

についても、知りうる限りの情報を与えるように努めた。そして、最近ではこの治療法に強い希望がある症例のみを手術適応としている。

C. 研究結果：

1) 手術適応の確立

FRT に対する合理的な手術法として TPES を 85 例行い手術適応を確立した。1. 骨盤内に限局する単発再発巣 2. Sciatic notch や sacral promontory など高位再発ではない。3. 外腸骨動静脈やソケイリンパ節に浸潤を疑わせる下肢浮腫や下肢に放散する疼痛がない。4. 切除可能単発肝転移例は適応から除外しない。5. 75 歳以下で手術内容や術後 QOL が理解できる。以上 5 項目を適応基準とした。5 年生存率 50% 以上の成績が得られ、手術単独の成績としては良好で、国内外から注目されている。静脈性出血量減少を図る手術手順を確立した。重篤な合併症に小腸会陰瘻がある。腸瘻防止手術法を開発した。

2) 再発腫瘍を取り囲む繊維化の臨床病理学的検討

R0 手術が行われた 48 例を対象に、再発腫瘍に繊維化を認めないもの(f0)、部分的に繊維化を認めるもの(f1)、繊維化が腫瘍全体を取り囲むもの(f2)の 3 群に分類した(f 分類)。f0, f1, f2 症例はそれぞれ 21%, 35%, 44%で、5 年生存率はそれぞれ 0%, 52%, 74%あった。f0 症例では f2 症例と比較し有意に予後不良であった ($p=0.003$)。f 分類を f0/1 と f2 に 2 分すると、単変量解析では仙骨切断レベル ($p=0.036$)、リンパ管侵襲 ($p=0.031$) および f 分類 ($p=0.039$) が有意な予後因子であった。

多変量解析では術前 CEA 値 ($p=0.044$) および f 分類 ($p=0.031$) が独立した予後規定因子であった。f 因子が何処まで術前診断可能か、再発癌術後補助療法の可否の判断に有用であるかどうかを検討する。再発腫瘍を完全に取り囲む繊維化を認める f2 症例では、R0 手術により良好な予後が期待できる。

3) 手術後 QOL

本術式では double stoma での生活となり QOL 低下が危惧される。しかし、再発や拡大手術を経験したこの population では必ずしも、QOL 低下に結びつかず、長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。また神経切除に伴う術後疼痛は一定期間高度で、術後 6 ヶ月ないし一年間の緩和ケアが必要であった。歩行に関しては S2 以下の仙骨神経が両側温存されていれば支障はないが、S1 や S2 仙骨神経が切除されると歩行補助器が必要となる。

D. 考察：

直腸癌局所再発に対する治療法として欧米では術前chemoradiation+切除+術中照射などを組み合わせたmultimodality therapyが標準治療とされている。また局所再発癌に対し重粒子線治療が有効なことが最近報告されているが、5年生存率50%以上が報告されている治療法は仙骨合併骨盤内臓全摘術のシリーズ以外にない。再発様式を検討すると肺再発が37%と最も高い。うち半数は手術適応のある肺転移である。したがって、術後肺転移に対する治療法を確立できれば治療成績の更なる向上が期待できる。この研究の独創的な点は骨盤壁浸潤癌に対する手術適応と安全で合理的な手術法の開発を行ったことである。

E. 結論

1. 骨盤壁固定再発癌 (FRT) に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術の手術適応、安全で合理的な手術法を開発し 85 例に採用した。
2. 5 年生存率 50% 以上の良好な成績が得られ、国内外から注目されている。
3. 静脈性出血量減少を図る手術手順と小腸会陰瘻防止手術法を開発した。
4. 再発巣を取り囲む繊維化の程度 (f 分類) は独立した予後因子であった。f 2 症例では RO 手術により良好な予後が期待できる。
5. double stoma での生活であるが長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。

F. 研究発表

1. Akasu T, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S and Moriya Y. Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of recatal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns. Ann Surg Oncol 14(1):74-83, 2007
2. Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S and Moriya Y. Clinicopathological significance of fibrous tissue around the fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. Br J Surg 94:1530-1535, 2007
3. Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T and Moriya Y. Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer. Br J Surg 94: 239-243, 2007
4. Uehara M, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y and Morisue A. Isolated right external iliac lymph node recurrence from a primary cecum carcinoma: Report of a case. Jpn J Clin Oncol 37(3): 230-232, 2007
5. Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Hoshino T, Yamamoto S and Moriya Y, Saito D. Minute depressed-type submucosal invasive cancer; 5mm in diameter with intermediate lymph-node metastasis. Report of a Case. Dis Colon Rectum 677-681, 2007
6. Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T and Moriya Y. Impact of Upward Lymph Node Dissection on Survival Rates in Advanced Lower Rectal Carcinoma. Dig Surg 24(5):375-381, 2007.
7. Ishibashi Y, Yamamoto S, Yamada Y, Fujita S, Akasu T and Moriya Y. Laparoscopic resection for malignant lymphoma of the ileum causing ileocecal intussusception -Case Report-. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 17(5): 444-446, 2007
8. Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, Ikeda E and Moriya Y. Randomized, Multicenter Trial of Antibiotic Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. Archives of Surgery, 142: 657-661, 2007
9. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Taniguchi H and Shimoda T. Quantification of CD10 mRNA in colorectal cancer and relationship

