

がん特異的蛍光発現ウイルス製剤による診断研究

研究分担者 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

研究要旨

テロメスキャンは、テロメラーゼ構成成分であるhTERT遺伝子のプロモーターにより癌細胞で選択的に増殖してGFP遺伝子を発現するアデノウイルス製剤であり、癌細胞のみを緑色蛍光でラベリングすることが可能である。本研究では、このウイルス製剤を用いて、消化器癌患者の腹腔内遊離癌細胞の新たな検出法を確立し、トランスレーショナル・リサーチとしてその有用性を検討する。胃癌患者の手術の際に腹腔洗浄液中の細胞を回収し、テロメスキャンを感染させ、24時間培養後に蛍光顕微鏡にてGFP発現細胞をカウントした。9例中1例で39個のGFP発現細胞が検出されたが、細胞診クラス分類ではClass Vであり、播種した癌細胞を可視化したと考えられた。

A. 研究目的

腹膜播種（癌性腹膜炎）は、消化器癌の死亡原因のなかで大きな割合を占める重大な予後規定因子である。最近では、胃癌などの手術時にも治療方針決定の最重要因子となる術中洗浄細胞診が一般に広く行われているが、その正診率は必ずしも十分ではない。本研究では、がん特異的GFP蛍光発現アデノウイルス製剤であるテロメスキャンを用いて、より簡便かつ再現性を持って生きた癌細胞を可視化できる方法を開発し、臨床応用することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) テロメスキャン（OBP-401）は、「かぜ」症状の原因となるアデノウイルス5型を基本骨格とし、ウイルス増殖に必須のE1遺伝子を80%以上のヒト悪性腫瘍でその活性の上昇が認められているテロメラーゼのプロモーターで制御することで、癌細胞のみで増殖しGFP遺伝子を発現するように改変された国産のウイルス製剤である。
- 2) ヒト胃癌細胞株MKN45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する。テロメスキャンを腹腔内に投与し、5日後にPBS 5 mlを腹腔内に追加投与した後にマウスを犠牲死させて解剖する。腹腔内を蛍光顕微鏡下に観察するとともに、回収した腹腔洗浄液内のGFP陽性細胞を確認する。
- 3) 消化器癌患者（胃癌、大腸癌など）の手術の際に同意を得た上で腹腔洗浄液を採取し、テロメスキャンを感染させて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。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。

（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スキャンを用いた研究は「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) 同所性ヒト胃癌腹膜播種モデルにおけるテロメスキャンの浮遊癌細胞可視化

同所性ヒト胃癌細胞MKN45腹膜播種モデルにおいて、 1×10^8 plaque forming units (PFU)/0.1ml PBSを腹腔内に投与し、5日後にPBS 5 mlを腹腔内に注入した後に開腹した。蛍光顕微鏡下に腹腔内の播種結節にはGFP蛍光が認められ、回収した洗浄液内には約1000個/5 mlのGFP陽性細胞を確認することができた。

- 2) 進行胃癌患者の術中腹腔洗浄液中の癌細胞の可視化と検出

9例の胃癌患者（Stage Ia：1例、II：4例、IIIa：2例、IV：2例）の手術の際に腹腔洗浄液中の細胞を回収し、遠心にてペレットを形成した。細胞のviabilityは33.7%から99.6%であった。必要に応じて赤血球を溶血にて除去した。 1×10^4 PFUのテロメスキャンを感染させ、24時間培養後、蛍光顕微鏡にてGFP発現細胞をカウントした。9例中1例でGFP発現細胞が検出された（11.1%）。GFP発現細胞が陽性の1例は細胞診クラス分類ではClass Vであり、39個のGFP発現細胞が検出された。一方、GFP発現細胞が陰性の8例は細胞診クラス分類ではClass IIであった。

D. 考察

生物製剤であるテロメスキャンによる癌細胞の可視化は、免疫染色やPCRによる方法と異なり、生きた癌細胞のみを検出するため、検出結果と予後との相関もより正確な関連性が認められると期待される。また、腹膜播種の引き金となる腹腔内遊離細胞の生物学的特性を解明していくことで、新たな消化器癌

治療戦略の開発にもつながると考えられる。

今後は解析症例を増やして、さらにGFP発現細胞と細胞診陽性の癌細胞の検出感度を検証するとともに、細胞診陽性の患者とGFP発現細胞陽性の患者の progression free survival (PFS) および overall survival (OS) を比較検討する。

E. 結論

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。

F. 研究発表

- 1) Nemunaitis J, Tong A. W, Nemunaitis M, Senzer N, Phadke A. P, Bedell C, Adams N, Zhang Y. A, Maple 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: 429-34.
- 2) 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, 29:1145-1154.
- 3) 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: 1079-1086.
- 4) 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: 1884-1893.
- 5) Kuroda S, Fujiwara T, Shirakawa Y, Yamasaki Y, Yano S, Uno F, Tazawa H, Hashimoto Y, Watanabe Y, Noma K, Urata Y, Kagawa S, Fujiwara T. Telomerase-dependent oncolytic adenovirus sensitizes human cancer cells to ionizing radiation via inhibition of DNA repair machinery. *Cancer Res.*, 2010, 70: 9339-9348.
- 6) 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. *Clin Cancer Res*, 2011, (in press).

