

201221051A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床 研究事業

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 中野 孝司

平成25(2013)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する
研究

中野 孝司 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 10

III. 研究成果の刊行物・別冊 13

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究
（研究代表者：中野 孝司）

総括研究報告書

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究
研究代表者 中野 孝司
兵庫医科大学 内科学呼吸器RCU科 教授

研究要旨

【目的】本研究の目的は、悪性胸膜中皮腫に対する拡大術式である胸膜肺全摘除術(extrapleural pneumonectomy: EPP)と縮小術式である胸膜切除/肺剥皮術(pleurectomy/decortication: P/D)を含む集学的治療法を比較し、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する最適な集学的治療法を確立することである。

【方法】悪性胸膜中皮腫に対するP/D術式での外科治療は、欧米では実施されるが、我が国では殆ど普及していない。本研究では、まずP/D術式による集学的治療法に関するfeasibility studyを実施し、この治療法を試験アームとした両術式を含む集学的治療法の比較試験を実施することにした。試験デザインは、シスプラチン (CDDP)+ペメトレキセド (PEM)による導入化学療法後、拡大術式であるEPPを行い、術後片側全胸郭放射線照射を施行する対照治療群と、CDDP+PEMによる導入化学療法後に縮小術式であるP/Dを行い、術後化学療法を継続する試験治療群を比較するランダム化第II相試験（以下、P/D vs EPP試験）である。悪性胸膜中皮腫に対するP/D術式による外科治療法は、我が国の呼吸器外科医の経験件数が非常に限られ、また術式の統一性がないため、平成24年度は、P/D術式を含む集学的治療法の遂行可能性を確認するfeasibility studyを実施した（切除可能悪性胸膜中皮腫に対し胸膜切除/肺剥皮術を企図して完全切除を行う集学的治療に関する遂行可能性確認試験；以下、P/D単アーム試験）。

【結果と考察】P/D 単アーム試験の対象は、未治療切除可能悪性胸膜中皮腫、IMIG 臨床病期 I-III 期(T₁₋₃, N₀₋₂, M₀)、年齢 75 歳未満で、PS(ECOG)0-1 である。治療方法は、CDDP (75mg/m²)+PEM (500mg/m²)による導入化学療法 3 コース施行後、増悪のない症例に対して P/D を企図して肉眼的完全切除を行う。主要エンドポイントを肉眼的完全切除達成率と

し、副次エンドポイントを P/D 実施率、P/D による肉眼的完全切除達成率、全生存率、術後 3 ヶ月の肺機能、有害事象発生率、治療関連死亡率、奏効率とした。予定登録数は 24 例である。平成 25 年 5 月現在、13 例が登録されている。一方、EPP を含む集学的治療法は、本課題の先行研究である「切除可能悪性胸膜中皮腫に対する CDDP+PEM による導入化学療法後に EPP と術後片側全胸郭放射線照射を行う集学的治療の多施設共同安全性確認試験」により既に終了している。本治療法は feasible であったが、治療関連死亡率は 9.5% である。

【結論】 現在実施中の P/D 単アーム試験での feasibility の確認後、速やかに P/D vs EPP 試験のランダム化比較第 II 相試験を実施し得る状況である。切除可能悪性胸膜中皮腫に対して安全で有効な集学的治療法を確立していきたい。

【研究分担者】

長谷川 誠紀 兵庫医科大学 呼吸器外科 教授
福岡 和也 兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科 准教授
田中 文啓 産業医科大学 第二外科 教授
岡田 守人 広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科 教授
上紺屋 憲彦 兵庫医科大学 放射線科 教授
福岡 順也 富山大学附属病院 外科病理学 教授
山中 竹春 国立がん研究センター東病院 早期探索臨床研究センター・臨床統計 室長
澁谷 景子 山口大学大学院医学系研究科 放射線治療学分野・放射線治療 教授
副島 俊典 兵庫県立がんセンター放射線治療科・放射線治療 部長
山田 秀哉 兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科 助教
下川 元継 国立病院機構 九州がんセンター 臨床研究部・腫瘍統計学研究室 室長

A. 研究の背景

中皮腫は中皮細胞に発生する予後不良の悪性腫瘍であり、胸膜、腹膜、心膜、および極めて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する。胸膜発生が最も多く悪性胸膜中皮腫と呼ばれる。中皮腫は、かつて稀な腫瘍であったが、我が国では ICD-10 が導入された 1995 年(500 人)から 2.4 倍に増加し、2011 年の中皮腫死亡数は 1258 人(男/女=1007/251)である。男子での増加が際