- between mRNA expression and liver metastasis, *Anticancer Research* 27: 3307-3312, 2007
10. Terauchi T, Tateishi U, Maeda T, Kanou D, Daisaki H, Moriya Y, Moriyama N and Kakizoe T. A case of colon cancer detected by carbon-11 choline positron emission tomography/ computed tomography: An initial report. *Jpn J Clin Oncol* 37(10): 797-800, 2007
 11. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Ishiguro S, Kobayashi Y and Moriya Y. Wound infection after elective laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. *Surg Endosc* 21: 2248-2252, 2007
 12. Fujita S, Nakanishi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y and Shimoda T. Cancer invasion to auerbach's plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 50: 1860-1866, 2007
 13. 古川洋一, 吉田輝彦, 中村祐輔, 森谷亘皓. HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト —大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト—, *家族性腫瘍* 7: 2-7, 2007
 14. 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷亘皓, 渡邊昌彦. 腹腔鏡下前方切除術は安全な術式か?. *外科治療*, 96: No2 2007
 15. 山田敬教, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 石黒成治, 森谷亘皓. 術前に虫垂粘液嚢腫と診断し、腹腔鏡下虫垂切除を施行した虫垂仮性憩室の1例. *日本大腸肛門病学会雑誌* 60: 161-166, 2007
 16. 森谷亘皓. 大腸癌- 標準手術手技の up to date- , *生涯教育コース Continuing Education Cours*, 第107回日本外科学会定期学術集会, 70-74, 2007
 17. 桐山真典, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 石黒成治, 森谷亘皓. 切除可能であった腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術後局所再発の1例, *臨床外科* 62(8): 1139-1142, 2007
 18. 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 小林豊, 山口智弘, 森谷亘皓. 直腸, 肛門管癌に対する腹腔鏡手術の治療成績. *癌の臨床* 53(12): 753-757, 2007

放射線化学療法後に切除可能となった膵癌の安全な切除法と術後管理の開発

分担研究者 木下 平 国立がんセンター東病院 病棟部長

研究要旨

切除不能進行膵がんに対する有効な治療法の目安としてdown stagingにより切除可能になる確率は有効性の判断の一つの指標となる。強力な化学放射線療法による第2相試験で切除可能となった症例について、外科手術における手技上の問題点およびsalvage surgeryの意義について検討考察した。

A. 研究目的

難治がんとして名高い膵がんも最近の抗癌剤の進歩により、切除不能膵がんのdown stagingが得られるようになりつつある。しかし切除可能と判断される画像上の診断にも検討の余地があり、salvage surgeryの意義についても症例を重ね検討する必要がある。この状況でdown stagingの得られた症例に対するsalvage Surgeryは特に放射線療法の影響下の手術である点で手技上の問題点があり、術後管理にも注意が必要でfeasibilityを含めた意義を検討することは極めて重要な課題であると考えられる。

B. 研究方法

切除不能局所進行膵がんdown staging後の外科切除手術の適応を含めた問題点につき検討した。局所進行膵がんに対するGEM+S-1全身化学療法を先行させた放射線化学療法のII相試験において、画像上切除の意義ありと判断された6症例を対象とした。特に治癒切除可能であった3症例について外科切除時の問題点、手技上の注意点、経過、術後管理上の問題点、予後を検討することにより、salvage surgeryの意義について考察した。

（倫理面への配慮）

このプロトコル治療は外科切除の可能性を含めた治療体系であり、化学放射線療法前に全体的な治療体系についての説明と同意の下に開始し、切除可能と判断された場合は外科医による

C. 研究結果

局所進行膵がんに対するGEM+S-1全身化学療法を先行させた放射線化学療法のII相試験において、登録20症例中画像上切除可能判断された6症例に対し開腹手術を行った。3症例は治癒切除不可能と判断されたが3症例に切除手術が行われた。1症例は腹腔動脈切除を伴う膵体尾部脾切除根治手術が行われ、2症例に門脈合

併切除を伴う膵頭十二指腸切除が行われた。このうち1症例では術中上腸間膜動脈(SMA)血栓による血流障害のため、結果的にSMA合併切除を余儀なくされた。術中放射線照射部位の組織は剥離困難で、膵臓も線維化が高度のため、切除断端の肉眼所見での判定は困難で術中迅速診断が必須と考えられた。3症例1例は術後に起こった遅発性の胆管空腸吻合の縫合不全により、多臓器不全、DICを発症して術死した。この症例では切除標本の組織学的検索の結果CRが確認された。残る2症例は3ヶ月で肝転移再発、4ヶ月で胸膜、縦隔リンパ節再発を来し、8ヶ月で死亡した。

D. 考察

これらの症例の経験から、切除可能とする画像診断上の所見のさらなる検討が必要と考えられた。切除に際しては前述した照射野内の血管の剥離には十分な注意が必要なこと。術後管理上も遅発性の合併症対策の必要性も痛感した。結果的に十分な予後の延長が現在のところ得られていない事がsalvage surgeryの問題点として挙げられた。

E. 結論

これまでは切除不能進行膵がんのdown staging自体非常に稀なことと考えられてきた。しかし、GEM、S-1のような有効な化学療法剤の登場により、高い奏効率が期待できる時代に入り、放射線療法を加えた今回のプロトコルのような強力な治療が可能になりつつある。この状況でdown stagingの得られた症例に対するsalvage surgeryのfeasibilityを含めた意義を検討することは極めて重要な課題であるが、現時点では症例が少なく今後さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. Nakagohri, T., Kinoshita, T., Konishi, M., Takahashi, S., Tanizawa, Y. Clinical Results of Extended Lymphadenectomy and Intraoperative Radiotherapy for

- Pancreatic Adenocarcinoma. Hepato-Gastroenterology 2007; 54(74): 564-569.
2. Konishi, M., Kinoshita, T., et al. Pancreas-sparing duodenectomy for duodenal neoplasms including malignancies. Hepatogastroenterology 2007; 54(75): 753-757.
 3. Nakagohri, T., Kinoshita, T., Konishi, M., Takahashi, S., and Gotohda, N. Surgical outcome of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Ann Surg Oncol 2007; 14(11): 3174-3180.
 4. Mitsunaga, S., Hasebe, T., Kinoshita, T., Konishi, M., Takahashi, S., Gotohda, N., Nakagohri, T., and Ochiai, A. Detail Histologic Analysis of Nerve Plexus Invasion in Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas and Its Prognostic Impact. Am J Surg Pathol 2007; 11(31): 1636-1644.
 5. Kajiwara, M., Fujii, S., Takahashi, S., Konishi, M., Nakagohri, T., Gotohda, N., and Kinoshita, T. Adenocarcinoma of the minor duodenal papilla with intraepithelial spread to the pancreatic duct. Virchows Arch 2007; 451:1075-1081.
 6. Kajiwara, M., Gotohda, N., Konishi, M., Nakagohri, T., Takahashi, S., Kojima, M., Hasebe, T., and Kinoshita, T. Cystic endocrine tumor of the pancreas with an atypical multilocular appearance. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 586-589.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

