

201019042 A

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
及び臨床応用に関する総合的な研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 平

平成 23 (2011) 年 3 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
及び臨床応用に関する総合的な研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 平

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 研究班構成員名簿 1
II. 平成22年度総括研究報告	
がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究 3
国立がん研究センター東病院肝胆膵腫瘍科肝胆膵外科 木下 平	
III. 分担研究報告	
1. 分子標的治療薬を中心とする革新的がん治療法の評価法に関する研究 13
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 西條 長宏	
2. 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 16
国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発部 荻野 尚	
3. 高精度放射線治療を含む臨床研究における精度管理システムの開発19
国立がん研究センター中央病院放射線治療科 角 美奈子	
4. 切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法に関する研究 22
国立がん研究センター中央病院呼吸器腫瘍科呼吸器外科 渡辺俊一	
5. Precision-guided surgery (PGS:精密誘導手術)を誘導する技術の開発 24
東京女子医科大学先端生命医科学研究所先端工学外科学分野 伊関 洋	
6. 早期胃癌に対する合理的治療法の開発 26
癌研有明病院消化器外科 佐野 武	
7. 泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究 27
国立がん研究センター中央病院泌尿器後腹膜腫瘍科 藤元 博行	
8. 局所再発癌に対する合理的な手術法の開発 28
国立がん研究センター中央病院下部消化管外科 森谷 亘皓	
9. 科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発 30
国立がん研究センター東病院 臨床開発センター機能再生室 中面 哲也	
10. 科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発 33
国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科造血幹細胞移植科 平家 勇司	

11. がん特異的蛍光発現ウイルス製剤による診断研究 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・腫瘍外科学 藤原 俊義 35
12. WT1ペプチド癌ワクチンの開発 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学 杉山 治夫 37
13. 体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発 広島大学病院医歯薬学総合研究科放射線治療学 永田 靖 40
14. 死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発 国立がん研究センター東病院肝胆膵外科 高橋進一郎 42
15. Stage II/III食道がんに対する新しい化学放射線療法の開発に関する研究 国立がん研究センター東病院臨床開発センター 大津 敦 45
16. 頭頸部癌に対する革新的診断と治療技術の開発に関する研究 国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科 矢野 友規 47
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 49
V. 研究成果の刊行物・別刷 55

I. 研究班構成員名簿

がん治療のための革新的新技術の開発
及び臨床応用に関する総合的な研究班

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	木下 平	国立がん研究センター東病院	副院長
研究分担者	西條 長宏	近畿大学医学部	教授
	荻野 尚	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター	部長
	角 美奈子	国立がん研究センター中央病院	医長
	渡辺 俊一	国立がん研究センター中央病院	医長
	伊関 洋	東京女子医科大学先端生命医科学研究所	教授
	佐野 武	癌研有明病院	部長
	藤元 博行	国立がん研究センター中央病院	科長
	森谷 亘皓	国立がん研究センター中央病院	科長
	中面 哲也	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター	室長
	平家 勇司	国立がん研究センター中央病院	医長
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
	杉山 治夫	大阪大学大学院医学系研究科	教授
	永田 靖	広島大学病院医歯薬学総合研究科	教授
	高橋 進一郎	国立がん研究センター東病院	医長
	大津 敦	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター	センター長
矢野 友規	国立がん研究センター東病院	医長	

Ⅱ. 平成22年度総括研究報告

がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究

研究代表者 木下 平 国立がん研究センター東病院 副院長

研究要旨

分子標的治療薬を含めた革新的治療法の評価法を確立し、治療効果を最大限に得るための併用療法を具体化する。HSP105やWT-1などの癌特異抗原を標的とするワクチン免疫療法を開発し、質の高い臨床試験で評価する。αGalCer+IL2刺激自家単核球を用いた免疫療法を開発する。また、癌特異的GFP蛍光発現アデノウイルスであるテロメスキャンによる癌細胞の可視化できる方法の開発と臨床応用を検討する。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、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、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。StageII/III食道癌に対する新しい放射線化学療法を開発する。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。早期頭頸部癌におけるハイリスク患者のスクリーニング法と内視鏡的粘膜切除の技術を開発し確立する。脳内の機能領域、正常組織、腫瘍組織を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PGS手術の開発。前立腺癌で新しい画像診断データに基づく安全な神経機能温存全摘術を確立する。再発大腸癌に対する適正な手術法の確立。早期胃癌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。進行膵癌に対する安全な切除術式と術後管理法を確立する。

研究分担者

西條 長宏 近畿大学医学部腫瘍内科 教授
荻野 尚 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター粒子線医学開発部
部長
角 美奈子 国立がん研究センター中央病院
放射線治療科 医長
渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院
呼吸器腫瘍科呼吸器外科 医長
伊関 洋 東京女子医科大学先端生命医科学
研究所 教授
佐野 武 癌研有明病院消化器外科 上部消化管
担当部長
藤元 博行 国立がん研究センター中央病院
泌尿器後腹膜腫瘍科 科長
森谷 亘皓 国立がん研究センター中央病院
下部消化管外科 科長
中面 哲也 国立がん研究センター東病院
臨床開発センターがん治療開発部 室長
平家 勇司 国立がん研究センター中央病院
血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長
藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
消化器・腫瘍外科学 教授
杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科
機能診断科学 教授

永田 靖 広島大学病院 医歯薬学総合研究科
放射線治療学 教授
高橋進一郎 国立がん研究センター東病院
肝胆膵外科 医長
大津 敦 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター センター長
矢野 友規 国立がん研究センター東病院
消化管腫瘍科 医長

A. 研究目的

本研究では革新的な診断、治療法の開発によりがん種別、病期別の治療成績のさらなる向上を目指すことを目的とする。

- 1) 分子標的薬の適応を決定する診断を早期かつ非侵襲的に行うことを可能にするために、微量の遺伝子から高感度に変異を検出する方法を開発する。
- 2) わが国で開発したペプチドワクチンを用いた治療の臨床試験を既に開始しているが、その第I/II相試験を完成させる。免疫モニタリングによる至適免疫療法を決定し、第III相試験に移行する。
- 3) 流血中のITCを検出するため、がん特異的GFP蛍光発現アデノウイルスであるテロメス

キャンによりがん細胞を可視化する方法を開発しその臨床応用を検討する。

- 4) GMP レベル下で細胞製剤製造に最適の原材料・培養用具を開発した。細胞製剤製造のモデルを具体化し細胞療法の臨床応用を開始する。
- 5) 陽子線照射における照射技術、シミュレーション技術、位置確認技術などの独創的な技術を臨床応用レベルに発展、融合させて、最先端陽子線治療を提供する。
- 6) 種々の時間相の線量分布を加算した四次元放射線治療計画を行う。また、定位放射線照射に連動した画像誘導放射線治療システムを確立する。これらは独創的研究であり高精度放射線治療による治療成績の向上を検討する。
- 7) 手術適応のない肺がん患者に対しラジオ波凝固療法の意義を検討する。既に安全性を検討したが手術の適応のない患者に対する新しい治療法として意義がある。治療対象症例の予後を分析する。
- 8) 脳の機能領域を温存し正確に腫瘍領域を切除する精密誘導手術 (PGS) を誘導する技術を開発する。MRI、ケミカルナビゲーション、覚醒下手術などにより治療成績を向上させる。
- 9) 膵がん・骨盤壁浸潤再発直腸がんに対する手術はリスクの高い手術であるが、安全かつ合理的な手術法、術後管理法の確立、早期胃がん、前立腺がんに対する機能温存治療法を確立する。
- 10) 食道がんに対する新しい放射線化学療法 (S-1 + 三次元多門照射) は現在第 II 相試験の登録中である。
- 11) 頭頸部がんのハイリスクグループに対する NBA を用いたスクリーニング法を確立し、また表在癌に対する手術に代わる低侵襲治療としての内視鏡的粘膜切除術の技術を確立する。

