

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  
開発に関する総合的な研究

平成19年度～平成21年度  
総合研究報告書

研究代表者 西條 長宏

平成22(2010)年 4月

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  
開発に関する総合的な研究

平成19年度～平成21年度  
総合研究報告書

研究代表者 西條 長宏

平成22(2010)年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
がん治療のための革新的新技術の開発に関する総合的な研究	----- 1
西條 長宏	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 32
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 67

がん治療の為の革新的新技術の開発に関する総合的な研究

研究代表者 西條 長宏 近畿大学医学部 特任教授

研究要旨

GalCer+IL2 刺激単核球を用いた臨床研究を行うため、臨床応用可能な培養システムを構築すると共に、それを用いて製造した細胞製剤の物性試験・安全性試験を行い、細胞製剤の指針に対する適合性を確認した。抗体療法の有効性を高めるために、高親和性 Fc・RIIIa 遺伝子発現レトロウイルスベクターを作製し、培養細胞株並びに新鮮単核球に高親和性 Fc・RIIIa への導入・発現を確認した。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テロメライシン (Telomelysin, OBP-301) 腫瘍内投与の抗腫瘍活性を増強するために、局所放射線治療との併用効果を検討し、さらにその作用機構の解析を行った。*In vitro* およびヌードマウスの同所性移植ヒト食道癌モデルを含む *in vivo* の系において、テロメライシンと放射線が相乗効果を有することを明らかにした。また、テロメライシンの感染が放射線によって生じる DNA 障害の修復を阻害して、 $\gamma$ H2AX タンパク質発現を遷延させることを検証した。テロメライシンと放射線治療の併用効果を評価する臨床研究プロトコルを作成し、岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に申請した。進行肝細胞がん患者を対象に実施してきたペプチドワクチン GPC3 の臨床第 I 相試験を完了した。安全性と免疫学的有効性が証明され、30mg、3 回投与の 1 例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現するなどの臨床効果も見出された。根治的治療後の再発予防効果を検証する臨床第 II 相試験の推奨投与量は 3.0mg に決定して、国立がんセンター倫理審査委員会承認後、スタートした。ペプチドワクチン後の患者から採取した末梢血リンパ球を用いて、HLA-A2, A24 拘束性のペプチド特異的 CTL クローンを樹立できた。HLA-A\*2402 拘束性 WT ペプチドを開発し、この WT1 ペプチドを用いたがんの免疫療法の臨床研究を行い、現在までに 450 例を越える症例に実施し、の有用性を明らかにした。特に、白血病や再発グリオブラストーマに対する臨床効果が明らかになった、また、進行性膵癌では、ジェムザール併用により、臨床効果の増大が見られた。

高い線量集中性を示す物理特性陽子線の特性を十分に活かした陽子線治療の実現には、腫瘍への確に照射するための技術・実際に照射された位置を確認するための技術・照射方法を正確にシミュレートするための技術を開発した。悪性脳腫瘍の 5 年生存率を向上させるために、5 アミノレブリン酸による光線力学的診断法とタラポルフィンによる光線力学治療による化学ナビゲーション・治療の研究を行った。悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 および PNL6405CNS による光線力学療法に関する臨床試験（課題番号：CCT-B-2003）（医師主導治験）を IRB の承認を受け、平成 21 年 2 月 18 日に厚生労働大臣への治験計画届書等を届出。治験を開始した。体幹部定位照射の有効性と安全性、国内における本治療の定着が長期治療成績および全国調査により、確認された。新規四次元放射線治療システムの有用性が確認され、本システムにより進行期肺癌症例や肺癌以外の疾患への体幹部定位放射線照射の適応拡大が可能と示された。外科切除不能と判断された原発性ならびに転移性肺悪性腫瘍(71 例)を対象として局所麻酔下にラジオ波熱凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) を施行し手技確立と安全性を検討した。重篤な合併症はなく高い局所制御能をえている。

3.0Tesla MRI で前立腺周囲静脈叢を最も良好に抽出しうる条件を確立した。ソフト凝固法による至適止血条件を明らかにした結果、出血量及び断端腫瘍残存率が低下した。直腸癌骨盤壁固定浸潤再発癌に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術の手術適応、安全かつ合理的な手術法を開発し 79 例に実施した。5 年生存率 50%以上の良好な成績が得られた。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。肺転移再発が 56%と最も多いが、肺切除例の 3 年生存率は 60%であった。R0 切除、CEA 値陰性、再発巣周囲線維化が有意な予後改善因子であった。膵がん、下部胆管がんに対する根治手術である膵頭十二指腸切除術を安全に行う術式、術後管理を確立し手術死亡ゼロを目指してきた。閉鎖式持続吸引ドレーンを導入することにより膵液瘻の頻度が低下し安全性が高まることを証明した。

研究分担者

西條 長宏  
近畿大学医学部 臨床腫瘍学  
特任教授  
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  
杉山 治夫  
大阪大学  
教授  
藤原 俊義  
岡山大学病院  
遺伝子・細胞治療センター  
准教授 (副センター長)  
平家 勇司  
国立がんセンター中央病院  
医長  
渡辺 俊一  
国立がんセンター中央病院  
肺科医長  
萩野 尚  
国立がんセンター東病院臨床開  
発センター  
部長  
角 美奈子  
国立がんセンター中央病院  
医長  
永田 靖  
広島大学大学院  
教授  
伊関 洋  
東京女子医科大学先端生命医科  
学研究所  
教授  
森谷 亘皓  
国立がんセンター中央病院  
部長  
木下 平  
国立がんセンター東病院  
副院長  
藤元 博行  
国立がんセンター中央病院  
医長  
佐野 武  
癌研究会 有明病院  
担当部長

ロメライシン) を用いた新しい治療法の意義を検討する。GPC3、HSP105やWT-1などのがん特異抗原を用いたワクチン免疫療法を質の高い臨床試験で評価する。これらの生物学的治療の治療効果を最大限にうるため放射線治療、手術療法との至適併用療法を具体化する。

2) 陽子線治療の実際の照射位置を確認する技術  
照射法を正確にシミュレートする技術の開発を行ない患者の状態にあわせた照射条件での治療 : Dose volume adapted proton therapy を具体化した。高精度の陽子線治療の意義を検討する。放射線治療期間中の腫瘍形状や体輪郭の変化を反映し様々な時間相に対応した計画が可能な四次元放射線治療計画システムの体幹部定位放射線照射を行う。また、画像誘導放射線治療装置 (IGRT) の精度管理システムを構築し放射線治療へ応用し、高精度の放射線治療を行う。外科切除不能な肺腫瘍および低肺機能の多発性肺転移に対するラジオ波熱凝固療法の安全性、有用性を明らかにする。

