抗腫瘍効果を有することが明らかになった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akatsu T et al. Pseudoaneurysm of the cystic artery secondary to cholecystitis as a cause of hemobilia: report of a case *Surg. Today*. 37: 412-417 (2007)

2. Akatsu T et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor adjacent to the minor papilla with concomitant pancreatic divisum. *Dig. Sis. Sci.* 52: 3191-3198 (2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところ無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン研究）  
分担研究報告書

蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発

分担研究者 宮武 伸一 | 大阪医科大学・准教授

ボロン化合物の一種であるBSHにポリアルギニンもしくはSV-40が有する核移行シグナルを付加したBSH化合物の開発を行った。

分担研究者：

省略

A. 研究目的

脳腫瘍に対する中性子捕捉療法に応用できる。腫瘍細胞膜透過性BSH化合物の開発

B. 研究方法

以下の2種類のペプチド合成を行った。

- ① RRRRRRRRRR (ポリアルギニン)
  - ② PKKKRKV (核移行シグナルペプチド)
- のN末端にCysを付加し、さらにNpys基、マレイミド化したペプチドの合成。

これらペプチドとBSHを液相、25℃で6時間、酸化反応することによりBSHに各ペプチドを付加した。その後カラムクロマトグラフィーにより精製し、未反応のBSH、ペプチドを除去した。BSHにペプチドが付加できているか液クロ、質量分析装置にて解析した。

(倫理面への配慮)

該当事項無し。

C. 研究結果

BSHにポリアルギニンペプチドならびに核移行シグナルペプチドをジスルフィド結合により付加することに成功した。開発BSH化合物が常温にて安定であることを明らかにした。また従来のBSHと比較し易水溶性であることを明らかにした。

D. 考察

BSHに膜透過性ペプチドを付加したこれまでに無い新しいBSHを作製することに成功した。現在はまだ少量の合成にしか成功していないが、今後簡便で多量に合成出来る方法の開発を実施し、臨床研究に繋がりたいと考えている。

E. 結論

ボロン化合物の一種であるBSHにポリアルギニンもしくはSV-40が有する核移行シグナルを付加したBSH化合物の作製に成功した。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyatake S et al. Boron neutron capture therapy for malignant tumors related to meningiomas. *Neurosurgery* 61: 82-90 (2007)

2. Ariyoshi Y et al. Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis. *Oncol. Rep.* 18: 861-866 (2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところ無し。

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

該当無し

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Wu Y.M. et al.	Truncations of amphiphysin I by calpain inhibit vesicle endocytosis during neural hyperexcitation.	EMBO J	26	2981-2990	2007
Yamada H. et al.	Amphiphysin I is important for actin polymerization during phagocytosis.	Mol.Cell Biol	18	4669-4680	2007
Ogawa N. et al.	Novel protein transduction method by using 11R. An effective new drug delivery system for the treatment of cerebrovascular diseases.	Stroke	38	1354-1361	2007
Liang, S. et al.	Major Cdk5-dependent phosphorylation sites of amphiphysin 1 are implicated in the regulation of the membrane binding and endocytosis.	J. Neurochem.	102	1466-1476	2007
Tsutsui Y. et al.	Development of bionanocapsules targeting brain tumors.	J.Control.Release	122	159-164	2007
Wu Y-M. et al.	Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on apoptosis induced by etoposide, okadaic acid and AraC in neuro2a cells.	Acta Medica Okayama	61	147-152	2007
Wu HY. et al.	Calpain-calcineurin signaling in the pathogenesis of calcium-dependent disorder.	Acta Medica Okayama	61(3)	123-137	2007
Fujisawa T. et al.	Colocalization of oxytocin and phosphorylated form of elongation factor 2 in the rat hypothalamus.	Acta Medica Okayama	61	161-166	2007
Kitani K. et al.	A Cdk5 inhibitor enhances induction of insulin secretion by exendin-4 both in vitro and in vivo.	J. Physiol. Sci.	57	235-239	2007
Bokui N. et al.	Involvement of MAPK signaling molecules and Runx2 in the NELL1-induced osteoblastic differentiation.	FEBS Lett.	582(2)	365-371	2008
Watanabe K. et al.	Growth factor induction of Cripto-1 shedding by glycosylphosphatidylinositol-phospholipase D and enhancement of endothelial cell migration.	J. Biol. Chem.	282(43)	31643-31655	2007
Yamada H. et al.	'Crystal lattice engineering,' an approach to engineer protein crystal contacts by creating intermolecular symmetry.	Protein Sci.	16(7)	1389-1397	2007
Nagaoka T. et al.	Characterization of bio-nanocapsule as a transfer vector targeting human hepatocyte carcinoma by disulfide linkage modification.	J. Control. Release	118(3)	348-356	2007
Hashimoto H. et al.	Characteristics of hollow microtubes consisting of amorphous iron oxide nanoparticles produced by iron oxidizing bacteria, <i>Leptothrix ochracea</i>	J. Magnetism Magnetic Mat.	310	2405-2407	2007
Kitamura RI. et al.	Conophylline and Betacellulin-delta4: an Effective Combination of Differentiation Factors for Pancreatic beta Cells.	Endocr J.	54(2)	255-264	2007