肝細胞がん予防ワクチンを目指した臨床的研究
-慢性肝炎・肝硬変患者末梢血中におけるGlypican-3 特異的細胞障害性T細胞の
出現頻度の検討に関する研究-

分担研究者 野村 和弘 東京労災病院長

研究要旨

慢性肝炎・肝硬変患者の幹細胞がん発生機序の解明のため、患者末梢血より単核細胞を分離、HLA-A24, HLA-A2結合性GPC3を用いてCTLのIFN- γ 産生能を計測した。慢性肝炎・肝硬変患者の約20%の末梢血中においてもGPC3ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の存在が認められた。また、これらのGPC3ペプチド特異的CTLが陽性の慢性肝炎・肝硬変患者血漿中に、肝細胞がん患者と共通の蛋白が検出されることが示唆された。これらは肝細胞がんの超早期診断につながる可能性がある。

A. 研究目的

Glypican-3 (GPC3) は肝細胞がんを高発現する遺伝子として同定された癌胎児性抗原であり、慢性肝炎・肝硬変を背景とした肝細胞がんの発生に密接に関わっている可能性が考えられている。そこで、今回われわれは、肝細胞がんの早期診断、あるいはワクチン療法への応用を念頭に置き、慢性肝炎・肝硬変患者の末梢血中におけるGPC3ペプチド特異的CTLの出現頻度を検討した。

B. 研究方法

慢性肝炎・肝硬変患者の対象としては、1) 登録前6ヶ月以内に、HCV-RNA陽性あるいはHBs抗原陽性が確認されている症例 2) 画像所見ならびに血液生化学的検査で、慢性肝炎あるいは肝硬変と臨床的に診断された症例 3) 肝細胞がんの既往がなく、かつ登録前6ヶ月以内に超音波検査、CT等の画像検査でがんが指摘されていない症例、以上3つの基準を満たす症例とした。各患者末梢血から単核細胞を分離し、HLA-A24ならびにHLA-A2結合性GPC3ペプチドを用いてELISPOT解析により、CTLのIFN- γ 産生を検出した。SELDI/TOF-MSを用いたプロテインチップ解析においては、健常人、肝細胞がん患者、GPC3ペプチド特異的CTLが陽性あるいは陰性の慢性肝炎・肝硬変患者それぞれの血漿を用いて、血漿中のタンパク質の発現差をBIO-RAD社製プロテインチップシステムにより、比較検討を行った。また、ワクチン療法の手法を会得するため、今年度WT1ワクチンを購入して臨床試験を開始する準備をした。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は東京労災病院及び国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得て実施した。本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従い、個人情報保護にも最大限留意している。

C. 研究結果

CTLのIFN- γ 産生を検出するELISPOT解析において、HLA-A24ならびにHLA-A2であった慢性肝炎・肝硬変患者47症例を検討したところ、10症例(21%)の慢性肝炎・肝硬変患者末梢血中にGPC3ペプチド特異的にIFN- γ を産生する細胞傷害性T細胞の存在が認められた。肝細胞がん患者検体を用いて同様の実験を検討したところ、肝細胞がん患者54症例中21症例(39%)の患者末梢血中にGPC3ペプチド特異的にIFN- γ を産生する細胞傷害性T細胞の存在が認められた。

また、SELDI/TOF-MSを用いたプロテインチップ解析においては、最初に健常人血漿と肝細胞がん患者血漿を比較検討したところ、肝細胞がん患者血漿に有意に高発現しているピークが見つかった。次にこのピークにおける肝細胞がん患者血漿と、ELISPOT解析においてGPC3ペプチド特異的CTLが陽性/陰性の慢性肝炎・肝硬変患者血漿について検討したところ、GPC3ペプチド特異的CTLが陰性の慢性肝炎・肝硬変患者血漿よりもGPC3ペプチド特異的CTLが陽性の慢性肝炎・肝硬変患者血漿の方の発現強度が有意に高く($p=0.006$)、肝細胞がん患者血漿の発現強度に近いことがわかった。GPC3ペプチド特異的CTLが陰性の慢性肝炎・肝硬変患者血漿でのこのピークの発現強度は、肝細胞がん患者血漿よりも、有意に低かった($p=0.03$)。現在このピークの蛋白の同定を試みている。

D. 考察

慢性肝炎・肝硬変患者の少なくとも一部においては、既にGPC3発現細胞が存在していて、免疫系がそれに反応していると考えられた。GPC3ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の検出あるいは血漿のプロテインチップ解析により、肝細胞がんの超早期診断が出来る可能性が示唆された。またこれらの結果より、陽性患者においては再現性を検討し、明らかに陽性であれば肝細胞がんが発生してこないか、今後も嚴重に経過観察していきたいと考えている。

E. 結論

肝細胞がん患者の約40-50%の末梢血中にGPC3ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の存在を認めているが、慢性肝炎・肝硬変患者の約20%の末梢血中においてもGPC3ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の存在が認められた。また、これらのGPC3ペプチド特異的CTLが陽性の慢性肝炎・肝硬変患者血漿中に、肝細胞がん患者と共通の蛋白が検出されることが示唆された。これらは肝細胞がんの超早期診断につながる可能性がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

科学的根拠に基づくがんの免疫療法の開発

分担研究者 中面 哲也 国立がんセンター東病院 臨床開発センター がん治療開発部 機能再生室長

研究要旨

自ら同定したがん特異的抗原glypican-3 (GPC3) と HSP105 をモデル標的抗原とした免疫療法の有効性について、基礎研究と臨床試験を実施している。今年度の成果として、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、GPC3 を標的とするペプチドワクチンの安全性と免疫学的有効性が証明でき、臨床的効果も見出すことができた。汎用性の高いがん特異抗原 HSP105 についても、臨床検体を用いた研究で術前大腸がん患者末梢血中に高率に HSP105 特異的 CTL が検出でき、マウスでの研究では、HSP105 蛋白パルス樹状細胞ワクチンにより、APC^{Min/+}マウスの腫瘍発生を抑制することができた。