3) 脳内の機能領域、正常組織、腫瘍組織を明確に区別するナビゲーション技術を開発し、機能領域を温存し腫瘍組織のみを摘出する pinpoint手術の臨床試験を行う。前立腺がんでは新しい画像診断データに基づき安全な神経温存術や血管及び尿道の新しい処理法を確立する。再発大腸がんに対する拡大手術法およびそれに続く至適補助化学療法を開発し根治率の向上に寄与する。早期胃がんに対し根治性を損なわない最小侵襲治療法の導入を目指し術前リンパ節転移診断能の向上とセンチネルリンパ節生検法の確立を行う。局所進行腺がんに対する術前および術後管理の改善により安全な手術法を確立する。すなわち、がんに対する革新的な全身療法を開発し治療成績・QOLの向上を目指す。

A. 研究目的

1)  $\alpha$ GalCer+IL2刺激自家単核球を用いた免疫療法を開発する。また、腫瘍融解ウイルス (テ

## B. 研究方法

$\alpha$ GalCer+IL2 刺激単核球培養に最適の培養液、培養バッグを開発する。最適化された培養液並びに培養バッグを組み合わせて、臨床使用可能な培養システムを構築する。構築された培養システムを用いて、3回以上細胞製剤の製造試験を行い、その実行可能性を検証する。製造した培養細胞製剤の物性試験、非臨床安全性試験結果を行う。関連指針にそって、結果をまとめ、試験薬概要書を作製すると共に、臨床研究計画を作製し、倫理審査委員会の承認を得たのち、臨床試験を開始する。ADCC 活性が高い健常ボランティア末梢血を材料に、RT-PCR 法を用いて Fc $\gamma$ RIIIa をクローニングし、シークエンスにて高親和型であることを確認する。確認の後、レトロウイルスベクターを作製し、培養細胞株並びに健常者単核球に遺伝子導入し、その発現を FACS にて確認する。

ヒト癌細胞株 A549、TE8、SEG1 を用いて、テロメライシンを感染させた後 24 時間に放射線照射し、5 日後に生細胞数を XTT アッセイにて測定することによって *in vitro* におけるテロメライシンと放射線の併用効果を検討する。癌細胞にテロメライシンを感染させ、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発現をウェスタンブロットにて解析し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する。ヌードマウスの背部皮下に A549、TE8、SEG1 細胞を移植し、3Gy の放射線治療の直後にテロメライシンを腫瘍内投与、これを 2 日おきに 3 回繰返して腫瘍増殖を比較検討する。ルシフェラーゼ遺伝子発現 TE8 細胞による同所性ヒト食道癌モデルで、2 Gy の放射線照射とテロメライシンの腫瘍内投与を 2 日おきに 3 回施行し、IVIS 非侵襲的イメージングシステムで抗腫瘍効果を検討する。臨床研究プロトコルを作成し、岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会に実施計画書を提出する。

進行肝細胞がん患者を対象にした GPC3 ペプチドワクチン臨床第 I 相試験を完了し、次相の推奨

投与量を決定する。肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する臨床第 II 相試験も計画する。ペプチドワクチンの臨床試験の患者から採取した末梢血リンパ球を用いて GPC3 ペプチド特異的 CTL をソーティングし、HLA-A2, A24 それぞれの CTL 株、さらにはクローンを樹立し、解析する。術前大腸がん患者 21 人を対象に、末梢血単核球 (PBMC) 中の HSP105 特異的 CTL の頻度を検討する。

HLA-A\*2402 拘束性改変型 WT1 ペプチド 3.0 mg / body + モンタナイド・アジュバントのエマルジョンを用い白血病や固形癌に対する第 I / II 相臨床研究、進行性膵癌に対するジェムザール併用した第 I 相臨床研究、骨髄異形成症候群 (MDS) に対する少量 WT1 ペプチドワクチン療法の第 I 相臨床研究、BCG-CWS をアジュバントとして用いた第 I 相臨床研究などを行う。

陽子線回転ガントリーに beam on-line PET system (BOLPs)、及び専用の解析機能を搭載した viewer システムの構築を実施する。BOLPs を利用し、生成ポジトロン核の強度・分布の可視化シミュレーションするための核破砕反応メカニズムの解明の基礎的研究、そして、BOLPs の臨床利用を開始する。陽子線治療実施患者で頭頸部、前立腺、肝臓、肺及び脳の症例について、日々の治療での陽子線照射領域を観測する。初回の治療で得られた可視化画像をリファレンスとして、それ以降の日々の陽子線治療で得られる可視化画像との時系列変化を追跡観測する。患者体内の照射領域で生成されるポジトロン放出核による activity 分布の計算をするため、新たな activity 分布計算アルゴリズムの考案及び開発を行う。ペンシルビーム線量分布計算法を高精度化する線量計算アルゴリズムを考案及び開発を行う。また、48CORE の並列計算機システムにおいて、高精度の計算が可能なフルモンテカルロ計算アルゴリズムとして Geant4 を搭載させ、実臨床の線量計算で利用しているペンシルビームアルゴリズムとの計算結果の比較検証を実施する。

5-ALA の術中蛍光組織診断の可能性について、スペクトログラムによる 5-ALA による病理診断結果による蛍光情報の郡分け(腫瘍、境界、非腫瘍)に続き、蛍光強度分布と組織診断の基礎研究を実施する。また、蛍光計測と病理診断の比較するための計測方法を確立し、標本にて比較する。新たな悪性脳腫瘍の手術戦略として、術中 MRI と(DWI)ナビゲーションで 95%以上摘出し、光線力学診断で 100%摘出を目指す。次に、PD レーザ 664nm による光線力学治療で、境界内のレーザーの到達深度数 mm にある残存腫瘍細胞治療する。手術方法の手順は、手術摘出予定時間の約 24 時間前に、レザフィリン静注後、光線力学診断で、残存腫瘍を表面からそぎ落とし、全摘出を目指す。境界内数 mm 内に残存する腫瘍細胞に光線力学治療の臨床研究を実施する。レザフィリンと PD レーザによる光線力学治療は医師主導治験として実施する。

新規に導入した四次元放射線治療装置システムの有用性について評価する。検討項目は、①肺癌症例における安静呼吸下での 4 秒スキャン CT 画像、4 次元 CT による MIP(maximum intensity projection image)像の比較、②肺癌症例の放射線治療計画における呼吸同期照射と安静呼吸下照射の内的標的容積および肺 V20 の比較、とする。