WT1ペプチド癌ワクチンの開発に関する研究

研究分担者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

ウィルムス腫瘍遺伝子WT1は、白血病やほとんどすべての種類の固形癌に発現する汎腫瘍抗原である。HLA-A*2402拘束性WT1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世界に先駆けて行い、その有用性を明らかにした。特に脳腫瘍や膵癌で有効性が高かった。

A. 研究目的

ウィルムス腫瘍遺伝子WT1は、白血病やほとんどすべての種類の固形癌に発現する汎腫瘍抗原であることを見出し、HLA-A*2402拘束性WT1ペプチドを開発し、これを用いたがんの免疫療法の第I相臨床研究を世界に先がけて実施し、その安全性と有用性を確立した。本研究目的は癌腫毎の有用性を明確にし、本免疫療法を医療として確立することである（下記の1-3の臨床研究）。

B. 研究方法

WT1ペプチドワクチンとしては、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る。

1. 第I相臨床研究の継続

2001年に開始した臨床研究において、3人のAML患者が長期生存（7年10ヶ月～8年）しており、これらの患者に対して継続投与する（このような例は、世界に例を見ない）。

2. 白血病や固形癌に対する第I/II相臨床研究
上記疾患に対してWT1ペプチドワクチン毎週1回、計12回皮下投与する。

3. 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

ジェムザールの標準的療法（ジェムザール1000 mg/m²、3投4休）に0,2,4,6週目にWT1ペプチドワクチンを投与する。

4. 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

MDSでは、WT1ペプチド300 μgの投与で急速に顆粒球（大部分が白血病細胞由来）が減少（著効を呈すると言える）し、敗血症の危険性がある。そこで、WT1ペプチドの投与量を減じた第I相臨床試験を開始した。WT1ペプチド5 μg/body、3人 → 15 μg/body、3人とdose-upする。2週間毎に計3回投与する

5. 慢性骨髄性白血病（CML）に対するグリベック併用WT1ペプチド免疫療法の第I相臨床試験

グリベック単独で、治療効果が十分でないpartial CgRか、complete CgRであるが、bcr/abl mRNAが100コピー以上の患者を対象にして、グリベック+WT1ワクチン（1mg、2週間毎）を投与する。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は、すべて倫理委員会の承認のもとで行なわれており、倫理上問題はない。

C. 研究結果

1. 2001年に開始した第I相臨床研究で、分子再発時点でWT1ペプチドワクチンを投与し、有効であったAML 3人に対して、現在で7年10ヶ月～8年間継続投与しており、完全寛解が持続している。投与部位の発赤・腫脹以外、重篤な副作用は見られていない。

2. 再発グリオブラストーマ56例（全例が放射線照射済み）に対してWT1ペプチドワクチンを毎週1回、計12回投与。56例のうち、CR 1例、PR 2例、SD 23例、PD 30例であり、overall survival rateは5.4%、disease control rateは46.4%であった。SD 23人のうち5人はlong SDであり、PFSが310週と260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。

3. 進行性膵癌患者 26例（IVa 4例、IVb 19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、PR 7例（26.9%）、SD 13例、（50.0%）、PD 5例、評価不能 1例であった。Response rate 26.9%、disease control rate 76.9%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。

4. MDSに対する少量WT1ペプチド投与の臨床研究では、5 μg投与群では2例に臨床効果が出現し、このうち1例は、現在まで5年8ヶ月にわたり継続投与している。残り1例はNo changeであった。15 μg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2例はNo changeであった。15 μg投与の4人では、1人が有効、1人がPDで、残り2人はNo changeであった。MDSがheterogenousであるため、効果に個人差があり、推奨用量を決定することができなかった。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たが、G-CSFの投与により回復させることが明らかになり、本療法の安全性が明らかになった。

5. CMLに対するグリベック併用WT1ペプチド免疫療法は、グリベック投与でbcr/abl mRNAが100コピー未満にならない一症例に実施。WT1ペプチドワクチンの投与によって、bcr/abl mRNAが検出感度以下（10コピー以下）になった。

D. 考察

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ことが明らかになった。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ておらず、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現時点では考えている。MDSやCMLでは、stem cell leukemiaであるので、WT-CTLがWT1+ leukemic stem cellをkillすることにより臨床効果が出やすいと考えられる。

E. 結論

1. WT1ペプチドワクチン療法は、重篤な副作用のない安全性の高い治療法である。
2. WT1ペプチドワクチン療法は、白血病、再発グリオブラストーマや進行性膵癌に対して臨床効果が期待しうる治療法である。
3. stem cell leukemia であるMDSでは、G-CSFを併用した少量WT1ペプチドワクチン療法が有効である。また同じくstem cell leukemiaであるCMLは、グリベックで正常造血を回復させた後、leukemic stem cellをWT1ペプチドワクチン療法で死滅させ、CMLを完治させうる可能性が示唆された。
4. WT1ペプチドワクチン療法は、抗がん剤が多量に使われるまでの免疫能が残存している時期に使用すべきであると考えられる。

F. 研究発表

- 1) 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. *Leukemia Research*, 2010, 34: 986-90.
- 2) 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. *Leukemia Research*, 2010, 34: 986-90.
- 3) Tanaka-Harada Y, Kawakami M, Oka Y, Tsuboi A, Katagiri T, Elisseeva O, 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 Science*, 2010, 101: 594-600.
- 4) Murao A, Oka Y, Tsuboi A, Elisseeva OA, 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 (BM) in tumor-bearing patients: an important role of BM as a secondary lymphoid organ. *Cancer Science*, 2010, 101: 848-854.
- 5) 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: 395-403.
- 6) 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: 72-81.
- 7) 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: 1089-1092.
- 8) 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: 29-34.
- 9) 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: 2247-54.
- 10) 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*. 2010,30:3187-92.
- 11) Van Tendeloo VF, Van de Velde A, Van Driessche A, Cools N, Anguille S, Ladell K, Gostick E, Vermeulen K, Pieters K, Nijs G, Stein B, Smits EL, Schroyens WA, Gadisseur AP, Vrelust I, Jorens PG, Goossens H, de Vries IJ, Price DA, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Berneman ZN. 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: 13824-9.