A. 研究目的

がん免疫療法は国内外において様々な研究が実施されているが、その有効性は未だ明らかにされておらず、標準療法としても確立されていない。本研究は、自ら同定したがん特異的抗原 glypican-3 (GPC3) と HSP105 をモデル標的抗原とした免疫療法の有効性について、基礎研究と臨床試験を行いながら科学的エビデンスを蓄積することを目的とする。

B. 研究方法

1) 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 相試験では、投与回数を2週間おきに3回、投与量を0.3, 1.0, 3.0 mgの3段階とし、安全性を確認しながら容量を増やしていく設定にした。免疫学的モニタリングと RECIST 基準による臨床効果を総合的に判定して、次相の至適投与量を決める方針とした。

2) HLA-A24あるいは-A2陽性の術前大腸がん患者21人を対象に、IFN- γ Elispot assayにより、末梢血単核球(PBMC)中のHSP105特異的CTLの頻度を検討した。

3) 熊本大学との共同研究により、HSP105蛋白パルス樹状細胞ワクチンによりAPC^{Min/+}マウスの腫瘍発生を抑制できるかどうかを検討した。

(倫理面への配慮)

1) の臨床試験および2) の臨床検体を用いた研究を開始するにあたって、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。臨床試験・研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って臨床試験・研究を実施し、個人情報保護にも最大限留意している。

C. 研究結果

IFN- γ Elispot assay などを用いて、患者末梢血中

のがん特異抗原 GPC3、HSP105 特異的 CD8 陽性キラー T 細胞 (CTL) の最適な検出法を確立した。これによりペプチドワクチンの免疫学的有効性を確認するためのモニタリングの手法がほぼ確立した。進行肝細胞がん患者を対象とした GPC3 を標的とするペプチドワクチンの臨床第 I 相試験は、3.0 mg 投与のあと2例を登録し、計20例で完了する。現在まで全例において安全性に問題はなく、免疫学的解析が終了した14例中12例に、ペプチドワクチン投与による末梢血中ペプチド特異的 CTL の頻度の増加が検出され、免疫学的有効性も確認されている。3回のペプチドワクチン投与後1ヶ月後(初回投与から2ヶ月後)のRECIST基準によるCTの評価では16人中10人がSDで6人はPDであったが、0.3mgの6人中3人、1.0mgでは6人中4人、3.0mgでは4人中3人がSDで、SD率には投与量依存性が示唆され、実際に3.0mg投与の4例には腫瘍マーカーの減少や腫瘍内の壊死、一部腫瘍の縮小など臨床効果も認められている。

また、がん特異抗原 HSP105 については、術前大腸がん患者末梢血中に21例中14例(67%)と高率にHSP105特異的CTLが検出できた。また、APC^{Min/+}マウスの腸の腺腫にHSP105が高発現していることを明らかにし、HSP105蛋白パルス樹状細胞ワクチンにより、APC^{Min/+}マウスの腫瘍発生を抑制することができた。その抗腫瘍免疫効果には、HSP105抗原に特異的なCD4陽性ヘルパーT細胞およびCTLが主に関与していることを証明した。

D. 考察

第I相試験の評価を終えた後、次年度以降に臨床第II相試験を実施する。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、肝硬変患者の肝細胞がん発症予防効果をみる臨床試験も計画している。マウスでの研究ではワクチンの効果は投

与量に依存する結果が出ていたが、投与量3.0mgで見られている臨床効果は投与量依存性を示唆するものであると考えている。従って、進行肝細胞がん患者に対してさらに投与量や投与回数を増やす臨床試験も計画、実施する意義もあると考える。

HSP105は、大腸がん、食道がん、乳がん、膵がん、メラノーマなど多くのがんに高発現している汎用性の高いがん特異抗原であり、今後HSP105を標的とした免疫療法の臨床応用も目指す。

E. 結論

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、GPC3を標的とするペプチドワクチンの安全性と免疫学的有効性が証明でき、劇的とは言えないが臨床的効果も見出すことができた。汎用性の高いがん特異抗原HSP105についても今後の臨床応用に期待が持てる基礎研究の成果が得られた。

F. 研究発表

1. Muchemwa F.C, Nakatsura T, Fukushima S, Nishimura Y, Kageshita T, and Ihn H. Differential Expression of Heat Shock Protein 105 in Melanoma and Melanocytic Naevi. *Melanoma Res.* 2008; in press.
2. Motomura Y, Ikuta Y, Kuroshima T, Komori H, Ito M, Tsuchihara M, Tsunoda Y, Shirakawa H, Baba H, Nishimura Y, Kinoshita T, and Nakatsura T. HLA-A2 and -A24- restricted Glypican-3-derived peptide vaccine can induce Specific CTLs in preclinical study using mice. *Int. J. Oncol.* 2008; in press.
3. Yokomine K, Nakatsura T, Senju S, Nakagata N, Minohara M, Kira JI, Motomura Y, Kubo T, Sasaki Y, and Nishimura Y. Regression of intestinal adenomas by vaccination with heat shock protein 105-pulsed bone marrow-derived dendritic cells in *Apc^{Min/+}* mice. *Cancer Sci.* 2007; 98(12): 1930-1935.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

治療抵抗性腫瘍に対する受動免疫療法の研究開発

分担研究者 平家 勇司 国立がんセンター中央病院・薬物療法部 医長

研究要旨

α GalCer+IL2刺激単核球を用いた治療研究を実施するため、臨床使用可能な細胞培養システムを開発すると共に、それを用いて培養した治療用細胞製剤の物性試験・安全性試験を行なった。治療に用いるために、分量で、且つ安全性の規格を充たした細胞製剤製造が可能であった。

A. 研究目的

培養細胞を用いた治療法を開発する場合、培養細胞を製剤として考え、その製造方法を確立すると共に、製造された細胞のin vitro並びにin vivoでの物性試験、安全性試験の実施が求められる。しかし、わが国の現状では、培養細胞を製剤と見立て、上記を確立したうえで患者投与を行っている研究はほとんど見られない。本研究では、 α GalCer+IL2刺激単核球製剤を題材に、治療用細胞製剤の製造方法並びに細胞製剤の物性試験、安全性試験方法を確立し、製造された α GalCer+IL2刺激単核球製剤を患者に投与しその安全性と有効性を検証する。これらの経緯を通じて、細胞療法臨床開発研究のモデルを確立する。