手術不能肺腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法で、胸膜直下の病変の場合、手技前日に入院の上であらかじめ硬膜外麻酔を挿入する。局所麻酔の後、CT 透視下に病変の位置を同定、穿刺針を挿入する。ジェネレーターの出力を 10W より開始し、毎分 5W ずつ上昇させる。焼灼によって組織が加熱脱水を生じ、インピーダンスが急激に上昇し電流が流れにくくなる状態まで通電を続ける。CT を撮像し病変周囲に全周性にスリガラス上の濃度上昇(surrounding GGA)が生じたことを確認して終了とする。病変の大きさに応じて複数回に渡って穿刺を行い、病変全体がもれなく焼灼されるようにする。治療終了後に CT にて気胸、出血

の有無を確認する。

局所前立腺癌に対する勃起神経温存術式の安全な適応基準を確立する目的で空間分解能に優れた 3.0Tesla MRI による前立腺画像を 1 人の放射線診断医が再評価して腫瘍の神経血管束への浸潤の有無を retrospective に判定する。次に前立腺周囲の静脈叢 dorsal vein complex(DVC)評価を目的として三次元グラディエントエコー法による Gd 造影脂肪抑制 T1 強調画像を用いて、volume rendering 法による再構成を行い、三次元画像を作製。スライス厚を 0.5mm, 0.8mm, 1.0mm の 3 種類に設定し、各々の三次元画像を比較検討する。電圧を制御しスパークの発生を押さえることにより血管壁を収縮させることにより凝固させるソフト凝固を前立腺手術に導入し、前立腺全摘における静脈叢の止血に使用するデバイスや方法を順次検討する。

直腸がん骨盤壁固定浸潤再発がんに対する骨盤内臓全摘・仙骨合併切除(TPES)の意義を検討する。TPE の一例に小線源治療を加え手術適応の拡大を行った。79 例を対象に手術時間、出血量、合併症から見た手術侵襲、摘除標本の病理学的検討、予後因子、仙骨切断レベルとの遠隔成績に及ぼす関係などを検討する。92 年～05 年の R048 例を対象に再発腫瘍を取り囲む線維化の程度を 3 群に分類し(f 分類)、脈管侵襲などの病理学的因子、術前 CEA 値、仙骨切断レベルとの遠隔成績に及ぼす関係を検討する。

持続吸引ドレーンの導入前 2005 年 1 月から 2006 年 10 月の解放ドレナージを行っていた膀胱十二指腸切除 70 例と導入後の 2006 年 11 月から 2007 年 12 月の 59 例で膀胱膿の発生頻度、ドレーン交換の要否、ドレーン留置期間、術後在院日数、入院、手術死亡数を比較する。次に導入後の 2006 年 11 月から 2008 年 7 月までの 73 例の術後のドレーン排液アミラーゼを 1.3.5.7POD に測定し、ドレーン早期抜去の是非について検討する。引き続き 2008 年 7 月から 2009 年 9 月の 65 例で

はドレーンアミラーゼに加えドレーン排液の培養を行い安全なドレーン抜去の要件を検討する。

#### (倫理面への配慮)

動物実験においては必要最少動物数を用いるとともに適正な飼育を行う。ト殺は苦痛を伴わないよう配慮するとともに大きな腫瘍を担がん状態で長期飼育し苦痛を与えるような事はしない。臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく臨床研究の倫理指針に準じ各施設の臨床試験審査委員会の許可の下に行う。また独立効果安全性評価委員により研究の続行、停止に関するアドバイスを受ける。個人情報保護には十分注意する。

### C. 研究結果

$\alpha$ GalCer+IL2 刺激単核球培養用に最適な培養液と培養バッグを全細胞及びNK・NKT細胞の増殖効率、培養がん細胞株に対する殺細胞効果並びにサイトカイン産生能を指標にして選択し、臨床使用可能な培養システムを構築した。そのシステムを用いて、3回以上の $\alpha$ GalCer+IL2刺激単核球の培養試験を行い、安定した培養がおこなえることを確認すると共に、培養細胞製剤の物性試験、非臨床安全性試験を行った。その試験結果は、関連指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」の記載項目、治療用細胞製剤製造における必須項目を網羅していた。治療用細胞製剤の試験薬概要書を作製すると共に、進行腎細胞がんに対する細胞免疫療法の臨床研究計画書を作成し、倫理審査委員会に提出した。現在、審議中である。高いADCC活性をもつ健常ボランティア末梢血単核球から、RT-PCR法を用いてFc $\gamma$ RIIIa遺伝子をクローニングした。シーケンスにて、HAFc $\gamma$ RIIIa遺伝子であることを確認した後、発現レトロウイルスベクターを構築した。このレトロウイルスベクターを用いて、培養細胞並びに健常ボランティア単核球にHAFc $\gamma$ RIIIa遺伝子の導入並びに遺伝子発現が可能な事を確認した。

テロメライシンをA549、TE8、SEG1細胞に感染させ、24時間後に放射線照射すると、

Combination Index (CI)において容量依存性に相乗効果が認められた。細胞への放射線照射で生じる二重鎖DNA障害により核内でMre11/Rad50/NBS1 (MRN)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。テロメライシンの感染によりアデノウイルスE1B55kDa蛋白質が誘導され、MRN複合体の分解を促進することでATMのリン酸化を阻害した。また、テロメライシン感染細胞では放射線によるDNA損傷の修復が遅延して、DNA損傷を認識する $\gamma$ H2AXタンパク質発現が遅延した。ヌードマウスの背部皮下に移植した腫瘍にテロメライシンの腫瘍内投与と放射線治療を行ったところ、いずれの腫瘍においても、それぞれの単独に比べて有意に強い抗腫瘍効果が認められた。ヌードマウス同所性ヒト食道扁平上皮癌モデルで放射線治療とテロメライシン腫瘍内投与を2日おきに3回繰返したところ、IVIS非侵襲的イメージングシステムで併用によって有意に顕著な抗腫瘍効果が認められた。臨床研究プロトコル「頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の第I/II相臨床研究」を作成し、平成21年3月25日に岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に申請、第1回審査委員会が4月6日に、第2回が8月3日に開催され、科学的・倫理的妥当性についての審議が進んでいる。

進行肝細胞がん患者を対象にGPC3ペプチドワクチンの第I相試験臨床試験を実施した。安全性と免疫学的有効性が証明され、30mg、3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現するなどの臨床効果も見出された。引き続き第II相試験を計画して有効性を検証する。根治的治療後の再発予防効果を検証する臨床第II相試験の推奨投与量は3.0mgに決定して、国立がんセンター倫理審査委員会に申請し承認されてスタートし、順調に登録が進んでいる。ペプチドワクチン後の患者から採取した末梢血リンパ球を



用いて、HLA-A2, A24拘束性のペプチド特異的CTLクローンを樹立した。これらのCTLクローンはGPC3ペプチド特異的な反応を示した。HLA-A2のCTLクローンはいずれもGPC3ペプチドに対して高い親和力を持っており、GPC3発現がん細胞株に対してHLA-class I拘束性に細胞傷害性を示した。