B. 研究方法

- 1) 個別化治療を目的とした遺伝子変異の感度、特異度の高い検査法として、コロニーハイブリダイゼーション法による EGFR 遺伝子の検出について検討する。
- 2) HSP105、WT1 ペプチドワクチンを用いた種々のがんの免疫療法の第 III 相試験を目指した第 I、II 相試験として行い、治療薬としての承認を目指す。
- 3) 腹水を産生するヒト消化器癌細胞をヌードマウスの腹腔内に投与して腹膜播種モデルを作成し、癌細胞が浮遊した腹水を採取後、テロメスキャンを ex vivo で感染させ、一定の感度で癌細胞を検出できることを確認する。また、消化器癌患者の手術の際に同意を得た上で腹腔洗浄液を採取し、生細胞数の比率や細胞診陽性の癌細胞の viability などを検討する。その上で、採

取した腹腔洗浄液にテロメスキャンを感染させ、GFP 陽性細胞と細胞診陽性の癌細胞の検出感度を検討する。

- 4) α GalCer + IL-2 刺激単核球を用いた細胞療法の第 I/II 相試験を計画する。純度、並びに高い抗腫瘍活性を持つ NK 細胞を効率よく増殖、活性化させる培養法を確立し、臨床応用する。
- 5) CT ガイド下ラジオ波凝固治療の安全性が確認され疼痛に対する対策も可能となったため、T1N0M0 の手術適応のない症例や低肺機能の多発性肺転移に対しラジオ波凝固治療を適用し長期予後に対する効果を評価する。
- 6) ビームオンライン PET システム (BOLPs) の画像を 2 次元から 3 次元表示可能なシステムの変更と表示計算の変更を行う。線量計算されるシミュレーション結果が、実際の患者体内での線量分布をどの程度まで正しく再現できているかを検証するための線量測定器やファントムの開発も行う。それを組み込んだ陽子線ワンショット照射を考案する。
- 7) 多列 CT シミュレータによる四次元動画 CT 画像と呼吸同期 CT 画像との比較検討を行う。多列 CT を用いて新たな四次元 CT 撮像法を完成させるとともに、体幹部定位放射線照射への適応法を開発する。次いで、輪郭形状補正法を開発し放射線治療期間中の腫瘍や体輪郭の変化に対応した治療計画システムに応用する。
- 8) 5-ALA 光線力学診断を精密化し、蛍光スペクトル情報と病理診断の相関性の向上とスペクトル情報による判別と MRI 診断との比較を行う。レザフィリンの術中光線療法 (PDT) の悪性脳腫瘍への臨床研究を踏まえて医師主導治験を実施する。拡散強調画像ナビゲーション・覚醒下手術の最適化を実施し、インテリジェント手術室を核とした精密誘導手術のさらなる技術向上を実現する。
- 9) 再発直腸がんに対する仙骨合併骨盤内臓全摘術の症例をレトロスペクティブに解析し、その手術適応、安全な術式を確立する。
- 10) 侵襲も大きく膵液の漏出による合併症という特殊なリスクのある膵切除の手術方法、術後管理を工夫することにより合併症、入院期間が減少した。安全なドレーン抜去の条件を設定し、前向きに症例集積を行い、その妥当性を検討する。
- 11) Stage II/III 食道がんに対する S-1 + シスプラチン + 放射線照射の臨床第 I / II 相試験を医師主導治験として行い、S-1 の食道がんに対する保険適用拡大を目指す。本試験は、第 I 相試験部分が終了し現在第 II 相試験の登録中である。本試験は同時に三次元多門照射など新しい放射線技術も含んでおり、S-1 の適用拡大とともに新しい放射線技術の評価も行う。
- 12) Narrow Band Imaging 内視鏡を用いた頭頸部領域のハイリスク患者のスクリーニングの有効性を検証する。頭頸部表在がんに対する内視鏡

的粘膜切除の手技を確立し、有効性、安全性の評価を行う。

(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。屠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

肺癌EGFR-TKI治療前における微量EGFR-TKI耐性遺伝子の検出を、より検出感度の高いコロニーハイブリダイゼーション (CH) 法で行った結果、42例の治療前サンプルから33例のT790Mが検出された。また、この方法の検出感度はScorpion-Arms法の感度を大きく凌ぐことが確認された。

HSP105は多種の癌で高発現しており、マウスモデルで腫瘍拒絶抗原としても有用であることが判明している。有望なCTLエピトープペプチドを4種類同定した。これを用い大腸癌、膵癌、胆道癌、食道癌、咽頭癌、乳癌患者で臨床第I相/早期第II相試験を計画中である。

α GalCer+IL2刺激単核球を用いた細胞療法は腎癌の臨床第I/II相試験として倫理審査委員会で承認され、実施に向け体制整備中である。純度、並びに高い抗腫瘍活性を持つNK細胞を効率よく増殖、活性化させる培養法を確立した。

WT1ペプチドに関しては再発グリオブラストーマに対する第II相試験で、Disease Control Rate(CR+PR+SD)は46%で5例のlong SDを認め、有用と考えられた。進行膵癌 (StageIVa,IVb) に対するGemcitabine+WT1ペプチド療法の第II相試験では26例中、Disease Control Rateは76.9%、median OSは7.8Mと有用性が証明され、第III相試験に進む予定。

ヌードマウスの腹膜播種モデルを作成し、癌細胞が浮遊した腹水を採取、テロメスキャンをex vivoで感染させ、一定の感度で癌細胞を検出できることを確認した。臨床例でGFP陽性細胞と細胞診陽性の癌細胞の検出感度を検討中であるが、胃癌患者の腹腔洗浄液で9例中1例にGFP陽性細胞が検出された。

肺悪性腫瘍に対するRFA治療を2010年10月までに82病変に施行。原発性肺癌が56%。重篤な合併症は無く、死亡率は0で、硬膜外麻酔の併用により疼痛コントロール可能であった。12例に再発 (再燃) が見られ、8例に追加治療が行われた。

最先端陽子線治療を目指し、照射技術：スキャニ

ング照射法、強度変調陽子線照射法、シミュレーション技術：高性能治療計画装置、高精度線量計算アルゴリズム、位置確認技術：腫瘍位置決めシステム、照射領域可視化システムを開発してきた。これらを応用した陽子線ワンショット照射を考案した。