B. 研究方法

14種類の細胞培養液と、18種類の培養バッグ素材から、全細胞数、NK・NKT細胞数、インターフェロン産生能、K562に対する殺細胞効果を指標に、最適な培養液並びに培養バッグの組成を決定した。最適な培養液と培養バッグを組み合わせ、少量スケールの培養システムを構築し、健常者ボランティアとともに臨床試験の対象となる患者末梢単核球より、 α GalCer+IL2刺激単核球を培養し、その増殖効率並びに培養単核球の性質を解析した。最終的に、完全閉鎖の一貫した細胞製造システムとして確立した後、健常者末梢血を用いて臨床投与相当量の製造法の検証を行うと共に、培養細胞の表面マーカー、腫瘍細胞に対する殺細胞効果、各種サイトカイン産生などの物性試験とともに、エンドトキシンテストや動物を用いた毒性試験を行った。

（倫理面への配慮）

ボランティア並びに患者検体の採取と解析方法を含む研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て研究を行った。採血に際しては、当日のボランティア並びに患者の状態を診察し、患者に临床上の不

利益を与えないように十分配慮したうえで文書による説明を行い、同意の署名を得た。動物実験に関しては、国立がんセンター動物実験倫理委員会規定を遵守し実施した。

C. 研究結果

最適培地と最適培養液を選択し、その両者を組み合わせ、新たな培養システムを確立した。構築した培養システムは、欧米で臨床使用されている培養液と培養バッグの組み合わせを、上回る増殖効率であった。全細胞で評価した増殖効率は、検討した全症例でほぼ同等であるものの、各免疫担当細胞の構成比率の個体差は大きく、NK・NKT細胞の増殖効率が悪い例も見られた。担がん患者は、総細胞数でみた場合、健常者とそん色のない増殖効率が得られるものの、総じてNKT細胞の増殖効率は低かった。NKT細胞の増殖効率と、培養液中へのインターフェロン産生量は相関がみられた。

培養液の成分は動物由来物質を含まず、可能な限り合成物を用いたものとし、いずれも原材料の入手ルートを明確とした。培養バッグの素材も、可能な限りの情報を入手した。培養システムの形状を、アフレーシスから投与用バッグへの充填までの作業に合わせて組み立てることにより、完全閉鎖系の培養システムとした。これらにより、臨床使用可能な培養システムが確立できたと考えた。

研究室内に、患者投与用細胞培養のためのユニットを構築したうえで、上記の確立した培養システムを用いて、健常ボランティア・アフレーシス血から臨床スケールでの培養を行った。その結果、治療に必要な量の α GalCer+IL2刺激単核球が得られると共に、培養細胞が培養がん細胞に対する殺細胞効果を有すること、インターフェロンを産生すること、NOD/SCIDマウスを用いたin vivo試験にて抗腫瘍活性を有すること、急性毒性を示さないことを確認した。

D. 考察

本研究において、既存の臨床使用可能な培養液と培養バッグの組み合わせを上回る、新たな培養システムが構築できた。培地で使用する原材料は、動物由来を含まず、可能な限りヒト由来成分も含まないものとし、培養バッグの原材料も医療用に承認された素材を用いており、臨床で使用する条件を満たしていると考えられる。このシステムが確立できたことにより、細胞培養を製剤製造と同じ基準で製造・評価可能となり、細胞療法確立研究の第一歩が踏み出せると考えられる。また、培養細胞製剤の物性試験と安全試験も行なっており、臨床試験実施に必要な全臨床試験がほぼ終了したと考えている。今後、確立した培養システムを用いて製造した細胞製剤用いた臨床試験を行なっていく予定である。

E. 結論

培養効率が高くかつ安全性も考慮した新規培養システムを確立した。確立した培養システムを用いて、患者末梢血単核球から、治療に必要な量の α GalCer+IL2刺激単核球を確保できることが確かめられ、さらに培養細胞のin vivo並びにin vitroの安全性も確認された。本培養システムを用いて製造した α GalCer+IL2刺激単核球製剤を用いた、細胞療法臨床試験の実施基盤が確立された。

F. 研究発表

1. Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Honda O, Kuwahara S, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, and Takaue Y. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 814-820.
2. Kusumoto S, Mori S, Nosaka K, Morita-Hoshi Y, Onishi Y, Kim SW, Watanabe T, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, and Tobinai K. T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin after cord blood transplantation. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2007; 7: 475-479.
3. Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Morita-Hoshi Y, Kim SW, Mori S, Heike Y, Makimoto A, Tajima K, Tanosaki R, Tobinai K, and Takaue Y. Comparable antileukemia/lymphoma effects in nonremission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen. *Biol. Blood Marrow*

Transplant 2007; 13: 932-941, 2007.

4. Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Morita-Hoshi Y, Kim SW, Fukuda T, Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, and Takaue Y. Unrelated-donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan, and 4 Gy total body irradiation. *Int. J. Hematol.* 2007; 85: 256-263.
5. Iizuka A, Ikarashi Y, Yoshida M, Heike Y, Takeda K, Quinn G, Wakasugi H, Kitagawa M, and Takaue Y. Interleukin (IL)-4 promotes T helper type 2-biased natural killer T (NKT) cell expansion, which is regulated by NKT cell-derived interferon-gamma and IL-4. *Immunology* 2007; 123: 100-107.
6. Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim SW, Mori SI, Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, and Takaue Y. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; *in press*
7. Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim SW, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, and Takaue Y. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transpl. Infect. Dis.* 2008; *in press*

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：該当事項なし
2. 実用新案登録：該当事項なし
3. その他：該当事項なし