WT1ペプチドワクチンを再発グリオブラストーマ36例（全例が放射線照射済み）に対して毎週1回、計12回投与。36例のうち、PR2例、SD19例、PD15例であり、overall survival rateは13.9%、disease control rateは58.3%であった。254週と203週の2人は治癒の可能性が高い。全例において、重篤な副作用はみられない。進行性膵癌患者22例（IVa4例、IVb15例、再燃3例）に対して、ジェムザール併用WT1ペプチドワクチン療法を施行したところ、PR5例（23.8%）、SD11例（52.4%）、PD5例、評価不能1例であった。Response rate 52.4%、disease control rate 76.2%であった。PRの2例は手術可能となり、そのうち1例は手術時摘出標本で残存腫瘍細胞が検出されず、組織学的完全寛解であった。ジェムザールによると思われる副作用以外特別なものはなかった。MDSに対する少量WT1ペプチド投与の臨床研究では、5 $\mu$ g投与群では2例に臨床効果が出現（残り1例は評価不能）し、このうち1例は、現在まで4年10ヶ月にわたり継続投与している。15 $\mu$ g投与群では1例が白血病細胞が減少し、有効であった。他の1例は無効であり、残り1例は評価不能であった。予想どおり、WT1ペプチドワクチンの投与により顆粒球の減少が生じるが、G-CSFの投与により回復させることが明らかになった。

陽子線治療を実施した137症例について約3000枚の可視化画像を得た（図1参照）。頭頸部（副鼻腔腫瘍）の陽子線治療においては、治療途中での腫瘍の変化に対応した照射領域の可視化画像の変化を観測でき、46症例中3症例で

速やかに再計画へフィードバックをすることが出来た。壊死した肝臓腫瘍の場合においては、腫瘍内で生成されたポジロン放出核のwashout効果が優位的に遅いことが観測された。陽子線線量分布計算で利用しているペンシルビームアルゴリズムの線量計算精度を向上させるために、ガウス形状を持つ陽子線ペンシルビームをデルタ関数で細分割する手法、Delta-functional Multi Segmented Pencil Beam Algorithm (DMS-PBA)を考案した。ペンシルビームを構成する側方のガウス分布形状をデルタ関数で細分化することで、体内中での陽子線の流れを精密に再現することが可能となる。不均質物質における物質の境界領域において、DMS-PBAにおいては高密度部分とそうでない部分を通過する陽子線がその部分で損失するエネルギーの差を計算することができ、ブラッグピークが2本となる現象を正しく再現した。

5-ALAによる病理診断結果による蛍光情報の郡分け（腫瘍、境界、非腫瘍）を、全38症例中9症例のグレード4の患者で実施した。全72組織中で、腫瘍組織は22個、境界組織は26個、非腫瘍組織は24個である。腫瘍組織ではPpIXの集積が高く、非腫瘍組織では低い。境界組織では腫瘍、非腫瘍両方の特徴が見られ、中にはピーク波長がシフトしている組織も観察された。判別分析による3群の判別結果より、正判別率は81.9%となり、MRI診断に比べて26.3%の向上を果たすことが出来た。悪性脳腫瘍に対するレザフィリンと半導体レーザーによる光線力学療法の臨床研究を実施した。自験例4例と東京医大で実施された臨床研究を調査し、治験薬概要書に反映させた。悪性脳腫瘍17例の無増悪生存(PFS)期間の中央値は3.7ヶ月であり、6ヶ月PFS率は31.4%であった。10例の悪性神経膠腫(GBM)症例のPFS期間中央値は、3.7ヶ月、6ヶ月PFS率は28%であった。レザフィリンと664nmのPDレーザーを使用した悪性脳腫瘍の光線力学診断・治療は、H21年4月より、

東京医大と東京女子医大で光線力学治療の医師主導治験を実施した。現在までに11症例が実施された。

新規四次元放射線治療システムの評価では、肺癌5症例における安静呼吸下での4秒スキャンCT画像、4次元CTによるMIP像の比較にて、全例でこれまでの安静呼吸下照射で使用していた4秒スキャンCT画像と比較して、四次元CTにおけるMIP像での腫瘍容積が大きくなった。四次元CTを用いたMIP像では、4秒スキャンでは得られない真のITVが取得可能であると考えた。また、四次元CTを用いた呼吸同期照射と安静呼吸下照射の比較では、呼吸同期照射において内的標的容積の減少に伴う治療体積の減少と肺合併症の指標となる肺V20の減少が得られた。呼吸同期照射により、体幹部定位照射の進行期症例や呼吸機能不良症例への適応拡大、肺癌以外の疾患への適応拡大が可能であると考えた。

平成21年12月末までにラジオ波熱凝固療法を延べ71例に施行した。これまでのところ気胸でドレナージを要した例が存在する程度でその他の重篤な合併症はなく、死亡例も存在しない。胸膜に近接した病変については、硬膜外麻酔を併用し疼痛コントロールは比較的良好である。治療効果は今後の検討課題と思われる。

前立腺癌の3.0Tesla MRI画像より神経血管束浸潤ありと診断した25箇所となしと診断した83箇所を検討したところ感度80.0%、特異度89.8%、陽性的中率64.0%、陰性的中率95.2%であった。この結果に基づき同一術者で2008年1月以降13例に神経温存術式を施行し1例(7.69%)に断端陽性を認めた。本研究を施行する以前では35例9例(25.7%)であり格段に成績は向上したことを確認した。3次元画像によるDVCの描出については42例において画像を検討したところ、従来サントリーニ静脈叢を構成していると考えられてきたdorsal vein of penisとDVCの直接的な交通はほとんど確認されず、前立腺周囲の

静脈は内陰部静脈と交通しており、被膜内血管あるいは浅背静脈を形成していた。このことは長く信じられてきた従来の概念と逆であることが側方の止血を困難にしていると考えられ、画像をもとに、より確実な対応が可能となった。DVCの処理法についてはソフト凝固の方法をいろいろ検討し、最終的には遠位端は収束結紮としバイポーラソフト凝固をシーリングが完成したことを確認できるオートステップモードを使用することが最も確実との結論に到達した。前立腺尖部処理に関するアウトカムについて、研究を開始する以前の2008年5月から2009年1月に同一術者により実施された前立腺全摘43例(コントロール)と最終的に止血方法を確立した2009年9月以降の6例において出血量は平均632mlから370.5mlと減少、前立腺尖部切除断端陰性率はコントロール群が65%であったが最終的には85.7%に改善したことを確認した。