Hayashi Y. et al.	Development of oligoarginine-drug conjugates linked to new peptidic self-cleavable spacers toward effective intestinal absorption.	Bioorg Med Chem Lett.	17(18)	5129-32	2007
Maiti KK. et al.	Guanidine-containing molecular transporters: sorbitol-based transporters show high intracellular selectivity toward mitochondria.	Angew Chem Int Ed Engl.	46(31)	5880-5884.	2007
Yan W. et al.	Alpha-helical linker of an artificial 6-zinc finger peptide contributes to selective DNA binding to a discontinuous recognition sequence.	Biochemistry.	46(29)	8517-8524	2007
Futaki S. et al.	Ligand-induced extramembrane conformation switch controlling alamethicin assembly and the channel current.	Chem Biodivers.	4(6)	1313-1322	2007
Nakamura Y. et al.	Octaarginine-modified multifunctional envelope-type nano device for siRNA.	J Control Release.	119(3)	360-367	2007
Homhuan A. et al.	New packaging method of mycobacterial cell wall using octaarginine-modified liposomes: enhanced uptake by and immunostimulatory activity of dendritic cells.	J Control Release.	120	60-69	2007
Kimura T. et al.	NMR investigation of the electrostatic effect in binding of a neuropeptide, achatin-I, to phosphatidylcholine bilayers.	J Phys Chem B	111(14)	3831-3838	2007
Kameyama S. et al.	Acid wash in determining cellular uptake of Fab/cell-permeating peptide conjugates.	Biopolymers.	88(2)	98-107	2007
Fretz MM. et al.	Temperature-, concentration- and cholesterol-dependent translocation of L- and D-octa-arginine across the plasma and nuclear membrane of CD34+ leukaemia cells.	Biochem J.	403(2)	335-342	2007
Nakase I. et al.	Interaction of arginine-rich peptides with membrane-associated proteoglycans is crucial for induction of actin organization and macropinocytosis.	Biochemistry.	46(2)	492-501	2007
Miyatake S. et al.	Fluorescence of non-neoplastic, magnetic resonance imaging-enhancing tissue by 5-aminolevulinic acid: case report.	Neurosurgery.	61(5)	E1101-3	2007
Miki Y. et al.	Vascular endothelial growth factor gene-transferred bone marrow stromal cells engineered with a herpes simplex virus type 1 vector can improve neurological deficits and reduce infarction	Neurosurgery.	61(3)	586-594	2007
Ariyoshi Y. et al.	Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis.	Oncol Rep.	18(4)	861-866	2007
Miyatake S. et al.	Boron neutron capture therapy for malignant tumors related to meningiomas.	Neurosurgery.	61(1)	82-90	2007
Tanaka H. et al.	Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity by trandolapril after middle cerebral artery occlusion in rats.	Hypertens Res.	30(5)	469-475	2007
Kajimoto Y. et al.	Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence. Case report.	J Neurosurg.	106(6)	1070-1074	2007
Tamura Y. et al.	Endoscopic identification and biopsy sampling of an intraventricular malignant glioma using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence imaging system.	J Neurosurg.	106(3)	507-510	2007
Inoue H. et al.	Massive apoptotic cell death of human glioma cells via a mitochondrial pathway following 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy.	J Neurooncol.	83(3)	223-231	2007
Yokoyama K. et al.	Analysis of boron distribution in vivo for boron neutron capture therapy using two different boron compounds by secondary ion mass spectrometry.	Radiat Res.	167(1)	102-109	2007