ナノバイオ・ウイルス製剤と放射線の相互作用機構に関する研究

分担研究者 藤原 俊義 岡山大学医学部・歯学部附属病院 遺伝子・細胞治療センター・准教授

【研究要旨】

テロメライシン（Telomelysin、OBP-301）は、テロメラーゼ構成成分であるhTERT遺伝子のプロモーターを用いて作成した腫瘍融解ウイルスである。本研究では、局所療法としてのテロメライシン腫瘍内投与の抗腫瘍活性を増強するために、局所放射線療法との併用効果を検討し、さらにその作用機構の解析を行う。平成19年度は、*in vitro*における細胞障害試験（XTTアッセイ）を行い、テロメライシンと放射線が相乗効果を有することを確認した。また、放射線がアデノウイルスの感染効率を増強し、さらにテロメライシンの感染が放射線によって生じるDNA障害の修復を阻害するという、双方向性の作用機構の一端が明らかになった。これらの結果は、テロメライシンの第II相臨床試験における前臨床研究として重要である。

A. 研究目的

テロメライシンはテロメラーゼ活性を標的とする固形癌治療を目的とした生物製剤であり、生体内で自立性を持って増殖することによる従来の抗癌剤にない抗腫瘍効果の増強が期待できる。本研究は、培養細胞レベルおよびマウスモデルにおけるテロメライシンと放射線の併用効果の検討とその相互作用機構の解析を行い、その研究成果を理論的根拠として進行固形癌に対する臨床研究（臨床試験）を推進することを目的としている。

B. 研究方法

- 1) *In vitro*におけるテロメライシンと放射線の併用効果をXTTアッセイにて検討した。ヒト肺癌細胞A549に1～25Gyの放射線を照射し、直後に0～10MOI (multiplicity of infection)のテロメライシンを感染させた場合とテロメライシンの感染後24時間に放射線照射した場合を設定し、5日後に生細胞数を測定した。
- 2) A549細胞に1～10Gyの放射線を照射し、その直後にGFP蛍光遺伝子を発現する非増殖型アデノウイルスベクターAd-GFPを感染させ、蛍光顕微鏡下、およびフローサイトメトリーにて蛍光強度を比較した。
- 3) テロメライシン感染が放射線によるDNA障害の修復に及ぼす影響を検討した。A549細胞にテロメライシンを10MOIで感染させ、24時間後に3Gyの放射線を照射し、DNA修復に関与する蛋白質の発現をウエスタンブロットにて解析した。

（倫理面への配慮）

自立的な増殖力及び感染力を保持しているテロメライシンを用いた研究は「大臣確認実験」となるた

め、平成16年8月に「第二種使用等拡散防止措置確認申請書」を作成、学内の担当部署での検討の後に文部科学省に申請し、研究計画実施の承認を得ている。

C. 研究結果

1) テロメライシンと放射線の併用効果 (*in vitro*)

テロメライシン（Telomelysin、OBP-301）は、テロメラーゼ構成成分であるhTERT遺伝子のプロモーターを用いて作成した腫瘍融解ウイルスである。テロメライシンの感染を先行させ、24時間後に放射線照射した場合と、逆に放射線照射直後にテロメライシンを感染させた場合、CalcuSynソフトを用いたCombination Index (CI)を算出したところ、いずれにおいても容量依存性に相乗効果が認められた。

2) 放射線照射がアデノウイルス感染効率に及ぼす影響の検討

放射線照射により、容量依存性に蛍光顕微鏡下でのGFP発現細胞の比率が上昇し、さらにフローサイトメトリーで測定したMFI (mean fluorescent intensity)も増強した。したがって、放射線はアデノウイルスの感染効率を増強すると考えられる。

3) テロメライシン感染が放射線によるDNA障害の修復に及ぼす影響の検討

放射線による細胞の二重鎖DNA障害によりMre11蛋白質複合体が誘導され、ATMのリン酸化を促すことでDNA修復が進むことが知られている。テロメライシンの感染によりアデノウイルスのE1B55kDa蛋白質が誘導され、Mre11の分解を促進することで、ATMのリン酸化を阻害することが明らかになった。ウエスタンブロット解析では、E1B55kDa蛋白質の発現と相関してテロメライシン感染でMre蛋白質の発現レベルが

減少し、テロメライシンの前感染で放射線により誘導されるATMのリン酸化が阻害された。すなわち、テロメライシン感染は放射線によるDNA修復を阻害することで、放射線感受性を増強していると考えられる。

D. 考察

テロメライシンの各種進行固形癌に対する第I相臨床試験は、米国で現在までのところ順調に進行中であり、その安全性に関する情報は集積されつつある。本研究により、放射線がアデノウイルスの感染効率を増強し、またテロメライシン感染が放射線によって生じるDNA障害の修復を阻害することで、双方向性の相互作用機構が存在することが明らかになった。テロメライシンによる放射線感受性増強はアデノウイルスE1B55kDa蛋白質による機能であり、その部分を欠損している他の制限増殖型ウイルス製剤Onyx-015では同様の相乗効果は認められないはずである。In vivoにおける相乗効果や至適スケジュールの検討は、臨床応用を考える上で重要なデータであり、組織学的検討を含めた動物実験を今後進めていく予定である。

E. 結論

テロメライシンと放射線は相乗的に作用し、抗腫瘍活性の増強が認められた。

F. 研究発表

【英文】

1. Endo, Y., Sakai, R., Ouchi, M., Onimatsu, H., Hioki, M., Kagawa, S., Uno, F., Watanabe, Y., Urata, Y., Tanaka, N., and Fujiwara, T. Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic-T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation. *Oncogene* 2007; (in press).
2. Hashimoto, Y., Watanabe, Y., Shirakiya, Y., Uno, F., Kagawa, S., Kawamura, H., Nagai, K., Tanaka, N., Kumon, H., Urata, Y., Fujiwara, T. Establishment of Biological and Pharmacokinetic Assays of Telomerase-Specific Replication-Selective Adenovirus (TRAD). *Cancer Sci.* 2008; (in press).
3. Fujiwara, T., Urata, Y., Tanaka, N. Telomerase-specific oncolytic virotherapy for human cancer with the hTERT promoter. *Curr. Cancer Drug Targets* 2007; 7: 191-201.
4. Fujiwara, T., Urata, Y., Tanaka, N. Diagnostic and therapeutic application of telomerase-specific oncolytic adenoviral agents. *Front. Biosci.* 2008; 13: 1881-1886.