多列CTシミュレーターによる四次元動画CT像と呼吸同期CT画像を比較検討し、新たな四次元CT撮影法を用いた体幹部定位放射線照射を開発してきた。四次元CTを用いてTTV(Time adjusted internal Target Volume)を作成した。本法を臨床例に適応中である。

IMRTにおける精度管理を行いそのエビデンスの蓄積と内容の最適化を行ってきた。新たな治療技術としてVMAT(Volume Modulated Arc Therapy)の検証のため、従来の電離箱法、フィルム法に加え、回転照射に対応した新たな検証装置を導入し臨床応用を開始した。前立腺癌IMRT症例ではGrade1.2の有害事象が従来法と比較し低減していることが明らかになった。

PDD/PDT用の3次元ハイビジョンビデオ顕微鏡を開発、蛍光検出下でのマイクロ操作を可能にし、5-ALAとレザフィリンにて臨床応用のための医師主導試験を開始、症例集積中。

再発直腸癌、特に骨盤壁固定浸潤再発癌に対する仙骨合併切除骨盤内臓全摘術79例で、癌の遺残の無いRo手術は88%に可能であった。全体の5年生存率は46%でRo手術に限ると52%と良好な成績であった。Ro切除後の再発の54%は肺転移であった。

侵襲も大きく膵液の漏出というリスクを伴う膵頭十二指腸切除術における再建方法の工夫、持続吸引ドレーンの使用により、膵液瘻の頻度が減少し、入院期間が短縮した。安全なドレーン抜去の条件を検討した結果、POD1 ドレーンAMY<10000U/L、POD3 ドレーン培養 (-) およびPOD3 ドレーンAMY<1000U/L、POD3 ドレーン培養 (-) は比較的信頼度の高いドレーン抜去基準と考えられた。

早期胃癌の合理的縮小手術のための胃リンパ流の検出に関して、非イオン性造影剤をトレーサーとする内視鏡下CTリンパ管造影が企画され、ブタを用いた動物実験でセンチネルリンパ節の同定が可能であった。3D画像化により、解剖学的な整合性も得られた。

StageII/III食道癌に対するS-1+CDDP+RTの臨床第I/II相試験はI相部分12例登録で終了し、現在II相部分に26例が登録され進行中。Grade4の非血液毒性を2例に認めたが、治療関連死は発生していない。

NBI内視鏡を用いた頭頸部領域のハイリスク患者の有効性が確立された。頭頸部表在癌108例 (153病変) に内視鏡的切除を行った。上皮内癌114病変、上皮下浸潤癌39例で、頭頸部癌の既往が無い67例で2例の局所再発を認めたが、いずれも内視鏡的再切

除が可能であった。

3T MRIによる前立腺静脈叢の構造解析で3次元グラディエントエコー法によるGd造影脂肪抑制T1強調画像を用いて再構成した3次元画像で、従来サントリーニ静脈叢を構成すると信じられてきた陰茎背静脈と静脈叢の直接の交通は認めず、静脈叢を形成する静脈の主体は会陰静脈であることが判明した。また拡散強調画像を検討した結果、癌の浸潤が疑われる場合勃起神経を温存すべきでないと考えられた。

D. 考察

小細胞肺癌における耐性変異T790MはEGFR-TKI曝露の結果として起こるといえる考えがこれまで支持されてきたが、多くの症例で低値ながらも陽性を示していたこと、治療前症例であることを考え併せると、T790Mは実際にはより潜在的な耐性変異であることが推定された。

細胞療法、ペプチドワクチンによる免疫療法は臨床試験によるその効果の検証が必須であるが、いずれも臨床試験として成績を検証する段階に入っている。

IMRTを中心とした高精度の放射線治療をさらに精度管理することで、より障害の少ない高精度の放射線治療が可能となる。陽子線治療に関しても同様の高精度治療への工夫がなされ、いずれも臨床応用に入っている。食道癌に対する新たな放射線化学療法の開発により、副作用の軽減、治療効果の増強が期待される。切除適応のない肺がんや肺転移患者に対するラジオ波熱凝固療法が開発されれば低侵襲な治療法として普及する可能性がある。術中MRI画像を用いたナビゲーション技術などを導入することによって精密な確実な過不足のない摘出手術を行い患者のQOL向上をもたらすことが可能となる。前立腺がん・再発大腸がん・膵がんでは安全かつ合理的な手術療法を導入、均てん化により治療成績の向上と機能温存が可能になる。また、早期胃癌のリンパ節転移診断技術の向上により機能温存治療の適応が拡大される。多発することの多い頭頸部がんではハイリスクグループの有効なスクリーニング法とEMR技術の確立は機能温存治療のモデルとなる。

E. 結論

遺伝子変異の感度、特異度の高い検査法として、コロニーハイブリダイゼーション法によるEGFR遺伝子の検出の有用性が期待される。

腫瘍ワクチン療法、細胞療法は臨床試験として進捗している。

テロメスキャンにより進行胃癌腹膜播種患者において、腹腔内浮遊癌細胞を可視化することが可能であった。

切除不能肺悪性腫瘍に対するRFAは安全に施行可

能であり、有望な局所療法であると考えられた。

高精度の陽子線治療、画像情報に基づく新たな放射線治療計画による治療精度向上により有害事象や放射線治療のコスト軽減に有用である。

悪性脳腫瘍の手術における高精度切除のためのビデオ蛍光顕微鏡、3Dビューワ、ナビゲーション画像重畳表示システムの開発と手術室環境下での適切な作動を確認した。

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安全な手術適応を確立した。

膵頭十二指腸切除術後の感染症のコントロールにより更なる瘻液量の頻度の低減が可能であった。安全かつ効率的なドレーン抜去基準を作成した。

非イオン造影剤をトレーサーとして用いた内視鏡下粘膜注入法によるCT lymphographyにより、リンパ流域およびセンチネルリンパ節の同定が可能であった。

食道癌に対するTS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第I/II相試験は現在のところ安全に症例集積中。

NBIを用いた頭頸部スクリーニングで指摘された頭頸部表在癌に対するERは安全に施行可能で、予後も良好であった。

前立腺全摘術に際し重要な静脈叢に関し、MRIによる描出により、従来の概念が不正確であることが判明した。拡散強調画像により勃起神経温存手術の選択に貴重な情報を提供できることが判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujita T, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Ochiai A, Kinoshita T. Incidence, clinical presentation and pathological features of benign sclerosing cholangitis of unknown origin masquerading as biliary carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(2): 139-146.
- 2) Fujita T, Konishi M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Kojima M, Kinoshita T. Invasive micropapillary carcinoma of the ampulla of Vater with extensive lymph node metastasis: Report of a case. Surg Today, 2010, 40(12): 1197-1200.
- 3) Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M, Kinoshita T. Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas. Pancreas, 2010, 39(1): e48-54.
- 4) Hioki M, Nakagohri T, Ikumoto T, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M, Kinoshita T. Intraductal tubular carcinoma of the pancreas: case report with review of literature. Anticancer Res, 2010, 30(11): 4435-4441.
- 5) Kawashima M, Kohno R, Nakachi K, Nishio T, Mitsunaga S, Ikeda M, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Arahira S, Zenda S, Ogino T,