FRTに対するTPESの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ga適応基準と考えられた。5年生存率50%以上の成績が得られた。静脈性出血量減少を図る手術手順を確立したが、再々発を53例68%(局所18例、遠隔35例)に認めた。うち遠隔転移のみの例が3分の2で、肺転移再発が30例、86%と大半を占めた。再々発時に肺切除術を施行した症例の3年生存率は60%であった。

睪がんの術後、閉鎖式持続吸引ドレーンの導入により膀胱瘻の発生頻度は54%から32%に低下、ドレーン交換の必要症例も66%から41%に低下、ドレーン留置期間も18日から8日に短縮、術後在院日数も27日から16日にいずれも有意に短縮低下した。入院、手術死亡も導入前が4.2%に対

し導入後は0%であった。ドレーン排液アミラーゼ値の検討では特に膵液塵のハイリスクである soft pancreas の場合いったん低下したアミラーゼ濃度と量の積が7PODに再上昇し膵液塵を併発する症例が存在することが判明した。培養の検査を追加した65例の解析では当該期間中の膵液塵発生率は65例中28例(43.1%)であった。膵液塵の予測に関する単因子解析ではドレーンアミラーゼ値、培養を含めた8因子が有意に関連したが、多因子解析の結果 POD1D-amy  $\geq$  10000、POD3D-culture(+)の2因子に有意な相関を認めた。この両者を満たす症例は32例中膵液塵が発生したのは25例(78%)で、両者を満たさない症例33例中3例(9%)に膵液塵が発生した。この3例中2例はPOD5D-amy < 1000であったことを鑑み、安全なドレーン抜去要件を POD1D-amy < 10000、POD3D-culture (-)、POD5D-amy < 1000とした。

#### D. 考察

$\alpha$ GalCer+IL2 刺激単核球用に最適化され、且臨床使用可能な培養システムを開発した。このシステムを用いて製造した、培養細胞製剤の物性試験並びに非臨床安全性試験結果は、関連指針に準拠しており、臨床応用のための必要条件を満たしている。これらのことは、我々のアプローチが治療用細胞製剤の製造法として有用であることを示唆している。レトロウイルスベクターを用いた、単核球への HAFc  $\gamma$  RIIIa 遺伝子発現導入は、低親和性 Fc  $\gamma$  RIIIa を持つ患者の抗体療法の治療効果を高めることができると期待されることから、今後さらなる基礎検討を行い、できるだけ早期に臨床応用を行う。

テロメラーゼ特異的ナノパイオ・ウイルス製剤テロメラインは、癌細胞で選択的に増殖することにより広い範囲の癌細胞死を引き起こす。米国におけるテロメラインの各種進行固形癌に対する第I相臨床試験は終了し、その安全性と体内動態、抗腫瘍活性が明らかとなった。本研究では、

前臨床研究としてテロメラインの腫瘍内投与と局所放射線治療の併用効果が検証され、その分子機構としてアデノウイルス E1B55kDa タンパク質発現が放射線によって生じる DNA 障害の修復を阻害することを明らかにしてきた。今後は、現在審議中である臨床研究プロトコルが承認された後、厚生労働省 厚生科学審議会科学技術部会に提出し、本邦で初めてとなるウイルス治療と放射線治療による集学的治療の早期の臨床応用を進めていく予定である。

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、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、臨床的効果も見出すことができたと考えている。ペプチドワクチン後の患者から採取した末梢血リンパ球を用いて、HLA-A2, A24 拘束性のペプチド特異的 CTL クローンを樹立できた。この件の療法標準化へ向けては科学的第II相試験が大事である。GPC3 は、悪性黒色腫、小児がん、卵巣明細胞がん、肺扁平上皮がんにも発現しており、それらのがん種に対しても、他施設と連携し、臨床試験の実施体制を整えている。他の GPC3 発現がん細胞株を用いた解析などを行ない、細胞療法の臨床応用を目指す。

WT1 ペプチド免疫療法は、きわめて予後不良な再発グリオブラストーマや進行性膵癌に対しても臨床効果を出しうるようになった。これらの疾患に臨床効果が出現した背景として考えられることは、再発グリオブラストーマでは、前治療としてほとんど抗がん剤が投与されおらず、進行性膵癌においても大部分の症例が初発例であり、抗がん剤の前治療は行なわれていない。このように両疾患では、抗がん剤前治療がないか、あっても軽微であるので、患者の免疫能が温存されており、そのため臨床効果が出現しやすいと考えられるかもしれない。MDS は、stem cell leukemia であるので、WT-CTL が WT1<sup>+</sup>leukemic stem cell を kill することにより著効を呈しや

すいと考えられる。

患者体内における陽子線の照射された位置の確認システムの構築及びその実用化を実現し、臨床利用を開始した。患者体内におけるリアルタイムでの陽子線照射領域の可視化を実現出来た。患者体内における陽子線の照射された位置の確認及び照射方法を正確にシミュレートするシステムに搭載する、新しい activity 分布及び線量分布計算アルゴリズムの開発を行った。高精度の陽子線治療である DAPT を実現するため、そのコア部分である患者体内における陽子線の照射された位置の確認システムとシミュレーションシステム及び照射方法の正確なシミュレーションシステムの構築と実用を行い、予定されていた部分の研究目的は十分に達成された。

5LA を用いた悪性脳腫瘍の存在診断は判別分析の結果より、境界組織に対する判別が MRI 正判別率 55.6% よりも優れていた。蛍光の強弱で、細胞の集積具合や核の性状的に見て明らかな違いは見られなかった。様々な条件の違いにより、蛍光強度主体の計測で明確な線引きは困難であった。病理診断と蛍光スペクトルの精確な比較で、腫瘍判別に有効な特徴量を発見できる可能性が示された。肉眼では疑陽性症例も、蛍光スペクトル計測で非腫瘍であることを特定できる可能性が示された。PDT の GBM の多くは再発例で、腫瘍が機能領域とその周辺に位置している治療困難症例であり、無増悪生存期間の中央値に強い影響を与えると考えられる。

新規四次元放射線治療システムの評価にて、四次元 CT および呼吸同期照射の有用性を確認した。体幹部定位照射にこれらの治療技術を導入することで、進行期症例や呼吸機能不良症例への適応拡大や、肺癌以外の疾患への適応拡大が可能であると考えた。

ラジオ波熱凝固療法の手技の安定化に伴い、気胸に関してはドレナージを必要とするものの頻度は初期に比べてかなり減少した。これまでのと

ころ重篤な合併症はなく、本治療法は比較的安全な局所療法と考えられるが、現在最長で 33 ヶ月の経過である今後は 3 年以上の長期予後の評価が必要である。さらに肺線維症あるいは間質性肺炎など、従来の放射線治療では治療適応外とされた症例に対してもラジオ波熱凝固療法は問題なく施行しうることも確認できた(それらの増悪例なし)。またラジオ波熱凝固療法は焼灼後の局所再発症例に対しても繰り返し施行が可能であり、実際再 RFA 施行例をすでに経験している。このように従来はやむなく緩和ケアなどに回っていた患者を救済することができる可能性があるため、本研究の社会的貢献度は高い。