- 12) 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: 358-60.

G. 知的財産等の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発

研究分担者 永田 靖 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

画像誘導放射線治療により腫瘍の位置補正を正確に行い、より高精度に定位照射が可能となった。息止め照射が困難な低肺機能患者には呼吸同期照射にて定位照射を施行可能となった。TTVの検討は、IMRT技術による線量上乘せや、呼吸同期照射において照射する最適な位相の決定の新たな指標となる可能性がある。また、機能肺の概念を用いてIMRTを行うことで肺臓炎予防の新たな手法の確立が期待できる。

A. 研究目的

広島大学では、早期肺癌や早期肝癌に対する体幹部定位放射線照射に積極的に取り組んでいる。本研究の目的は、最新の多列CTシミュレータおよび画像誘導放射線治療装置により可能となった4次元CTや画像誘導放射線治療、強度変調放射線治療を用いた新規照射技術を開発し、体幹部定位放射線照射に応用することである。

B. 研究方法

①画像誘導放射線治療の臨床導入：画像誘導放射線治療装置とは、従来の照射装置に新たに画像取得装置を付設した装置で、治療台上でX線写真、CTの撮像が可能である。本システムを用いて、体幹部定位照射適応症例では、治療前にX線画像による骨構造での位置合わせをし、次にCTを撮像し、さらに詳細な患者位置および腫瘍位置の確認とずれの補正を施行したのちに治療を行う画像誘導放射線治療を開始した。

②呼吸同期照射の臨床導入：4次元CTとは、従来の3次元CTに時間の要素を加え、臓器や腫瘍の動きをCT画像として表示するものである。呼吸監視装置

(RPM: Real-time Positioning Management System)にて取得した患者の呼吸波形とCTの連続断面画像をコンピュータ解析し、各呼吸位相に合わせて撮影画像を抽出する。一呼吸を10相に分け、終末呼気の位相のみに照射を行う。臨床例における安静呼吸下での通常照射と呼吸同期照射でのDose Volume Histogram (DVH) 解析を行った。

③Time adjusted Target Volume の検討：我々は、4次元CTを用いて呼吸性移動に伴う時間的要素を加味した内的標的容積 (TTV=Time adjusted Target Volumeと命名)を考案した。今回、肺腫瘍治療例16例においてTTVを作成した。腫瘍が一呼吸時間の80%の間存在するITV内の容積をTTV80と定義し、本TTV80と腫瘍体積、重心移動距離、ITV変化率、呼吸サイクルとの関連を調べた。

④肺機能画像を用いた強度変調放射線治療の試み：肺野内の気腫性変化部分を除いた肺を機能肺と定義し、同部に対して線量制約をかけた強度変調放射線治療(IMRT)計画を行い、肺野への照射線量低減を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究においては、倫理面に十分配慮して行っている。

C. 研究結果

①画像誘導放射線治療の臨床導入：2010年度には、65例に画像誘導放射線治療を施行した。本法導入により、患者位置の補正が従来法に比しさらに正確に施行可能となった。また、治療台上でのCT撮像と治療計画CTとの融合を行うことで、本法導入まで不可能であった息止め照射における腫瘍位置の確認と位置補正が可能となり、さらに正確な体幹部定位照射を施行可能となった。

②呼吸同期照射の臨床導入：肺癌治療症例に対する従来法での治療計画と4DCTを用いた呼吸同期照射法の比較では、呼吸同期照射において照射体積の低減が可能で、DVH解析にて、放射線肺臓炎の指標となるV20が32%から26%に軽減できた。2010年度には、10例の肺癌患者において呼吸同期照射を施行した。息止め照射が困難な症例および腫瘍の呼吸性移動のために大きな照射野が必要となる症例においても本法を使用することでより安全な治療が可能となった。

③Time adjusted Target Volume(TTV) の検討：今回対象とした肺腫瘍患者16例全例においてTTVの作成および評価が可能で、腫瘍の呼吸による移動範囲内での存在確立を可視的に描出することが可能となった。また、検討の結果、TTV80と前後左右方向への動き、呼吸サイクルとの間には相関は認めなかったが、ITV変化率および頭尾方向への重心移動距離との間に相関がみられた。

④肺機能画像を用いた強度変調放射線治療の試み：肺癌症例にて5門照射でのIMRT治療計画を作成、処方線量は70Gy/35分割、D95に95%線量投与を指示。結果として、機能肺V20が31.6%から27.7%に低減可能であった。

D. 考察

1回大線量にて照射する体幹部定位照射では、腫瘍が部分的にでも照射野から外れると腫瘍残存、再発リスクが極めて高くなる。照射直前の照射体位で息止め状態での腫瘍位置の正確な位置合わせが可能な画

像誘導放射線治療の体幹部定位照射適応患者に対する貢献度は極めて大きい。また、息止め照射が困難な高齢患者や重度の低呼吸機能患者に対しては呼吸同期照射を用いることで通常治療よりもより安全かつ十分な線量投与が可能となる。我々が開発したTTVは、呼吸下での腫瘍の存在確立の評価が可能であり、呼吸同期照射にてX線を射出する最適な呼吸位相の決定や存在確立の高い部分への線量追加をIMRTの技術を用いて行うなど新規照射技術の開発に貢献できると考える。また、機能肺と無機能肺を区別し、機能肺に線量制約をかけてIMRTを行う照射法の開発は肺臓炎を予防する新たな一手法として期待できる。