- Kinoshita T. Dose-Volume Histogram Analysis of the Safety of Proton Beam Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010,
- 6) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kobayashi S, Kojima M, Miyauchi H, Asano T. Inferior head resection of the pancreas for intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(6): 798-802.
 - 7) Forster M D, Saijo N, Seymour L, Calvert H. Performing phase I clinical trials of anticancer agents: perspectives from within the European union and Japan. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6): 1737-1744.
 - 8) Herbst R S, Sun Y, Eberhardt W E, Germonpre P, Saijo N, Zhou C, Wang J, Li L, Kabbinarav F, Ichinose Y, Qin S, Zhang L, Biesma B, Heymach J V, Langmuir P, Kennedy S J, Tada H, Johnson B E. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11(7): 619-626.
 - 9) Ichinose Y, Seto T, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yamada Y, Takeda K, Saijo N, Hotta T. Randomized phase 2 dose-finding study of weekly administration of darbepoetin alpha in anemic patients with lung or ovarian cancer receiving multicycle platinum-containing chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(6): 521-529.
 - 10) Kasahara K, Arao T, Sakai K, Matsumoto K, Sakai A, Kimura H, Sone T, Horiike A, Nishio M, Ohira T, Ikeda N, Yamanaka T, Saijo N, Nishio K. Impact of serum hepatocyte growth factor on treatment response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(18): 4616-4624.
 - 11) Kataoka Y, Mukohara T, Shimada H, Saijo N, Hirai M, Minami H. Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 255-262.
 - 12) Kubota K, Sakai H, Yamamoto N, Kunitoh H, Nakagawa K, Takeda K, Ichinose Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. A multi-institution phase I/II trial of triweekly regimen with S-1 plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(5): 702-706.
 - 13) Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, Takeda K, Katakami N, Nakagawa K, Yokoyama A, Nishiwaki Y, Noda K, Watanabe K, Saijo N. A phase II trial of dose-dense chemotherapy, followed by surgical resection and/or thoracic radiotherapy, in locally advanced thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9606). *Br J Cancer*, 2010, 103(1): 6-11.
 - 14) Lara P N, Jr., Chansky K, Shibata T, Fukuda H, Tamura T, Crowley J, Redman M W, Natale R, Saijo N, Gandara D R. Common arm comparative outcomes analysis of phase 3 trials of cisplatin + irinotecan versus cisplatin + etoposide in extensive stage small cell lung cancer: final patient-level results from Japan Clinical Oncology Group 9511 and Southwest Oncology Group 0124. *Cancer*, 2010, 116(24): 5710-5715.
 - 15) Matsubara J, Ono M, Honda K, Negishi A, Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Furuta K, Sugiyama E, Saito Y, Kaniwa N, Sawada J, Shoji A, Sakuma T, Chiba T, Saijo N, Hirohashi S, Yamada T. Survival prediction for pancreatic cancer patients receiving gemcitabine treatment. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(4): 695-704.
 - 16) 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*, 2010, 69(3): 315-318.
 - 17) Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, 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 Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(1): 277-286.
 - 18) Sai K, Saito Y, Maekawa K, Kim S R, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Minami H. Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics /pharmacodynamics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(1): 95-105.
 - 19) Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Naito M, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Tamura T, Yamada Y, Ohe Y, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Okuda H. Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 222-233.
 - 20) Saijo N. Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(9): 855-862.
 - 21) Saijo N. Targeted therapies: Tyrosine-kinase inhibitors--new standard for NSCLC therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(11): 618-619.
 - 22) Saijo N. Multinational trial reveals striking regional differences. *ASCO POST*, 2010, 1:1-3.
 - 23) Saijo N, Fukuoka M, Thongprasert S, Ichinose Y, Mitsudomi T, Mok T S, Ohe Y, Park K, Wu Y L. Lung cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40 Suppl 1:i7-12.

- 24) Saijo N, Kenmotsu H. Recent development of molecular-targeted drugs in lung cancer. *Intern Med*, 2010, 49(18): 1923-1934.
- 25) Takahashi T, Yamamoto N, Nukiwa T, Mori K, Tsuboi M, Horai T, Masuda N, Eguchi K, Mitsudomi T, Yokota S, Segawa Y, Ichinose Y, Fukuoka M, Saijo N. Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2010, 30(2): 557-563.
- 26) Tamura D, Arao T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Kudo K, Aomatsu K, Fujita Y, Watanabe T, Saijo N, Kotani Y, Nishimura Y, Nishio K. Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition. *Cancer Sci*, 2010, 101(6): 1403-1408.
- 27) Yamamoto N, Nishiwaki Y, Negoro S, Jiang H, Itoh Y, Saijo N, Fukuoka M. Disease control as a predictor of survival with gefitinib and docetaxel in a phase III study (V-15-32) in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(7): 1042-1047.
- 28) Yamamoto N, Yamanaka T, Ichinose Y, Kubota K, Sakai H, Gemma A, Saijo N, Fukuoka M, Niitani H. Pooled analysis of S-1 trials in non-small cell lung cancer according to histological type. *Anticancer Res*, 2010, 30(7): 2985-2990.
- 29) Yoh K, Kenmotsu H, Yamaguchi Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Ohe Y, Saijo N, Nishiwaki Y. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1435-1438.
- 30) Matsuura T, Egashira Y, Nishio T, Matsumoto Y, Wada M, Koike S, Furusawa Y, Kohno R, Nishioka S, Kameoka S, Tsuchihara K, Kawashima M, Ogino T. Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau. *Med Phys*, 2010, 37(10): 5376-5381.
- 31) Miyatake A, Nishio T, Ogino T, Saijo N, Esumi H, Uesaka M. Measurement and verification of positron emitter nuclei generated at each treatment site by target nuclear fragment reactions in proton therapy. *Med Phys*, 2010, 37(8): 4445-4455.
- 32) Itami J, Sumi M, Beppu Y, Chuman H, Kawai A, Murakami N, Morota M, Mayahara H, Yoshimura R, Ito Y, Kagami Y. High-dose rate brachytherapy alone in postoperative soft tissue sarcomas with close or positive margins. *Brachytherapy*, 2010, 9(4): 349-353.
- 33) Yoshimura R, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, Sumi M, Itami J. Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(4): 1017-1023.
- 34) Tanai C, Hamaguchi T, Watanabe S, Katai H, Tochigi N, Shimada Y. A case of long-term survival after surgical resection of solitary pulmonary metastasis from gastric cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 2010, 40(1): 85-89.
- 35) Yanagawa M, Tanaka Y, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Honda O, Sumikawa H, Inoue A, Inoue M, Okumura M, Tomiyama N, Johkoh T. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: correlation with pathologic prognostic factors. *Lung Cancer*, 2010, 70(3): 286-294.
- 36) Ando T, Kobayashi E, Liao H, Maruyama T, Muragaki Y, Iseki H, Kubo O, Sakuma I. Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification. *Brain tumor pathology*, 2011, 28(1): 43-51.
- 37) Kusters M, Wallner C, Lange M M, DeRuiter M C, van de Velde C J, Moriya Y, Rutten H J. Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment. *Br J Surg*, 2010, 97(10): 1582-1587.
- 38) Tan K Y, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Improving prediction of lateral node spread in low rectal cancers--multivariate analysis of clinicopathological factors in 1,046 cases. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395(5): 545-549.
- 39) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Tanaka Y, Hayashi S, Nakatsura T. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci*, 2011, in press.
- 40) Horie K, Tsuchihara M, Nakatsura T. Silencing of secreted protein acidic and rich in cysteine inhibits the growth of human melanoma cells with G arrest induction. *Cancer Sci*, 2010, 101(4): 913-919.
- 41) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*, 2010, 24(2): 521-528.
- 42) Saito Y, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, Nakatsura T. Identification of beta2-microglobulin as a candidate for early diagnosis of imaging-invisible hepatocellular carcinoma in patient with liver cirrhosis. *Oncol Rep*, 2010, 23(5): 1325-1330.
- 43) 中面哲也. 【がん免疫療法の進歩と問題点 ペプチドワクチン療法、抗体療法、細胞療法】 ペプチドワクチン 国内で臨床試験の行われているペプチドワクチン療法 GPC3. *Mebio*, 2010, 27(12): 49-55.
- 44) 中面哲也. 免疫療法 (特集: がん治療の最前線). *理大科学フォーラム*, 2010, 2010年11月