【邦文】

1. 藤原俊義、田中紀章：GFP発現ウイルス製剤を用いた消化器癌微小転移のin vivoイメージングシステム。 *医学のあゆみ* 2007; 220: 659-661.
2. 藤原俊義、田中紀章：癌のウイルス療法。 *外科治療「腫瘍外科治療の最前線」* 2007; 96 Suppl.: 368-373.

3. 藤原俊義、田中紀章：テロメラーゼ特異的ウイルス製剤の癌診断・治療への応用。 *ゲノム医学* 2007; 7: 129-134.
4. 藤原俊義、田中紀章：テロメラーゼ依存性腫瘍融解ウイルス製剤のがん診断・治療への応用。 *日本臨床* 2007; 65: 1913-1922.
5. 藤原俊義：ナノバイオ・ウイルス製剤のがん診断への応用。 *Medical Bio* 2007; 4: 39-43.
6. 藤原俊義、田中紀章：p53遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを用いた肺癌の遺伝子治療（平成18年度岡山医学会賞（林原賞）受賞論文）。 *岡山医学会雑誌* 2007; 119: 229—234.
7. 藤原俊義、田中紀章：微小癌転移のin vivoイメージング技術。 *Medical Science Digest* 2008; 34: 48-49.

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiyama E, Kaniwa N, Kim S-R, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N, Furuse J, Ishii H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, <u>Saijo N</u> .	Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism.	J Clin Oncol.	25(1)	32-42	2007
Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, <u>Saijo N</u> , Ariyoshi Y, Fukuoka M.	Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan.	Ann Oncol.	18(2)	317-323	2007
Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, <u>Saijo N</u> , Nishiwaki Y.	Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity.	Lung Cancer	55(3)	337-341	2007
Takeda M, Arao T, Yokote H, Komatsu T, Yanagihara K, Sasaki H, Yamada Y, Tamura T, Fukuoka K, Kimura H, <u>Saijo N</u> , Nishio K.	AZD2171 shows potent antitumor activity against gastric cancer over-expressing fibroblast growth factor receptor 2/keratinocyte growth factor receptor.	Clin Cancer Res.	13(10)	3051-3057	2007
Sekine I, Minna JD, Nishio K, <u>Saijo N</u> , Tamura T.	Genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents: a literature review. (Review)	Jpn J Clin Oncol.	37(5)	329-336	2007
Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, <u>Saijo N</u> .	Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28.	Pharmacogenet Genomics	17(7)	497-504	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim SR, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sugai K, Minami N, Kimura H, Goto Y, Minami H, Yoshida T, Kunitoh H, Ohe, Y, Yamamoto N, Tamura T, <u>Saijo N</u> , Sawada J.	CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population.	Pharmacogenet Genomics	17(7)	461-467	2007
Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, <u>Saijo N</u> .	Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG9702.	Br J Cancer	97(2)	162-169	2007
Niho S, Fujii H, Murakami K, Nagase S, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Sekiguchi R, Nawano S, <u>Saijo N</u> , Nishiwaki Y.	Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer.	Lung Cancer	57(3)	328-333	2007
Sakai K, Yokote H, Murakami-Murofushi K, Tamura T, <u>Saijo N</u> , Nishio K.	Pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, inhibits the growth of human lung cancer cells mediated by the HER3 signaling pathway.	Cancer Sci.	98(9)	1498-1503	2007
Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, <u>Saijo N</u> , Tamura T.	Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. (Review)	Tohoku J Exp Med.	213(1)	17-23	2007
Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, <u>Saijo N</u> , Nishiwaki Y.	Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy.	Lung Cancer	58(1)	73-79	2007
Kim SR, Sai K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ozawa S, Kaniwa N, Saito Y, Akasawa A, Matsumoto K, Saito H, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, <u>Saijo N</u> , Sawada J.	Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population.	Drug Metab Dispos.	35(10)	1865-1872	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, Muto M, Doi T, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y, <u>Saijo N</u> , Sawada J.	Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences.	J Hum Genet.	52(10)	804-819	2007
Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, Kawahara M, Matsui K, Kudoh S, Takada M, Fukuoka M, Ariyoshi Y, Fukuda H, <u>Saijo N</u> .	Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515.	Lung Cancer	58(3)	362-368	2007
Kim SR, Saito Y, Sai K, Kurose K, Maekawa K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, <u>Saijo N</u> , Sawada J.	Genetic variations and frequencies of major haplotypes in SLC01B1 encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: SLC01B1*17 is more prevalent than *15.	Drug Metab Pharmacokinet.	22(6)	456-461	2007
Ukaji M, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Maekawa K, Katori N, Kaniwa N, Yoshida T, Nokihara H, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, <u>Saijo N</u> , Sawada J.	Genetic variations of VDR/NR1H1 encoding vitamin D receptor in a Japanese population.	Drug Metab Pharmacokinet.	22(6)	462-467	2007
Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, Katakami N, Nagai K, Mitsudomi T, Matsumura A, Nakagawa K, Tada H, <u>Saijo N</u> : Japan Clinical Oncology Group.	Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806.	J Clin Oncol.	26(4)	644-649	2008
Sai K, Saito Y, Sakamoto H, Shirao K, Kurose K, Saeki M, Ozawa S, Kaniwa N, Hirohashi S, <u>Saijo N</u> , Sawada JI.	Importance of <i>UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6</i> for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients.	Cancer Lett.	261	165-171	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Yamada Y, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, <u>Saijo N</u> , Sawada JI.	Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients.	Cancer Chemother Pharmacol.		<i>in press</i>	
Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, <u>Itami J</u> , Yamada K, Araki T.	Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study.	J Thorac Oncol	2 (7 Suppl 3)	94-100	2007
Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, <u>Itami J</u> , Kojya S, Nakashima T, Shinhama A, Nakagawa T, Toita T, Sakai M, Kodaira T, Suzuki M, Ita H, Murayama S.	Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: a multi-institutional retrospective review of 87 patients.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	68	1326-1334	2007
Nishio T, Inaniwa T, Inoue K, Miyatake A, Nakagawa K, Yoda K, <u>Ogino T</u>	Experimental verification of the utility of positron emitter nuclei generated by photonuclear reactions for the X-ray beam monitoring in a phantom	Radiat Med	25(10)	516-522	2007