E. 結論

画像誘導放射線治療により腫瘍の位置補正を正確に行い、より高精度に定位照射が可能となった。息止め照射が困難な低肺機能患者には呼吸同期照射にて定位照射を施行可能となった。TTVの検討は、IMRT技術による線量上乘せや呼吸同期照射において照射する最適な位相の決定に役立つ新たな指標となる可能性がある。また、機能肺の概念を用いてIMRTを行うことで肺臓炎予防の新たな手法の確立が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 (IAEA). Int J Radiat Oncol Biol Phys.2011, 79:660-669.
- 2) Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Saga T, Higashi T, Togashi K, Hiraoka. Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Radiother Oncol. 2010, 97:200-204.
- 3) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe 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?. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010, Epub ahead of print.
- 4) 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010, Epub ahead of print.
- 5) Zimmermann F, Wulf J, Lax I, Nagata Y,

Timmerman RD, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Non-Small Cell Lung Cancer. Front Radiat Ther Oncol,2010, 42, 94-114.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) Nagata Y. Current status of SBRT in Japan. Workshop of the German-Japanese Radiological Affiliation.2010.5.21-23, Tokyo, Japan.

G. 知的財産等の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

死亡率ゼロを目指した膵頭十二指腸切除の工夫

分担研究者 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

研究要旨

膵頭十二指腸切除後の感染コントロール(腹腔内洗浄量の増量、予防的抗菌薬の変更)が膵液漏に及ぼす影響を検討するため、処置法変更の前後で膵液漏の発生率を検討した。変更前66例と変更後40例の膵液漏発生率は各々42%、17%と変更後有意に膵液漏が減少した。また、(1) POD1ドレンAMY < 10,000U/L、POD3ドレン細菌培養(-)、もしくは(2) POD3 ドレンAMY < 1,000U/L、POD3ドレン細菌培養(-)、はドレン早期抜去基準として有用であることが前向き調査により確認された。

A. 研究目的

膵頭十二指腸切除は膵頭部、乳頭部領域癌に対し唯一根治が期待できる治療である。しかしhigh-volume centerでも術後合併症30-50%、死亡率3-5%と手術に伴うリスクは高い。膵頭十二指腸切除後の重篤な合併症の多くは膵液漏に起因する。膵頭十二指腸切除患者において、手術、周術期手技の改善により膵液漏発生率低下、死亡率低下、術後残院期間の短縮が得られるか検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 平成17年から20年6月までの検討では、膵消化管吻合を膵管陥入法から膵管粘膜吻合法(柿田式肺空腸吻合)に、膵管ステントを外瘻からロストステントとし、さらにドレナージ法を開放式から閉鎖式持続吸引式に変更することにより膵液漏発生率の低下がえられた。今回の研究では、上記に加え、閉鎖前腹腔内洗浄量の増量(3Lから5Lへ)及び予防的抗菌薬の変更(セフェム第1世代から広域合成ペニシリン)により膵液漏発生率が低下するか否か、これらの変更を行う前後のⅢ期66例(平成20年7月～平成21年9月)とⅣ期40例(平成21年10月～平成22年6月)、Ⅴ期22例(平成22年7月～平成22年11月)の膵頭十二指腸切除患者で膵液漏発生率を比較した。

2. 膵液漏を見逃さずかつ逆行性感染を増やさない至適ドレン抜去時期の検討を行った。Ⅲ期、Ⅳ期における術後(POD)1・3・5・7日目のドレン排液amylase値、排液量、細菌培養と膵液漏発生の相関から至適ドレン抜去時期を検討した。また上記検討で明らかとなったドレン抜去基準の妥当性についてⅤ期で前向きに検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。プライバシーの保護と患者識別：本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

C. 研究結果

1. Ⅲ期と比較しⅣ期では膵液漏(ISGPF B/C)が有意に減少(42%から17%)し術後平均在院期間も有意に短縮した(27日から18日)。Ⅲ期と比較しⅣ期では術中出血量が少なく減黄処置の施されていない患

者が多かったが、いずれの因子も膵液漏の予測因子ではなかった。膵臓の触感上の柔らかさのみが有意な膵液漏予測因子であった。Ⅳ期の手技を継続したⅤ期でも膵液漏(ISGPF B/C)5%、術後平均在院期間17日と良好な結果が得られた。

2. Ⅲ期、Ⅳ期の膵頭十二指腸切除患者を検討した結果、『POD1 ドレンAMY < 10,000U/L、POD3 ドレン細菌培養(-)』もしくは『POD3 ドレンAMY < 1,000U/L、POD3 ドレン細菌培養(-)』の条件がpositive predictive value 90%以上、正確度 80%以上で膵液漏無もしくはISGPF Aの膵液漏を予測可能であった。Ⅴ期では上記2条件をドレン抜去基準として前向きに調査した結果、膵頭十二指腸切除22例中18例が上記基準を満たし全例で膵液漏を認めなかった。また上記いずれの基準も満たさなかった4例の内ISGPF A、ISGPF Bの膵液漏を各1例認めた。基準を満たすも5PODにドレンAMYの再上昇を認めた患者を2例認めたがいずれも膵液漏には至らなかった。