- 45) Fuji S, Kim S W, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, Fukuda T. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(2): 405-406.
- 46) Liu B, Ohishi K, Yamamura K, Suzuki K, Monma F, Ino K, Nishii K, Masuya M, Sekine T, Heike Y, Takaue Y, Katayama N. A potential activity of valproic acid in the stimulation of interleukin-3-mediated megakaryopoiesis and erythropoiesis. *Exp Hematol*, 2010, 38(8): 685-695.
- 47) Morita-Hoshi Y, Mori S I, Soeda A, Wakeda T, Ohsaki Y, Shiwa M, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaue Y, Heike Y. Identification of molecular markers for pre-engraftment immune reactions after cord blood transplantation by SELDI-TOF MS. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(11): 1594-1601.
- 48) Soeda A, Morita-Hoshi Y, Kaida M, Wakeda T, Yamaki Y, Kojima Y, Ueno H, Kondo S, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Heike Y. Long-term administration of Wilms tumor-1 peptide vaccine in combination with gemcitabine causes severe local skin inflammation at injection sites. *Japanese journal of clinical oncology*, 2010, 40(12): 1184-1188.
- 49) Nemunaitis J, Tong A W, Nemunaitis M, Senzer N, Phadke A P, Bedell C, Adams N, Zhang Y A, Maples P B, Chen S, Pappen B, Burke J, Ichimaru D, Urata Y, Fujiwara T. A phase I study of telomerase-specific replication competent oncolytic adenovirus (telomelysin) for various solid tumors. *Mol Ther*, 2010, 18(2): 429-434.
- 50) Watanabe Y, Kojima T, Kagawa S, Uno F, Hashimoto Y, Kyo S, Mizuguchi H, Tanaka N, Kawamura H, Ichimaru D, Urata Y, Fujiwara T. A novel translational approach for human malignant pleural mesothelioma: heparanase-assisted dual virotherapy. *Oncogene*, 2010, 29(8): 1145-1154.
- 51) Kojima T, Watanabe Y, Hashimoto Y, Kuroda S, Yamasaki Y, Yano S, Ouchi M, Tazawa H, Uno F, Kagawa S, Kyo S, Mizuguchi H, Urata Y, Tanaka N, Fujiwara T. In vivo biological purging for lymph node metastasis of human colorectal cancer by telomerase-specific oncolytic virotherapy. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1079-1086.
- 52) Sakai R, Kagawa S, Yamasaki Y, Kojima T, Uno F, Hashimoto Y, Watanabe Y, Urata Y, Tanaka N, Fujiwara T. Preclinical evaluation of differentially targeting dual virotherapy for human solid cancer. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1884-1893.
- 53) Kuroda S, Fujiwara T, Shirakawa Y, Yamasaki Y, Yano S, Uno F, Tazawa H, Hashimoto Y, Watanabe Y, Noma K, Urata Y, Kagawa S. Telomerase-dependent oncolytic adenovirus sensitizes human cancer cells to ionizing radiation via inhibition of DNA repair machinery. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 9339-9348.
- 54) Sasaki T, Tazawa H, Hasei J, Kunisada T, Yoshida A, Hashimoto Y, Yano S, Yoshida R, Uno F, Kagawa S, Morimoto Y, Urata Y, Ozaki T, Fujiwara T. Preclinical Evaluation of Telomerase-specific Oncolytic Virotherapy for Human Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2011,
- 55) Narita M, Masuko M, Kurasaki T, Kitajima T, Takenouchi S, Saitoh A, Watanabe N, Furukawa T, Toba K, Fuse I, Aizawa Y, Kawakami M, Oka Y, Sugiyama H, Takahashi M. WT1 peptide vaccination in combination with imatinib therapy for a patient with CML in the chronic phase. *Int J Med Sci*, 2010, 7(2): 72-81.
- 56) Chiba Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Rabo C, Oka Y, Kinoshita M, Kagawa N, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T. Prognostic value of WT1 protein expression level and MIB-1 staining index as predictor of response to WT1 immunotherapy in glioblastoma patients. *Brain Tumor Pathol*, 2010, 27(1): 29-34.
- 57) Murao A, Oka Y, Tsuboi A, Elisseeva O A, Tanaka-Harada Y, Fujiki F, Nakajima H, Nishida S, Hosen N, Shirakata T, Hashimoto N, Myoui A, Ueda T, Takeda Y, Osaki T, Enomoto T, Yoshikawa H, Kimura T, Oji Y, Kawase I, Sugiyama H. High frequencies of less differentiated and more proliferative WT1-specific CD8+ T cells in bone marrow in tumor-bearing patients: an important role of bone marrow as a secondary lymphoid organ. *Cancer Sci*, 2010, 101(4): 848-854.
- 58) Dohi S, Ohno S, Ohno Y, Kyo S, Soma G, Sugiyama H, Inoue M. WT1 expression correlates with angiogenesis in endometrial cancer tissue. *Anticancer Res*, 2010, 30(8): 3187-3192.
- 59) Tamura H, Dan K, Yokose N, Iwakiri R, Ohta M, Sakamaki H, Tohyama K, Kondo A, Hyodo H, Nakamura K, Yamashita T, Elisseeva O A, Oka Y, Oji Y, Sugiyama H, Ogata K. Prognostic significance of WT1 mRNA and anti-WT1 antibody levels in peripheral blood in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 2010, 34(8): 986-990.
- 60) Van Tendeloo V F, Van de Velde A, Van Driessche A, Cools N, Anguille S, Ladell K, Gostick E, Vermeulen K, Pieters K, Nijs G, Stein B, Smits E L, Schroyens W A, Gadisseur A P, Vrelust I, Jorens P G, Goossens H, de Vries I J, Price D A, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Berneman Z N. Induction of complete and

- molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(31): 13824-13829.
- 61) Fujiki F, Oka Y, Kawakatsu M, Tsuboi A, Tanaka-Harada Y, Hosen N, Nishida S, Shirakata T, Nakajima H, Tatsumi N, Hashimoto N, Taguchi T, Ueda S, Nonomura N, Takeda Y, Ito T, Myoui A, Izumoto S, Maruno M, Yoshimine T, Noguchi S, Okuyama A, Kawase I, Oji Y, Sugiyama H. A clear correlation between WT1-specific Th response and clinical response in WT1 CTL epitope vaccination. *Anticancer Res*, 2010, 30(6): 2247-2254.
- 62) Tanaka-Harada Y, Kawakami M, Oka Y, Tsuboi A, Katagiri T, Elisseeva O A, Nishida S, Shirakata T, Hosen N, Fujiki F, Murao A, Nakajima H, Oji Y, Kanda Y, Kawase I, Sugiyama H. Biased usage of BV gene families of T-cell receptors of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific CD8+ T cells in patients with myeloid malignancies. *Cancer Sci*, 2010, 101(3): 594-600.
- 63) Chiba Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Oka Y, Murao A, Kinoshita M, Kagawa N, Oji Y, Hosen N, Nishida S, Sugiyama H, Yoshimine T. Effects of concomitant temozolomide and radiation therapies on WT1-specific T-cells in malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(5): 395-403.
- 64) Ichinohasama R, Oji Y, Yokoyama H, Takeuchi K, Fujiwara T, Ishizawa K, Taniguchi O, Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H. Sensitive immunohistochemical detection of WT1 protein in tumors with anti-WT1 antibody against WT1 235 peptide. *Cancer Sci*, 2010, 101(5): 1089-1092.
- 65) Oji Y, Oka Y, Nishida S, Tsuboi A, Kawakami M, Shirakata T, Takahashi K, Murao A, Nakajima H, Narita M, Takahashi M, Morita S, Sakamoto J, Tanaka T, Kawase I, Hosen N, Sugiyama H. WT1 peptide vaccine induces reduction in minimal residual disease in an Imatinib-treated CML patient. *Eur J Haematol*, 2010, 85(4): 358-360.
- 66) Zimmermann F, Wulf J, Lax I, Nagata Y, Timmerman R D, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic body radiation therapy for early non-small cell lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol*, 2010, 42(94-114).
- 67) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Nübe Y, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery? *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2010,
- 68) Nagata Y, Wulf J, Lax I, Timmerman R, Zimmermann F, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: results of consultant meeting of the international atomic energy agency. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2011, 79(3): 660-669.
- 69) Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Mizowaki T, Narabayashi M, Sakanaka K, Hiraoka M. Prognostic Factors in Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2010,
- 70) Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Saga T, Higashi T, Togashi K, Hiraoka M. Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 2010, 97(2): 200-204.
- 71) 中郡聡夫, 加藤賢一郎, 矢澤直樹, 郡司久, 古川大輔, 木下平, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人. 【手術 vs 非手術-最新のエビデンスから】1. 消化器疾患 f) 膵癌 (特集). *外科*, 2010, 72(13): 1496-1501.
- 72) 後藤田直人, 小西大, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 金子弘真, 木下平. Falciform Ligament-Preserving Right Hepatectomy: A Report of 5 Cases. *東邦医学会雑誌*, 2010, 57(1): 70-74.
- 73) 信岡大輔, 後藤田直人, 小西大, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 木下平. 膵頭十二指腸切除術後の膵液瘻に対するドレーン排液中のアミラーゼ濃度と排液量に関する検討. *日本消化器外科学会雑誌*, 2010, 43(4): 351-358.
- 74) 日置勝義, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 小西大, 木下平. 広範な主膵管進展を伴った IPMN 合併多中心性浸潤性膵管癌の 1 例. *手術*, 2010, 64(9): 1339-1344.
- 75) Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda S, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, Ohtsu A. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2011, 22(1): 175-180.
- 76) Tu C H, Muto M, Horimatsu T, Taku K, Yano T, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Ohtsu A, Yoshida S. Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2010,
- 77) Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H. Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *International journal of radiation oncology,*

biology, physics, 2010,

- 78) Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Sano Y, Chiba T, Ohtsu A. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(3): 477-484.
 - 79) Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Minashi K, Yano T, Kishimoto S, Ebihara S. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Japanese journal of clinical oncology*, 2010, 40(6): 537-541.
 - 80) Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1566-1572.
 - 81) 矢野友規, 金子和弘, 三梨桂子, 大津敦. 上部消化管内視鏡における頭頸部腫瘍の早期診断法. *Gastroenterological Endoscopy*, 2010, 52(5): 1440-1450.
- ## 2. 学会発表
- 1) 小西大, 木下平, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 後藤田直人. 切除可能膵・胆道癌における腹腔洗浄細胞診の意義. 第110回日本外科学会定期学術集会 2010/4/8,名古屋.
 - 2) 中郡聡夫, 木下平, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人. 縮小膵頭部切除の工夫と成績. 第110回日本外科学会定期学術集会 2010/4/8,名古屋.
 - 3) 高橋進一郎, 木下平, 小西大, 中郡聡夫, 後藤田直人. 胆嚢管癌に対する外科切除. 第110回日本外科学会定期学術集会 2010/4/8,名古屋.
 - 4) 木下平, 小西大, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 膵がん術前治療としての放射線化学療法について—局所進行膵がん治療からの教訓. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2010/5/26, 仙台.
 - 5) 高橋進一郎, 木下平, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 池田公史, 仲地耕平, 大野泉. 膵癌 borderline resectable症例に対する術後補助化学療法の検討. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2010/5/27, 仙台.
 - 6) 日置勝義, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 中郡聡夫, 小西大, 木下平. 術後急激な経過を示した多形細胞型退形成性膵管癌の1例. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2010/5/28, 仙台.
 - 7) 細川勇一, 中郡聡夫, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下平. 十二指腸浸潤をきたした男性膵SPNの一例. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2010/5/26, 仙台.
 - 8) 藤田武郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 中郡聡夫, 小西大, 木下平. p-Stage 1 膵癌切除症例の検討. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2010/5/27, 仙台.
 - 9) 中郡聡夫, 木下平, 小西大, 高橋進一郎, 加藤祐一郎. 浸潤性膵管癌に対する門脈合併切除の適応と成績. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2010/5/29, 仙台.
 - 10) 吉川清, 小西大, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 高橋進一郎, 木下平. (要望演題)膵尾側切除における膵切離の工夫とその成績. 第65回日本消化器外科学会総会 2010/7/14, 下関.
 - 11) 日置勝義, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 中郡聡夫, 小西大, 木下平. 退形成性膵管癌切除例8例の検討. 第65回日本消化器外科学会総会 2010/7/14, 下関.
 - 12) 小林信, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 中郡聡夫, 小西大, 木下平. 膵頭十二指腸切除術後ドレーン抜去基準の検討. 第65回日本消化器外科学会総会 2010/7/15, 下関.
 - 13) 檜垣栄治, 後藤田直人, 小林信, 小西大, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 木下平. 膵頭十二指腸切除術後におけるSSI 起炎菌の検討. 第65回日本消化器外科学会総会 2010/7/15, 下関.
 - 14) 中郡聡夫, 木下平, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 浸潤性膵管癌に対する上腸間膜動脈周囲リンパ節・神経叢郭清の意義と手術手技. 第65回日本消化器外科学会総会 2010/7/14, 下関.
 - 15) 檜垣栄治, 後藤田直人, 小林信, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 小西大, 木下平. 膵頭十二指腸切除に対する周術期SSI対策. 第23回日本外科感染症学会総会 2010/11/19, 東京.
 - 16) 高橋進一郎, 木下平, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 動脈合併切除を伴う膵癌手術症例の検討. 第72回日本臨床外科学会総会 2010/11/23日, 横浜.
 - 17) 本多正幸, 加藤祐一郎, 會澤雅樹, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 小島基寛, 木下平. 膵胆管合流異常に合併した膵頭部Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma Oncocytic type の1例. 第72回日本臨床外科学会総会 2010/11/22,横浜.
 - 18) 馬屋原博, 角美奈子, 他. 前立腺癌に対する超音波位置決め装置とOBIを使用したIGRT, 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会, 2010/11/18,千葉.
 - 19) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Prognostic value of postoperative alpha-fetoprotein level on recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma, AACR 101th Annual Meeting 2010, 2010/4/17-21, Washington,DC.
 - 20) 中面哲也. 肝細胞がん免疫療法で立ち向かう, 第22回日本肝胆膵外科学会, 2010/5/26~28, 仙台.
 - 21) 吉川聡明, 中津川宗秀, 酒村智子, 信岡大輔, 土原昌巳, 白川博文, 黒沼俊光, 中面哲也. Glypican-