従来前立腺全摘の処理において尖部処理は機能的、腫瘍学的アウトカムに大きく関与するが個体差があり技術が必要であった。3.0 Tesla MRI を駆使することで適切な勃起神経温存術式の選択や静脈叢を把握し的確な手術が可能となった。特に従来長く信じられてきた静脈叢の構造が実際は逆であることを確認したことは画期的である。更に実際の手技においては新しい技術であるソフト凝固が確実かつ簡便であることを確認した。今後前立腺全摘を施行する泌尿器科医にとって本研究は非常に役立つ結果となった。

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。

安全な腭頭十二指腸切除術の術式の工夫により術後合併症を減らす努力をしてきたが、術後管理としての持続吸引ドレーンの導入により、腭液

瘻の発生頻度を低下させ、在院日数を短縮、その結果手術死亡率も低下させられることを証明してきた。soft pancreas では3,5PODでD-amyが低くても7PODで再上昇し、膵液瘻が発生する可能性があることを指摘し、ドレーンの早期抜去に警鐘を鳴らすことができ、さらに安全なドレーン抜去の要件を定義するため、ドレーン排液の培養の結果を合わせ検討した結果、今回の結果のごとく基準ができたことは意義深いと考える。今後はこの抜去要件で5~6PODでのドレーン抜去をprospectiveに行い、安全性を確認予定である。

#### E. 結論

がんの生物学的治療の試みは多くの研究室で行われているがヒトのがんに対する臨床試験までこぎつけることが出来るものは少ない。当研究班で行った細胞療法に用いるリンパ球の製造は関連指針に準拠したものであり、プロトコール治療の実施によりその意義が明らかにされる。GPS-3、WT-1を用いたワクチン療法や、腫瘍溶解性ウィルステロメライシン療法の試みが実際に行われてきた。最終的には製薬メーカーとの共同により薬事承認への道が開けるような臨床試験が必要と思われるが、その足がかりを築きつつある。また、細胞療法ワクチン療法の試みの過程は宿主免疫反応を的確に把握しうる方法、リンパ球の殺細胞作用を向上させる方法を開発しつつあり、臨床的に期待がもたれる。

局所集積性の高い陽子線治療で腫瘍への確に照射する為の技術、実際に照射された位置を確認するための技術を導入し、照射量を正確にシミュレートできる方法を開発した事はより効果的陽子線治療の具体化に期待が懸けられる。新規四次元放射線治療システムと呼吸同期により治療体積の減少による毒性の軽減が可能となる。また、放射線治療QA、QCを具体化しえたことにより正確な放射線治療が可能となった。光線力学的診断、治療の導入によって脳腫瘍の的確な部位診断、腫

瘍部位の除去により、治療成績の向上が期待される。

胃がん、大腸がん、膵がん、前立腺がんに対する的確な手術方法の開発により、治療成績の向上と、術後合併症の減少が可能となった。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表 論文発表

1. Kim. Y. K, Ishi. i G, Goto. K, Ota. S, Kubota. K, Murata. Y, Mishima. M, Saijo. N., Nishiwaki. Y, Ochiai. A., Expression of breast cancer resistance protein is associated with a poor clinical outcome in patients with small-cell lung cancer. ELSEVIER, Lung Cancer 65, 105-111, 2009.
2. Saito. Y, Sai. K, Maekawa. K, Shirao. K, Hamaguchi. T, Yamamoto. N, Kunitoh. H, Ohe. Y, Yamada. Y, Tamura. T, Yoshida. T, Minami. H, Ohtsu. A, Matsumura. Y, Saijo. N and Sawada. J., Close Association of UGT 1A9 IVS1+399C>T with UGT 1A1 \*28, \*6, or \*60 Haplotype and its apparent influence on 7-Ethy-10-hydroxycomptothecin (SN-38) Glucuronidation in Japanese., Drug Meta. and Dipos. 37(2):272-276, 2009.
3. Kunitoh. H, Tamura. T, Shibata. T, Imai. M, Nishiwaki. Y, Nishio. M, Yokoyama. A, Watanabe. K, Noda. K, and Saijo. N., JCOG Lung Cancer Study Group, Tokyo, Japan., A randomized trial intrapericardial bleomycin for malignait pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811), B. J.

- Cancer(2009)100:464-469, 2009.
4. Sekine. I, Shimizu. C, Nishiio. K, Saijo. N and Tamura. T., A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with breast cancer., *Int J Clin Oncol* 14(2):112-119, APL 2009.
  5. Matsubara. J, Ono. M, Negishi. A, Ueno. H, Okusaka. T, Furuse J, Furuta. K, Sugiyama. E, Chiba. T, Saijo. N, Hirohashi. S and Yamada. T., Identification of a Predictive Biomarker for Hematologic Toxicities of Gemcitabine., *J Clin. Oncol.* 27(13):2261-2268, 2009.
  6. Takeda. K, Negoro. S, Tamura. T, Nishiwaki. Y, Kudoh. S, Yokota. S, Matsui. K, Semba. H, Nakagawa. K, Takeda. Y, Ando. M, Shibata. T and Saijo N., Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel second-line treatment for non-small cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial(JCOG0104), *Ann Oncol.* 20: 835-841, 2009.
  7. Saijo. N, Takeuchi. M and Kunitoh. H., Reasons for response differences seen in the V15-32, INTEREST and IPASS trials., *Nature Rev. Clin. Oncol.* 6(6):287-294, 2009.
  8. Kim. Y.H, Kubota. K, Goto. K, Yoh. K, Niho. S, Ohamatsu. H, Saijo. N and Nishiwaki. Y., A Phase I study of Gemcitabine and Carboplatin in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2., *Jpn J Clin Oncol*, 39(9):576-581, 2009.
  9. Mok. T.S, Wu Y.L, Thongprasert. S, Yang. C.H, Chu. D.T, Saijo.N, Sunpaweravong. P, Han. B, Margono. B, Ichinose. Y, Nishiwaki.Y, Ohe.Y, Yang J.J, Cehwaskulyong B, Jian. H, Duffield. E.L, Watkins. C.L, Armour. A.A and Fukuoka. M., Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma., *New Eng J Med*, 361(10):947-957, 2009(Sep 3, 2009).
  10. Sekine. I, Ichinose. Y, Nishiwaki. Y, Yamamoto. N, Tsuboi. M, Nakagawa. N, Shinkai. T, Negoro. S, Imamura. F, Eguchi. K, Takeda. K, Itoh. Y, Tamura. T, Saijo. N and Fukuoka. M., Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small cell lung cancer: Result of a randomized phase III study(V-15-32) of gefitinib versus docetaxel., *Ann Oncol* 20, 1483-1488, 2009(12 March 2009).
  11. Kim. Y.H, Kubota. K, Goto. K, Yoh. K, Niho. S, Ohmatsu. H, Saijo. N, Nishiwaki. Y., A phase I study of Gemcitabine and Carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2., *Jpn J Clin Oncol*, 39(9)576-581, 2009
  12. Matsumoto. K, Arao. T, Tanaka. K, Kaneda. H, Kudo. K, Fujita. Y, Tamura. D, Ohmatsu. K, Tamura. T, Yamada. Y, Saijo. N and Nishio. K., mTOR signal and Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  regulate CD133 expression in cancer cells., *Cancer Res* 2009:69(18), 7160-7164, Sep