D. 考察

今まで、①膵切離法を超音波凝固切開装置からメス主体へ、②膵消化管吻合を膵管陥入法から膵管粘膜吻合へ、③膵管ステントを外瘻法からロストステントへ、④ドレナージ法をペンローズドレインによる開放式からブレイクドレインによる閉鎖持続吸引式へ、変更することにより膵頭十二指腸切除後膵液漏発生率を54%から32%へ改善したことを報告した。今年度の研究では、感染の減少による更なる膵液漏減少を目指し、⑤術後抗生剤をセフェム第1世代x1日から広域合成ペニシリン剤x3日へ、⑥腹腔内洗浄量を3Lから5Lへ変更した。結果膵液漏はⅣ期で17%、Ⅴ期で5%にまで減少し、術後感染症のコントロールが膵液漏を減少させる事が明らかになった。

ドレン長期留置が逆行性感染の頻度を上げることは当研究の結果でも明らかであるが、術後早期に膵液漏もしくは将来的な膵液漏を診断・予測する方法論は定まっていない。今回の検討では『POD1 ドレンAMY < 10,000U/L、POD3 ドレン細菌培養(-)』もしくは『POD3 ドレンAMY < 1,000U/L、POD3 ドレン細菌培養(-)』が将来的なISGPF BまたはCの膵液漏を比較的正確に予測可能であり、前向き調査により実行可能性が確認された。

E. 結論

術後感染症のコントロールにより更なる膵液漏の減少が可能であった。また、比較的安全かつ効率的なドレン抜去基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Jan, 39(1): e48-54.
- 2) 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 Mar, 17(2): 139-146.
- 3) 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.[Epub ahead of print]
- 4) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Postoperative serum α -fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010, 24(2): 521-528
- 5) 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 Surg* 2010 Nov, 17(6):798-802.
- 6) 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. *Surgery Today*, 2010, 40(12): 1197-1200
- 7) 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): 4435-41
- 8) Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kaneko H, Kinoshita T. Falciform ligament-preserving right hepatectomy: a report of 5 cases. *東邦医学会雑誌*, 2010, 57(1): 70-74

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年4月8日,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年4月8日,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年4月8日,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一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年5月26日, 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年5月27日, 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年5月28日, 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年5月26日, 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年5月27日, 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年5月29日, 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. 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年7月14日, 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年7月14日, 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ン抜去基準の検討. 第65回日本消化器外科学会総会 2010年7月15日, 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年7月15日, 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年7月14日, 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年11月19日, 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年11月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年11月22日, 横浜.

G. 知的財産等の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

臨床病期Ⅱ/Ⅲ（T4を除く）食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する 化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験に関する研究

分担研究者 大津 敦 国立がん研究センター東病院臨床開発センター長

研究要旨

食道がんに対するTS-1の保険適用承認申請を前提としたTS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第Ⅰ/Ⅱ相試験を医師主導治験として実施した。対象例は臨床病期Ⅱ・Ⅲとし、第Ⅱ相試験部分のprimary endpointはCR率と設定。現時点までに第Ⅰ相試験部分12例、第Ⅱ相試験部分26例の合計38例の登録が行われている。（平成22年度は計12例を登録した。）症例集積が遅れているが、現時点まで安全性に大きな問題なく症例登録を継続している。

A. 研究目的

本研究は、食道がんに対するTS-1の保険適用承認申請を前提とした医師主導治験を、TS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第Ⅰ/Ⅱ相試験として計画し実施することを目的とした。対象例は臨床病期Ⅱ・Ⅲとし、第Ⅱ相試験部分のprimary endpointはCR率と設定した。

B. 研究方法

対象は臨床病期Ⅱ・Ⅲの胸部食道がん初回治療例で、75歳以下PS0-1、臓器機能保持症例で書面でのインフォームドコンセントが得られた症例。治療法は、TS-1: 40-80mg/m²を2週間内服、2週間休薬、シスプラチンをday 1に75 mg/m²投与を4週毎に繰り返し、放射線照射は1.8Gyを計28回総量50.4Gy照射とした。第Ⅰ相試験部分のprimary endpointは各投与レベルでのDLT発生率。第Ⅱ相部分のPrimary endpointはCR率(独立した効果判定委員会で判定)、secondary endpointは全生存期間、無像悪生存期間、有害事象の頻度とした。第Ⅱ相試験部分の目標症例数75例。参加施設は医師主導治験に対応可能な4施設とした。

本試験デザインをもとに医薬品医療機器総合機構相談を実施、各施設の倫理審査委員会承認後、治験届を提出し、2007年5月より登録を開始した。

(倫理面への配慮)

本試験は医師主導治験として、GCPに準拠して行われ、各施設の倫理審査委員会での承認を取得している。患者へのインフォームドコンセントは書面での同意を必須としている。

C. 研究結果

第Ⅰ相試験部分のレベル1およびレベル2に各6例、計12例の登録を行った。その結果DLTをいずれのレベルも2例ずつ認めたものの両レベルでのdose intensityに差がなかったことから、レベル1を推奨容量に決定し第Ⅱ相試験へと移行し、平成21年3月から登録を開始した。

第Ⅱ相試験部分への登録は平成23年1月時点で、26例(第Ⅰ相試験部分とあわせて32例)の登録を得

ている。平成22年度からは、登録の促進を図るため、新たに1施設を追加し、さらにホームページへの掲載やJCOG食道外科グループへの支援依頼、症例選択基準の年齢を70歳から75歳に引き上げなどを行い、症例の集積促進を図った。平成22年4月から平成23年1月時点まで12例の登録を行っており、試験全体の目標症例数の約半数に達している。

第Ⅱ相試験部分登録32例中現時点までにCRFのデータ回収が行われている29例での安全性評価においては、grade 4の毒性はみられず、治療関連死亡も発生していないなど、本試験全体では安全性に大きな問題が生じていない。