- 3(GPC3)由来ペプチドワクチン後の患者PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立,第14回日本がん免疫学会総会, 2010/7/22-23, 熊本.
- 22) Sakemura N, Nakatsugawa M, Yoshikawa T, Imoto S, Isaka H, Itoh H, Imi K, Tasaki E, Shimada T, Wada N, Nakatsura T. 第14回国際免疫学会議, 2010/8/22~25, 神戸.
- 23) Nakatsugawa M, Yoshikawa T, Sakemura N, Horie K, Shimomura M, Saito Y, Kikuchi Y, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato N, Nakatsura T. 第14回国際免疫学会議, 2010/8/22~25, 神戸.
- 24) Tomiyama M, Takahara M, Yoshikawa T, Sakemura N, Nakatsura T, Nieda M, Maekawa R. Simple and useful ex vivo expansion of antigen-specific CTLs and $V\gamma 9V\delta 2$ T cells simultaneously without DCs. 第14回国際免疫学会議, 2010/8/22~25, 神戸.
- 25) Nakatsura T. Glypican-3-derived peptide vaccine therapy for cancer, 第9回アジア臨床腫瘍学会学術集会, 2010/8/25~27, 岐阜.
- 26) 堀江和峰, 下村真菜美, 中面哲也. SPARC特異的siRNAの腫瘍関連線維芽細胞増殖に対する効果, 第69回日本癌学会学術総会, 2010/9/22-24, 大阪.
- 27) 坂本るり子, 中面哲也, 酒村智子, 下村真菜美, 平川昇, 渡辺博忠, 田中覚, 吉田かおり. 三次元細胞培養プレートを用いた, 画像観察装置による新規薬剤感受性試験法, 第69回日本癌学会学術総会, 2010/9/22-24, 大阪.
- 28) 中面哲也. 国立がん研究センター東病院でのがんペプチドワクチン療法臨床試験の取り組み, 第7回DIA日本年会, 2010/10/28-29, 東京.
- 29) 中面哲也. Glypican-3を標的としたがんワクチンシンポジウム20「がん免疫療法」, 第48回日本癌治療学会学術集会, 2010/10/28~30, 京都.
- 30) 中面哲也. 肝がんの免疫療法, 特別企画【最近の話題】1, 第38回日本肝臓学会東部会, 2010/12/2-3, 東京.
- 31) Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Suzuki S, Nakatsugawa M, Sakemura N, Shimomura M, Horie K, Fujiwara T, Nakatsura T. The Frequency of Glypican-3 Peptide-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes Changes after Treatment for Hepatocellular Carcinoma. The 3rd JCA-AACR Special Joint Conference, 2011/3/1-3, 浦安.
- 32) Yoshikawa T, Suzuki S, Nakatsugawa M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Nakatsura T. Establishment of High Avidity CTL Clones from PBMCs of Patients Vaccinated with Glypican-3 Peptide. The 3rd JCA-AACR Special Joint Conference, 2011/3/1-3, 浦安.
- 33) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shinoyama Y, Onimaru R, Kunieda E, Ishikura S. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan clinical oncology group(JCOG0403). ASTRO's 52nd Annual Meeting, 2010/10/31-11/4, San Diego, America.
- 34) Nagata Y. Current status of SBRT in Japan. Workshop of the German-Japanese Radiological Affiliation. 2010/5/21-23, Tokyo, Japan.
- 35) Satake H, Yano T, Minashi K, Kojima T, Fukuda D, Mochizuki S, Yoda Y, Kaneko K, Muto M. Long-term results of endoscopic resection (ER) for patients with superficial head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Digestive Disease Week 2010, New Orleans.

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産等の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 特願 2010-088532 : 荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 2) 特願 2007-41498 『癌の悪性度を分類する方法、装置およびプログラム』
- 3) 特願 2006-336432 『縦隔リンパ節郭清で切除される領域を複数の区域にセグメンテーションする装置およびプログラム』
- 4) 特願 2006-336431 『肺を肺区域の単位に自動的にセグメンテーションする装置およびプログラム』
- 5) 特願2009-288141 遠心分離容器、遠心分離用容器の姿勢保持用アダプター及び遠心分離用具 (PCT国際出願中)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分担研究報告

分子標的治療薬を中心とする革新的がん治療法の評価法に関する研究

分担研究者 西條長宏 近畿大学医学部 教授

研究要旨

個別化治療を目的とした患者選択に際し、感度及び特異性の高い検査法の導入は重要な検討課題である。コロニーハイブリダイゼーション法によりEGFR遺伝子変異を効率よく検出しようと示唆された。

A. 研究目的

数多くの分子標的薬の開発が行われているが、がん細胞増殖の原動力となる遺伝子変異はがん細胞のアキレス腱とも考えられ、これに作用する化合物は高い奏効率を示すとともに優れた生存期間の延長をもたらすことが経験されている。本研究は、これら分子標的薬の適応を決める診断を早期かつ非侵襲的に行うことを可能にするために、微量の遺伝子から高感度に変異を検出する方法の開発を目的とする。

B. 研究方法

小細胞肺癌患者の35～40%はがん組織内のEGFRに体細胞変異を持つ。一般にこれらは活性型変異とされ、ゲフィチニブなどのEGFR-TKIに感受性を示すが、一定の奏功期間ののちEGFR-TKIに対して耐性を獲得することが知られている。それらの患者の約半数に見られるEGFRの二次変異体（T790M）は、耐性獲得の指標となる。