- 15 2009.
13. Kubota. K, Niho. S, Enatsu. S, Nambu. Y, Nishiwaki. Y, Saijo. N and Fukuoka. M., Efficacy Differences of Pemetrexed by Histology in Pretreated Patients with Stage III B / IV Non-Small Cell Lung Cancer, Review of results from an open-label randomized phase II study, *J Thora Oncol*, 4(12):1530-1536, 2009.
  14. Yamamoto. N, Tamura. T, Kurata. T, Yamamoto. N, Sekine. I, Kunitoh. H, Ohe. Y, Saijo. N., A dose-finding and pharmacokinetic study of nedaplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer, *Cancer Chemother Pharmacol* 65: 79-88, 2009.
  15. Sangha. R, Lara. P.N, Adjei. A.A, Baas. P, Choy. H, Gasper. L.E, Goss. G, Saijo. N., Schiller. J.H, Vokes. E-E, Gandara. D.R., Cooperative Group Research Endeavors in Small - Cell Lung Cancer: Current and Future Directions., *Clin Lung Cancer*, 110(5), 322-330, 2009.
  16. Gandara. D, Kawaguchi. T, Crowley. J, Moon. J, Furuse. K, Kawahara. M, Teramukai. S, Ohe. Y, Kubota. K, Williamson. S.K, Gautschi. O, Lenz. H.J, Mcleod. H.L, Lara. P.N, Jr. Coltman. C.A, Fukuoka. M, Saijo. N., Fukushima. M, Mack. P-C., Japanese-US Common-Arm Analysis of Paclitaxel Non-Small-Cell Lung Cancer: A Model for Assessing Population-related Pharmacogenomics., *J Clin Oncol.*, 27(21), 3540-3546, 2009.
  17. Walelee. H, Loo. B.W, Jr. Kernsitine. K.H, Putnam. J.B, Jr. Edelman. M.E, Vokes. E.E, Schiller. J.H, Baas.P, Saijo. N., Adjei. A, Goss.G, Choy.H and Gandara. D.R., Cooperative Group Research Efforts in Thoracic Malignancies 2009: A Review from the 10<sup>th</sup> Annual International Lung Cancer Congress, *Clin. Lung Cancer*, 10(6), 398-404, 2009.
  18. Fujii. T, Kunitane. H, Okamoto. H, Watanabe. K, Kunitoh. H, Mori. K, Yokoyama. A, Fukuda. H, Tamura. T and Saijo. N., A phase II study of cisplatin and irinotecan as induction chemotherapy followed by accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy with daily low-dose carboplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer: JCOG 9510, *Jpn Clin Oncol (JJCO)*, 39(12):784-790, 2009.
  19. Kunitoh. H, Tamura. T, Shibata. T, Nakagawa. K, Takeda. K, Nishiwaki. Y, Osaki. Y, Noda. K, Yokoyama. A, Saijo. N and JCOG Lung Cancer Study Group., A phase II trial of dose-dense chemotherapy in patients with disseminated thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9605), *British J. Cancer*, 101(9), 1549-1554, 2009.
  20. Tatewaki N, Maekawa K, Katori N, Kurose K, Kaniwa N, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Nokihara H, Sekine I, Tamura T, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J. Genetic variations and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTT1 and GSTM1, in a Japanese patient population., *Drug*

- Metab. Pharmacokinet, 24(1), 118-126, 2009.
21. Tsuboi M, Ezaki K, Tobinai K, Ohashi Y, Saijo N., Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multicenter, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study., *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 39(3), 163-168, 2009.
  22. Nishio. T, Miyatake. A, Ogino. T, Nakagawa. K, Saijo. N and Esumi. H., The Development and clinical use of a beam on-line pet system mounted on a rotating gantry port in proton therapy., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 76(1), 277-286, 2010.
  23. Matsubara. J, Ono. M, Honda. K, Negishi. A, Ueno. H, Okusaka. T, Furuse. J, Furuta. K, Sugisya. E, Saito. Y, Kaniwa. N, Sawada. J, Shoji. A, Sakuma. T, Chiba. T, Saijo. N, Hirohashi. S and Yamada. T., Survival prediction for pancreatic cancer patients receiving gemcitabine treatment., MCP papers in press 2010.
  24. Nagano. T, Kim Y-H, Goto. K, Kubota. K, Ohmatsu. H, Niho. S, Yoh. K, Naito. Y, Saijo. N, Nishiwaki. Y., Re-Challenge chemotherapy for relapsed non-small - cell lung cancer., *Lung Cancer* in press, 2010.
  25. Kunitoh, H., Kato, H., Tsuboi, M., Shibata, T., Asamura, H., Ichinose, Y., Katakami, N., Nagai, K., Mitsudomi, T., Matsumura, A., Nakagawa, K., Tada, H., Saijo, N.: 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.
  26. Sekine, I., Sumi, M., Saijo, N. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *The Oncologist*, 13(Suppl 1): 21-27, 2008. [review]
  27. Sai, K., Saito, Y., Sakamoto, H., Shirao, K., Kurose, K., Saeki, M., Ozawa, S., Kaniwa, N., Hirohashi, S., Saijo, N., Sawada, JI.  
Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1\*6 for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients. *Cancer Lett.*, 261(2): 165-171, 2008.
  28. Suzuki, Y., Tokuda, Y., Fujiwara, Y., Minami, H., Ohashi, Y., Saijo, N. Weekly epoetin beta maintains haemoglobin levels and improves quality of life in patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.*, 38(3): 214-221, 2008.
  29. Sai, K., Saito, Y., Itoda, M., Fukushima-Uesaka, H., Nishimaki-Mogami, T., Ozawa, S., Maekawa, K., Kurose, K., Kaniwa, N., Kawamoto, M., Kamatani, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Matsumura, Y., Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J.



- Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population.  
Drug Metab Pharmacokinet., 23(2): 139-147, 2008.
30. Langer, C.J., Wakelee, H., Schiller, J., Choy, H., Shepherd, F., Vokes, E.E., Adjei, A.A., Baas, P., Saijo, N., Gandara, D.R.  
Cooperative group portfolio in locally advanced non-small-cell lung cancer: are we making progress?  
Clin Lung Cancer, 9(2): 85-91, 2008.
31. Kiura, K., Nakagawa, K., Shinkai, T., Eguchi, K., Ohe, Y., Yamamoto, N., Tsuboi, M., Yokota, S., Seto, T., Jiang, H., Nishio, K., Saijo, N., Fukuoka, M.  
A randomized, double-blind, phase IIa dose-finding study of Vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer.  
J Thorac Oncol., 3(4): 386-393, 2008.
32. Saijo, N., Miki, T., Kubota, Y., Naito, S., Akaza, H., Takahashi, S., Minami, H.  
Report from the second Japanese Urological Association-Japanese Society of Medical Oncology joint conference, 2007: 'diagnosis and treatment of urological malignant tumors: how can we promote subspecialists?'  
Int. J. Urol., 15(5): 389-393, 2008.
33. Naito, Y., Kubota, K., Nihei, K., Fujii, T., Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Saijo, N., Nishiwaki, Y.  
Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer.  
J Thorac Oncol., 3(6): 617-622, 2008.
34. Kubota, K., Nishiwaki, Y., Tamura, T., Nakagawa, K., Matsui, K., Watanabe, K., Hida, T., Kawahara, M., Katakami, N., Takeda, K., Yokohama, A., Noda, K., Fukuoka, M., and Saijo, N.  
Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer - A Phase II study-, J. Thorac, Oncol. 3(12):1439-1445, 2008
35. Kim S-R, Saito Y, Maekawa K, Sugiyama E, Kaniwa N, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Morizane C, Yamamoto N, Yoshida T, Kamatani N, Furuse J, Ishii H, Saijo, N., Ozawa S and Sawada J. Twenty Novel Genetic Variations and Haplotype Structures of the DCK Gene Encoding Human Deoxycytidine Kinase(dCK)  
Drug Metab. Pharmacokinet, 23(5): 379-384, 2008
36. 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., Saijo, N.  
Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism.  
J Clin Oncol., 25(1): 32-42, 2007.
37. Ohe, Y., Ohashi, Y., Kubota, K., Tamura, T., Nakagawa, K., Negoro, S., Nishiwaki, Y., Saijo, N., 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.

- 2007.
38. Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., Saijo, N., 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.
  39. Saijo, N.  
Clinical trials across continents: Drug development challenges regarding international collaborations. *ASCO 2007 Educational Book*, 177-179, 2007.
  40. Takeda, M., Arao, T., Yokote, H., Komatsu, T., Yanagihara, K., Sasaki, H., Yamada, Y., Tamura, T., Fukuoka, K., Kimura, H., Saijo, N., 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.
  41. Sekine, I., Minna, J.D., Nishio, K., Saijo, N., Tamura, T.  
Genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents: a literature review. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(5): 329-336, 2007. (Review)
  42. 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., Saijo, N.  
Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1\*6 and \*28. *Pharmacogenet Genomics*, 17(7): 497-504, 2007.
  43. 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., Saijo, N., Sawada, J.  
CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. *Pharmacogenet Genomics*, 17(7): 461-467, 2007.
  44. Okamoto, H., Watanabe, K., Kunikane, H., Yokoyama, A., Kudoh, S., Asakawa, T., Shibata, T., Kunitoh, H., Tamura, T., Saijo, N.  
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.
  45. Niho, S., Fujii, H., Murakami, K., Nagase, S., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Sekiguchi, R., Nawano, S., Saijo, N., 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.
  46. Sakai, K., Yokote, H., Murakami-Murofushi, K., Tamura, T., Saijo, N., 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.
47. Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Saijo, N., Tamura, T.  
Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. Tohoku J Exp Med., 213(1): 17-23, 2007. (Review)
48. Yoh, K., Kubota, K., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., Saijo, N., 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.
49. 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., Saijo, N., Sawada, J.  
Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population. Drug Metab Dispos., 35(10): 1865-1872, 2007.
50. Kaniwa, N., Sugiyama, E., Kim, S-R., Saito, Y., Sawada, J., Furuse, J., Ishii, H., Yoshida, T., Ueno, H., Okusaka, T., Saijo, N.  
Genotype-based methods for anticipating gemcitabine-related severe toxicities may lead to false-negative results. J Clin Oncol., 25(30): 4855-4856, 2007. (Author reply)
51. 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., Saijo, N., 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.
52. Yoshida, K., Sugiura, T., Takifuji, N., Kawahara, M., Matsui, K., Kudoh, S., Takada, M., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y., Fukuda, H., Saijo, N.  
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.
53. 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., Saijo, N., 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.
54. 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., Saijo, N., Sawada, J.  
Genetic variations of VDR/NR1H1 encoding vitamin D receptor in a Japanese population. Drug Metab Pharmacokinet., 22(6): 462-467, 2007.
55. Soeda A, Morita-Hoshi Y, Makiyama H, Morizane C, Ueno H, Ikeda M, Okusaka T,

- Yamagata S, Takahashi N, Hyodo I, Takaue Y, Heike Y. Regular dose of gemcitabine induces an increase in CD14+ monocytes and CD11c+ dendritic cells in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Dec;39(12):797-806.
56. Fuji S, Kim SW, Mori S, Kamiya K, Yoshimura K, Yokoyama H, Kurosawa S, Saito B, Takahashi T, Kuwahara S, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y and Fukuda T. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. *Bone marrow transplant*, 44(2):105-11, 2009.
57. Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y and Fukuda T. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplant* 2009.
58. Fuji S, Heike Y, et al. Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 510-517.
59. Iizuka A, Heike Y, et al. 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* 2008; 123: 100-107.
60. Imataki O, Heike Y, Makiyama H, et al. Insufficient ex vivo expansion of Valpha24(+) natural killer T cells in malignant lymphoma patients related to the suppressed expression of CD1d molecules on CD14(+) cells. *Cytotherapy* 2008; 10: 497-506.
61. Kanda Y, Heike Y, et al. Allo-SCT using reduced-intensity conditioning against advanced pancreatic cancer: a Japanese survey. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 99-103
62. Maruyama D, Heike Y, et al. Stromal cells in bone marrow play important roles in pro-inflammatory cytokine secretion causing fever following bortezomib administration in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2008; 88: 396-402.
63. Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, et al. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 515-521
64. Yamasaki S, Heike Y, Mori S, et al. 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; 10: 252-259.
65. 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.
66. 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.
67. 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