また、上記の作業と並行して治験実施体制の整備も行っており、すでに第Ⅰ相試験部分の12例に関しては全例施設モニタリングと監査を行っている。

D. 考察

本試験では、症例集積が遅いことが最大の問題である。食道がんに対する化学放射線療法はすでに非外科的治療の標準治療として位置づけられており、実臨床で広く用いられている治療法である。しかし、本試験開始から約1年後に同stage症例を対象とした術前 vs 術後補助化学療法と比較試験(JCOG9907)の結果で術前群が有意に良好な生存成績を示したことから、術前化学療法+手術を希望される症例が増加し、逆に化学放射線療法を希望する症例の大幅な減少をみたことから予定の進捗から大きく遅れる結果となる誤算があった。しかし、ようやく約半数の患者登録が終了しており、本試験の認知度も高まってきている。引き続き症例集積に努力したい。

E. 結論

食道がんに対するTS-1の保険適用承認申請を前提としたTS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第Ⅰ/Ⅱ相試験を医師主導治験として実施した。対象例は臨床病期Ⅱ・Ⅲとし、第Ⅱ相試験部分のprimary endpointはCR率と設定。現時点までに第Ⅰ相試験部分12例、第Ⅱ相試験部分26例の合計38例の登録が行

われている。症例集積が遅れているが、現時点まで安全性に大きな問題なく症例登録を継続している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, and 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. *Ann Oncol.* 2011,22(1): 175-180.
- 2) Tu CH, 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, inpress
- 3) Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG).. Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, inpress

G. 知的財産等の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

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に関する研究

分担研究者 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

研究要旨

狭帯域内視鏡(NBI)を用いたハイリスク患者に対する頭頸部領域のスクリーニングを行うことにより、頭頸部表在癌が発見されるようになった。早期消化管癌に対する標準的治療である内視鏡的切除術(ER)がその治療に応用されはじめている。頭頸部表在癌に対するERの有効性と安全性を評価し、手技の確立を目指す。

A. 研究目的

近年開発された狭帯域内視鏡(NBI)を用いることで、今まで発見困難だった中下咽頭領域の表在癌が診断できるようになった。表在癌は、早期消化管癌の治療を応用した内視鏡的切除術(ER)で治療を行っている。本研究は、その有効性と安全性を評価することを目的に行った。

B. 研究方法

食道癌患者を中心にNBI内視鏡を用いた中下咽頭のスクリーニングを行い、表在癌を診断した。表在癌に対する治療として、内視鏡的粘膜切除術(ER)を2002年6月に導入した。ERは全例、頭頸科との協力の下、全身麻酔下に行った。具体的な方法としては、EMR-C法(EMR using cap法)または、針状ナイフまたはIT knifeを用いた内視鏡的上皮下層剥離術(ESD)で治療している。切除後、喉頭浮腫で気道狭窄が懸念される場合は、頭頸科医により一時的な気管切開が行われている。切除された標本は、病理医により、切除断端、上皮下浸潤の有無、脈管侵襲の有無などが評価される。切除後には、化学放射線療法などの追加治療は行わず、3-6ヵ月毎のNBI内視鏡、頸部診察またはCTなどで慎重な経過観察を行った。本研究では、治療による合併症、再発転移の有無、疾患特異生存率、全生存率を評価した。生存率は、頭頸部癌の既往がある症例、原発不明頸腫を契機に診断された症例を除いて検討した。

(倫理面への配慮)

全ての患者には文書による説明をし、同意書に患者本人から署名をもらって治療をしている。

C. 研究結果

2008年7月までに、連続108例(153病変)に対する治療を行った。生存率などの予後は、頭頸部癌の既往がある36例及び原発不明頸腫を契機に発見された5例を除いた67例(87病変)で検討した。108例の患者背景は、男性105例女性3例、年齢中央値63歳(範囲:42-88)。頭頸部癌既往例36例、食道癌既往例(同時も含む)93例(86%)。単発77例、多発31例。153病変の内訳は、下咽頭癌122病変、中咽頭癌31病変。部位では梨状陥凹が最も多く、102病変(66%)。病変の大きさは、中央値13.5mm(範囲2-50)。治療法

の内訳は、EMR-C法130病変、ESD23病変。治療直後の一時的な気管切開は19例で施行された。治療による主な合併症は、皮下気腫2例、誤嚥性肺炎1例、遅発性出血1例、癒痕狭窄1例を認めたがいずれも保存的治療で改善し、重篤な合併症は認めていない。病理結果は、上皮内癌114病変、上皮下浸潤癌39病変で、上皮下浸潤癌の腫瘍の厚さは中央値450 μ m(範囲50-5750)であった。リンパ管侵襲1例、静脈侵襲8例。頭頸部癌の既往がない67例における再発は、局所再発を2例認めたがいずれも再ERで治療できている。リンパ節および遠隔再発は認めていない。観察期間中央値48ヵ月で死亡例は20例だがいずれも他病死で内9例は食道癌が原因で死亡している。3年生存率74%、5年生存率55%だが、疾患特異生存率は3年、5年いずれも100%であった。

D. 考察

当院で施行された中下咽頭表在癌に対するERの治療成績をまとめた。重篤な合併症がなく安全性については問題ないと考えられる。全ての患者で臓器温存したまま治療できておりQOLの観点でも画期的な方法と考える。現病死している症例がない一方で、患者背景には、食道癌の既往がある患者が殆どであり、食道癌死も9例認めため全生存率は、55%と低くなっている。現状では、中下咽頭表在癌は、食道癌患者を中心とした消化器疾患を有する患者に対する消化器内視鏡医によるNBIを用いたスクリーニングで指摘されることが殆どである。頭頸部癌やハイリスク症例を扱っている耳鼻科医でも診断できるような診断機器やシステムの構築が今後の課題と考える。

E. 結論

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は安全に可能で、予後良好であり、臓器温存や患者のQOL向上の観点から、極めて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Jpn J Clin Oncol. 2010 ;40(6):537-41.