Nishio T, Miyatake A, Inoue K, Katsuta S, Gomi-Miyagishi T, Kohno R, Kameoka S, Nakagawa K, <u>Ogino T</u>	Experimental verification of proton beam monitoring in a human body by use of activity image of positron-emitting nuclei generated by nuclear fragmentation reaction	Radiol Phys Technol	1(1)	44-54	2008
Uno T, <u>Sumi M</u> , et al.	Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: results of the 1999-2001 patterns of care study nationwide process survey in Japan.	Lung Cancer	56	357-362	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sekine I, <u>Sumi M</u> , et al.	Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.	Jpn J Clin Oncol.	37	175-180	2007
Shimizu T, <u>Sumi M</u> , et al.	Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-disease Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients Aged 75 Years or Older.	Jpn J Clin Oncol.	37	181-185	2007
<u>Watanabe S</u> , Suzuki K, and Asamura H.	Superior and basal segment lung cancers in the lower lobe have different lymph node metastatic pathways and prognosis.	Ann Thorac Surg	85	1026-31	2008
Ishizumi T, Tateishi U, <u>Watanabe S</u> , and Matsuno Y.	Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases.	Lung Cancer		<i>in press</i>	
Ishizumi T, Tateishi U, <u>Watanabe S</u> , Maeda T, and Arai Y.	F-18 FDG PET/CT imaging of low-grade mucoepidermoid carcinoma of the bronchus.	Ann Nucl Med	21	299-302	2007
Fukui T, Tsuta T, Furuta K, <u>Watanabe S</u> , Asamura H, Ohe Y, Maeshima AM, Shibata T, Masuda N, and Matsuno Y.	Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung.	Cancer Sci	98	1714-19	2007
Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, <u>Watanabe S</u> , Suzuki K, Asamura H, Tsuchiya R, and Matsuno Y.	Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma.	Mod Pathol	20	215-20	2007
Hong J-S, Muragaki Y, Nakamura R, Hashizume M, <u>Iseki H</u> .	A neurosurgical navigation system based on intraoperative tumour remnant estimation.	Journal of Robotic Surgery	1(1)	91-97	2007
N. Ozawa, Y. Muragaki, R. Nakamura, <u>H. Iseki</u> ,	Intraoperative diffusion-weighted imaging for visualization of the pyramidal tracts, Part I: pre-clinical validation of the scanning protocol, Minimally Invasive Neurosurgery			<i>in press</i>	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozawa N, Muragaki Y, Nakamura R, <u>Iseki H.</u>	Intraoperative Diffusion-weighted imaging for visualization of the pyramidal tracts. Part II: Clinical study of usefulness and efficacy, Minimally Invasive Neurosurgery			<i>in press</i>	
Nomori H, <u>Kobayashi T.</u> , et al.	Sentinel node navigation segmentectomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer.	J. Thorac. Cardiovasc. Surg.	133(3)	780-785	2007
Nunobe S, <u>Sano T.</u>	Symptom evaluation of long-term postoperative outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer.	Gastric Cancer	10	167-172	2007
Kosaka Y, <u>Sano T.</u>	Identification of the high-risk group for metastasis of gastric cancer cases by vascular endothelial growth factor receptor-I overexpression in peripheral blood.	British J Cancer	96	1723-1728	2007
<u>Sano T.</u>	Tailoring treatments for curable gastric cancer.	Br J Surg	94	263-264	2007
Sasako M, <u>Sano T.</u>	Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective.	Dig Surg	24	101-107	2007
Tsujinaka T, <u>Sano T.</u>	Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501).	Ann Surg Oncol	14	355-361	2007
<u>藤元 博行</u>	非神経温存前立腺広汎切除術における排尿機能	Urology View	5	51-57	2007
Akasu T, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, <u>Moriya Y.</u>	Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of rectal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns.	Ann Surg Oncol	14	74-83	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, <u>Moriya Y.</u>	Clinicopathological significance of fibrous tissue around fixed recurrent rectal cancer in the pelvis.	Br J Surg	94	1530-1535	2007
Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T, <u>Moriya Y.</u>	Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer.	Br J Surg	94	239-243	2007
Uehara M, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y.</u> , Morisue A.	Isolated right external iliac lymph node recurrence from a primary cecum carcinoma: Report of a case.	Jpn J Clin Oncol	37(3)	230-232	2007
Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Hoshino T, Yamamoto S, <u>Moriya Y.</u> , Saito D.	Minute depressed-type submucosal invasive cancer; 5mm in diameter with intermediate lymph-node metastasis. Report of a Case.	Dis Colon Rectum	50	677-681	2007
Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y.</u>	Impact of Upward Lymph Node Dissection on Survival Rates in Advanced Lower Rectal Carcinoma.	Dig Surg	24(5)	375-381	2007
Ishibashi Y, Yamamoto S, Yamada Y, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y.</u>	Laparoscopic resection for malignant lymphoma of the ileum causing ileocecal intussusception - Case Report-	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	17(15)	444-446	2007
Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, Ikeda E, <u>Moriya Y.</u>	Randomized, Multicenter Trial of Antibiotic Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery	Arch Surg	142	657-661	2007
Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y.</u> , Taniguchi H, Shimoda T.	Quantification of CD10 mRNA in colorectal cancer and relationship between mRNA expression and liver metastasis.	Anticancer Research	27	3307-3312	2007
Terauchi T, Tateishi U, Maeda T, Kanou D, Daisaki H, <u>Moriya Y.</u> , Moriyama N, Kakizoe T.	A case of colon cancer detected by carbon-11 choline positron emission tomography/ computed tomography: An initial report.	Jpn J Clin Oncol	37(10)	797-800	2007
Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Ishiguro S, Kobayashi Y, <u>Moriya Y.</u>	Wound infection after elective laparoscopic surgery for colorectal carcinoma.	Surg Endosc	21	2248-2252	2007
Fujita S, Nakanishi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y.</u> , Shimoda T.	Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer.	Dis Colon Rectum	50	1860-1866	2007