本研究ではコロニーハイブリダイゼーション法を用いて、すでに活性型変異を有する42例の肺がん組織を対象として、EGFR-TKI治療前におけるT790Mの有無を調べた。具体的には、①組織からのゲノム抽出、②変異部位を含む遺伝子領域のPCRによる増幅、③PCR産物のベクターへの組み込み、④大腸菌へのベクターの導入およびプレーティング、⑤プレート上のコロニーのフィルターへの転写、⑥野生型(T790)、変異型(M790)それぞれの塩基配列に対応する特異的プローブによるコロニーハイブリダイゼーション反応という一連の操作により、この二次変異の検出を試みた。

（倫理面への配慮）

検体使用について施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 1塩基のみ異なった野生型、変異型それぞれに対応する塩基配列をもとに合成したオリゴDNA (20mer) を³²P-γ-ATPで標識し、フィルター上に転写したコロニーと反応させた。反応および反応後の洗浄の条件（温度、塩濃度など）を設定することにより、野生型および変異型の遺伝子クローンを選択的に検出することができた。また、スポット状に現れたそれぞれの

陽性コロニーの数をカウントすることにより、およそその変異率を推定することも可能であり、この点は単に変異の有無を判定する従来法と異なる長所となると考えられる。

- 一度に10,000コロニー程度のスクリーニングが可能であり、そのうち1個でも変異クローンが存在すれば検出可能であることから、検出感度は約0.01%と計算された。
- 全42症例中33例でT790M陽性であった。全コロニーに対する陽性コロニーの比は、1次的にT790Mの変異が起こっている2症例（29%および29%）を除くと、0.033～1.82%と低値を示した。また、従来の変異検出法として頻用されるScorpion-Arms法を用いたところ、42症例中で上記2例は陽性であったものの、それ以外に変異陽性症例は認められなかった。このことは、コロニーハイブリダイゼーション法の検出感度（0.01%）が、Scorpion-Arms法の1%前後とされる感度を大きく凌ぐことによると考えられた。

D. 考察

耐性変異T790Mは、EGFR-TKI曝露の結果として起こるという考えがこれまで支持されてきたが、多くの症例（42症例中33例）について低値ながらもT790M陽性を示していたこと、またいずれもEGFR-TKI治療前の症例であることを考え併せると、T790Mは実際にはより潜在的な耐性変異であることが推定された。最近、耐性を獲得した患者に適応可能な次世代のEGFR-TKIが開発され、近く認可されつつある。今後、この適応判断の基準となる遺伝子変異（T790M）の早期診断法としてコロニーハイブリダイゼーション法の有用性が期待される。

E. 結論

耐性変異T790Mの遺伝子診断を目的とするコロニーハイブリダイゼーション法の開発を通して、従来にならぬ超高感度な微量遺伝子からの変異検出が可能となった。今後、この変異だけでなく、ゲフィチニブなどのEGFR-TKIの適応を決めるEGFRの1次変異についても、血中循環DNAをもちいた非侵襲的な診断法としてコロニーハイブリダイゼーション法の応用が検討されるべきであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Radiat.Oncol. Biol. Phys.*, 76(1),277-286,2010.
- 2) 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.
- 3) Kataoka.Y, Mukohara.T, Shimada.H, Saijo.N, Hirai.M, and Minami.H., Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines., *Ann.Oncol*, 21(2):255-262,2010.
- 4) Sai K, Saito Y, Maekawa K, Kim S-R, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Sawada J, Shirao K, Hamguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Matsunaga Y, Ohtsu A, Saijo N and Mimani H., Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients., *Cancer Chemother Pharmacol*, 66:95-105,2010.
- 5) Takahashi T, Yamamoto N, Nukiwa T, Mori K, Tsuboi M, Horai T, Masuda N, Eguchi K, Mitsudomi T, Yokota S, Segawa Y, Ichinose Y, Fukuoka M and Saijo N, Phase II study of Erlotinib in Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer, *Anti Cancer Research*, 30:557-563,2010.
- 6) Matubara J, Ono M, Honda K, Negishi A, Ueno H, Okusaka T, Furuse K, Sugiyama 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., *Mol. & Cellul. Proteomics* 9.4, 695-704,2010.
- 7) Kubota K, Sakai H, Yamamoto N, Kunitoh H, Nakagawa K, Takeda K, Ichinose Y, Saijo N, Ariyoshi Y, and Fukuoka M. A Multi-Institution Phase I /II Trial of Triweekly Regimen with S-1 Plus Cisplatin in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer., *J.of Thorac. Oncol.*5(5), 702-706,2010.
- 8) Ichinose Y, Seto T, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yamada Y, Takeda K, Saijo N and Hotta T., Randomized Phase 2 Dose-finding Study of Weekly Administration of Darbepoetin Alfa in Anemic Patients with Lung or Ovarian Cancer Receiving Multicycle Platinum-containing Chemotherapy., *Jpn J Clin Oncol* ,40(6)521-529, 2010.
- 9) Yamamoto N, Nishiwaki Y, Negoro S, Jiang H, Itoh Y, Saijo N, Fukuoka M., Disease Control as a Predictor of Survival with Gefitinib and Docetaxel in a Phase III Study (V-15-32) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients., *J. Thorac. Oncol.* 5(7):1042-1047,2010.
- 10) Tamura D, Arao T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Kudo K, Aomatsu K, Fujita Y, Watanabe T, Saijo N, Kotani Y, Nishimura Y and Nishio K., Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition., *Cancer Science.*101(6),1403-1408, 2010.
- 11) Foster. Martin.D, Saijo N, Seymour L and Calvert H., Performing Phase I clinical trials of anticancer agents: Perspectives from within the European Union and Japan., *Clin Cancer Res*, 16(6):1737-1744, March 15, 2010.
- 12) Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Nishiwaki-Mogami T, Naito M, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Tamura T, Yamada Y, Ohe Y, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N and Okuda H. Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *BJCP (Br.J.Clin. Pharmacol)*. 70(2), 222-233,2010.
- 13) Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, Takeda K, Katakami N, Nakagawa K, Yokoyama A, Nishiwaki Y, Noda K, Watanabe K and Saijo N on behalf of JCOG Cancer Study Group., A phase II trial of dose-dense chemotherapy, followed by surgical resection and /or thoracic radiotherapy, in locally advanced thymoma: report of Japan Clinical Oncology Group trial(JCOG 9606), *Br. J. Cancer*:103,6-11,2010.
- 14) Saijo N. Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(9)855-862,2010.
- 15) Yoh K, Kenmotstu H, Yamaguchi Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Ohe Y, Saijo N and Nishiwaki Y., Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment., *J. Thorac. Oncol.*, 5(9), 1435-1438,2010 Sep.
- 16) Saijo N, Tyrosine-kinase inhibitors-new standard for NSCLC therapy., *Nature Rev. Clin. Oncol.*, 7(11), 618-619,2010 Nov.
- 17) Saijo N, Fukuoka M, Thongprasert S, Ichinose Y, Mitsudomi T, Mok T, Ohe Y, Park K and Wu Y-L., Lung cancer working group report., *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 (Supplement 1) i7-i12, 2010.
- 18) Yamamoto N, Yamanaka T, Ichinose Y, Kubota K, Sakai H, Gemma A, Saijo N, Fukuoka M and Niitani H., Pooled Analysis of S-1 Trials in Non-Small Cell Lung Cancer According to Histological Type., *Anticancer Res.* 30: 2985-2990, 2010.