- 2) 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):1566-72.
- 3) 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):477-84.
- 4) 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

Satake H, Yano T, Minashi K, T.Kojima, 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. 知的財産等の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡邊俊一	胸腔ドレナージ	監修：土屋了介 編集：横井香平、 櫻井裕幸	専門医のための呼吸器外科の要点と盲点【I】 (呼吸器外科 Knack&Pitfalls)	文光堂	東京	2010	219-221
渡邊俊一	心嚢ドレナージ	監修：土屋了介 編集：横井香平、 櫻井裕幸	専門医のための呼吸器外科の要点と盲点【I】 (呼吸器外科 Knack&Pitfalls)	文光堂	東京	2010	289-291
Kusters M, Moriya Y, Harm J.T. Rutten, Cornelis, J.H. van de Velde	Total Mesorectal Excision and Lateral Pelvic Lymph Node Dissection	Brian G. Czito Christopher G. Willett Editors	Rectal Cancer International Perspectives on Multimodality Management	Humana Press	USA	2010	53-78
中面哲也	第5章 がんワクチン がん抗原の同定法と種類、それを用いた免疫療法	監修：神谷齊	次世代ワクチンの産業応用技術	シーエム シー出版	東京	2010	213-218
永田 靖	第6章 放射線治療技術と方法 6-4三次元 原体照射	大西 洋, 唐澤久 美子, 唐澤克之	がん・放射線療法 2010	篠原出版新 社	東京	2010	446-449
兼安祐子、 永田 靖、 藤原久也	第7章 各領域の治療 婦人科腫瘍 7-59子宮体癌	大西 洋, 唐澤久 美子, 唐澤克之	がん・放射線療法 2010	篠原出版新 社	東京	2010	1012- 1023
永田 靖、 木村智樹	3.胸部腫瘍 2.肺 (体幹部定位照射)	大西 洋, 唐澤久 美子, 唐澤克之	がん・放射線治療 法2010 別冊 代 表的照射野とCTの ターゲット	篠原出版新 社	東京	2010	48-49

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
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	39(1)	e48-54	2010
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	17(2)	139-146	2010
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	17(6)	798-802	2010
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	40(12)	1197-1200	2010
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	30(11)	4435-4441	2010
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	76(1)	277-286	2010

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	69(3)	315-318	2010
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	21(2)	255-262	2010
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	66(1)	95-105	2010
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	30(2)	557-563	2010
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	9(4)	695-704	2010
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	5(5)	702-706	2010
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	40(6)	521-529	2010
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
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	101(6)	1403-1408	2010
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	16(6)	1737-1744	2010
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	70(2)	222-233	2010
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	103(1)	6-11	2010
Saijo N	Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy	Jpn J Clin Oncol	40(9)	855-862	2010

Kasahara K, Arao T, Sakai K, Matsumoto K, Sakai A, Kimura H, Sone T, Horiike A, Nishio M, Ohira T, Ikeda N, Yamanaka T, <u>Saijo N</u> , 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	16(18)	4616-4624	2010
Yoh K, Kenmotsu H, Yamaguchi Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Ohe Y, <u>Saijo N</u> , Nishiwaki Y	Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment	J Thorac Oncol	5(9)	1435-1438	2010
<u>Saijo N</u>	Multinational trial reveals striking regional differences	ASCO POST	1	1-2	2010
<u>Saijo N</u>	Tyrosine-kinase inhibitors: new standard for NSCLC therapy. Nature reviews	Nature reviews. Clinical oncology	7(11)	618-619	2010
<u>Saijo N</u> , 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	40 (Supplement 1)	i7-12	2010
Yamamoto N, Yamanaka T, Ichinose Y, Kubota K, Sakai H, Gemma A, <u>Saijo N</u> , Fukuoka M, Niitani H	Pooled analysis of S-1 trials in non-small cell lung cancer according to histological type	Anticancer Res	30(7)	2985-2990	2010
Lara P N, Jr., Chansky K, Shibata T, Fukuda H, Tamura T, Crowley J, Redman M W, Natale R, <u>Saijo N</u> , 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	Cancer	116(24)	5710-5715	2010
<u>Saijo N</u> , Kenmotsu H	Recent development of molecular-targeted drugs in lung cancer	Intern Med	49(18)	1923-1934	2010
Herbst R S, Sun Y, Eberhardt W E, Germonpre P, <u>Saijo N</u> , Zhou C, Wang J, Li L, Kabbinar 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	11(7)	619-626	2010
Miyatake A, Nishio T, <u>Ogino T</u> , <u>Saijo N</u> , 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	37(8)	4445-4455	2010
Matsuura T, Egashira Y, Nishio T, Matsumoto Y, Wada M, Koike S, Furusawa Y, Kohno R, Nishioka S, Kameoka S, Tsuchihara K, Kawashima M, <u>Ogino T</u>	Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau	Med Phys	37(10)	5376-5381	2010
Itami J, <u>Sumi M</u> , 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	9(4)	349-353	2010
Yoshimura R, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, <u>Sumi M</u> , Itami J	Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy	Int J Radiat Oncol Biol Phys	77(4)	1017-1023	2010
Yanagawa M, Tanaka Y, Kusumoto M, <u>Watanabe S</u> , 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	70(3)	286-294	2010
Tanai C, Hamaguchi T, <u>Watanabe S</u> , 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	40(1)	85-89	2010
Ando T, Kobayashi E, Liao H, Maruyama T, Muragaki Y, <u>Iseki H</u> , Kubo O, Sakuma I	Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification	Brain tumor pathology	28(1)	43-51	2011
Tan K Y, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Improving prediction of lateral node spread in low rectal cancers--multivariate analysis of clinic-pathological factors in 1,046 cases	Langenbecks Arch Surg	395(5)	545-549	2010

Kusters M, Wallner C, Lange M M, DeRuiter M C, van de Velde C J, <u>Moriya Y</u> , Rutten H J	Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment	Br J Surg	97(10)	1582-1587	2010
Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, <u>Takahashi S</u> , Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, <u>Nakatsura T</u>	Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma	Oncol Rep	24(2)	521-528	2010
Saito Y, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, <u>Nakatsura T</u>	Identification of beta2-microglobulin as a candidate for early diagnosis of imaging-invisible hepatocellular carcinoma in patient with liver cirrhosis	Oncol Rep	23(5)	1325-1330	2010
Horie K, Tsuchihara M, <u>Nakatsura T</u>	Silencing of secreted protein acidic and rich in cysteine inhibits the growth of human melanoma cells with G arrest induction	Cancer Sci	101(4)	913-919	2010
中面哲也	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 (特集: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-)	月刊Mebio	2010年12月号 (vol.27 No.12)	49-55	2010
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年11月号	32-35	2010
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, <u>Fujiwara T</u>	A phase I study of telomerase-specific replication competent oncolytic adenovirus (telomelysin) for various solid tumors	Mol Ther	18(2)	429-434	2010
Watanabe Y, Kojima T, Kagawa S, Uno F, Hashimoto Y, Kyo S, Mizuguchi H, Tanaka N, Kawamura H, Ichimaru D, Urata Y, <u>Fujiwara T</u>	A novel translational approach for human malignant pleural mesothelioma: heparanase-assisted dual virotherapy	Oncogene	29(8)	1145-1154	2010
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, <u>Fujiwara T</u>	In vivo biological purging for lymph node metastasis of human colorectal cancer by telomerase-specific oncolytic virotherapy	Ann Surg	251(6)	1079-1086	2010
Sakai R, Kagawa S, Yamasaki Y, Kojima T, Uno F, Hashimoto Y, Watanabe Y, Urata Y, Tanaka N, <u>Fujiwara T</u>	Preclinical evaluation of differentially targeting dual virotherapy for human solid cancer	Mol Cancer Ther	9(6)	1884-1893	2010
Kuroda S, <u>Fujiwara T</u> , 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	70(22)	9339-9348	2010
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, <u>Sugiyama H</u> , Ogata K	Prognostic significance of WT1 mRNA and anti-WT1 antibody levels in peripheral blood in patients with myelodysplastic syndromes	Leuk Res	34(8)	986-990	2010
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, <u>Sugiyama H</u>	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	101(3)	594-600	2010
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, <u>Sugiyama H</u>	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	101(4)	848-854	2010

Chiba Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Oka Y, Murao A, Kinoshita M, Kagawa N, Oji Y, Hosen N, Nishida S, <u>Sugiyama H</u> , Yoshimine T	Effects of concomitant temozolomide and radiation therapies on WT1-specific T-cells in malignant glioma	Jpn J Clin Oncol	40(5)	395-403	2010
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, <u>Sugiyama H</u> , Takahashi M	WT1 peptide vaccination in combination with imatinib therapy for a patient with CML in the chronic phase	Int J Med Sci	7(2)	72-81	2010
Ichinohasama R, Oji Y, Yokoyama H, Takeuchi K, Fujiwara T, Ishizawa K, Taniguchi O, Tsuboi A, Oka Y, <u>Sugiyama H</u>	Sensitive immunohistochemical detection of WT1 protein in tumors with anti-WT1 antibody against WT1 235 peptide	Cancer Sci	101(5)	1089-1092	2010
Chiba Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Rabo C, Oka Y, Kinoshita M, Kagawa N, Oji Y, <u>Sugiyama H</u> , 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	27(1)	29-34	2010
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, <u>Sugiyama H</u>	A clear correlation between WT1-specific Th response and clinical response in WT1 CTL epitope vaccination	Anticancer Res	30(6)	2247-2254	2010
Dohi S, Ohno S, Ohno Y, Kyo S, Soma G, <u>Sugiyama H</u> , Inoue M	WT1 expression correlates with angiogenesis in endometrial cancer tissue	Anticancer Res	30(8)	3187-3192	2010
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, <u>Sugiyama H</u> , 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	107(31)	13824-13829	2010
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, <u>Sugiyama H</u>	WT1 peptide vaccine induces reduction in minimal residual disease in an Imatinib-treated CML patient	Eur J Haematol	85(4)	358-360	2010
<u>Nagata Y</u> , 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 (IAEA)	International journal of radiation oncology, biology, physics	79(3)	660-669	2011
Matsuo Y, Nakamoto Y, <u>Nagata Y</u> , 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	97(2)	200-204	2010
Zimmermann F, Wulf J, Lax I, <u>Nagata Y</u> , Timmerman R D, Stojkovski I, Jeremic B	Stereotactic body radiation therapy for early non-small cell lung cancer	Front Radiat Ther Oncol	42	94-114	2010
Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda S, Kawashima M, <u>Ogino T</u> , Hayashi R, Minami H, <u>Ohtsu A</u>	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	22(1)	175-180	2011