立っているが、これは石綿(アスベスト)曝露を受ける機会が男子に多かったことが原因である。中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかであり、殆どの先進諸国では、かつての大量のアスベスト消費の影響で急増傾向がみられる。一方、アスベスト消費を急速に減少させてから 50 年近くが経過した米国やスウェーデンでは、中皮腫の発生はピークを過ぎ、減少する傾向にある。

悪性胸膜中皮腫の予後は不良であり、臨

床試験を受けた中皮腫患者の生存期間中央値(MST)は 8~14 か月である。多くの国民が、我が国の高度経済成長期にアスベスト曝露を受け、40 年の長い潜伏期間を経て、現在、発癌の時期を迎えている。急増の傾向を示す悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法の確立は喫緊の課題である。

B. 研究目的

悪性胸膜中皮腫の初発部位は壁側胸膜であり、胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy : EPP)により肉眼的完全切除(macroscopic complete resection: MCR)が得られても、極めて高率に局所再発する。根治を目指すには、化学療法と MCR 後の放射線治療(RT)による局所コントロールが必要である。早期悪性胸膜中皮腫に治療の機会を与える唯一の治療法は、化学療法 + MCR + 術後 RT による集学的治療(trimodal therapy)である。

MPM に対するもう 1 つの術式である胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy /decortication : P/D)は、EPP に対する縮小術式に位置づけされている。EPP よりも MCR 率は低いが、後方視的検討では治療後の生存期間は EPP よりも長い。切除可能悪性胸膜中皮腫に対する外科治療は EPP か、P/D か、または使い分けをするのかに関して多くの議論がある。拡大術式の EPP は、術後合併症や治療関連死亡が feasibility study で許容されたとしても侵襲的な治療法であり、無条件に容認しえる範囲を超えている。外科成績が良い条件は、比較的若年の女性、上皮型、左側、胸痛がない、臨床早期の中皮腫である。しかし、これらの条件が揃えば、手術をせずに化学療法のみ

で治療しても成績はよい。現在まで EPP の有効性を科学的に証明したものはなく、EPP と化学療法単独治療の無作為化比較試験を目指して行われた MARS study (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study)が、それに答えるものであった。ところが、MARS study は生物統計に難があり、外科治療の質にも問題があった。期待に反して、科学的な臨床試験としては問題を含んでいたが、結論は、EPP は明らかに non-surgery の化学療法に劣り、EPP を行うメリットはないというものであった。

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する EPP は、MCR 率が高く、術後の RT がしやすいという利点がある。しかし、術後合併症が多く、治療関連死は 0~12% であり、MARS study では実に 15.8% である。一方、患側肺を温存させる P/D は、術後合併症、治療関連死が少ない反面(4%)、MCR 率は EPP に劣り、術後 RT が難しい。両術式の後方視的検討では、予想外に P/D の成績が EPP よりも良い。比較試験ではないが、集学的治療法の前方視的試験では、MST、2 年・5 年生存率は EPP より P/D が良好である。

このような背景から、本研究課題では、両術式を含む二つの集学的治療法を比較することによって、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する最適な集学的治療法を確立することを目的とした。

C. 研究方法

試験デザインは、CDDP+PEM による導入化学療法後、EPP による手術療法を行い、術後片側全胸郭放射線照射を施行する対照

治療群とCDDP+PEMによる導入化学療法後、P/Dによる手術療法を行い、術後化学療法を継続する試験治療群とを比較するランダム化第II相試験（以下、P/D vs EPP試験）とした。

本研究課題の開始にあたり、班会議において議論を重ねた結果、試験治療群の術式である縮小術式のP/Dは欧米とは異なり、わが国において未だ普及しておらず、術式の統一性も確保されない可能性があることが指摘された。EPPとP/Dをそれぞれ含む集学的治療法を比較するランダム化第II相試験を確実に実施するには、まずP/D術式を含む集学的治療法の遂行可能性を確認するfeasibility studyを行い、引き続きP/D vs EPPのランダム化比較試験を実施することにした。

対象は、未治療切除可能悪性胸膜中皮腫（組織型は問わない）、臨床病期I-III期(T1-3, N0-2, M0)、年齢75歳未満で、PS(ECOG)0-1。治療方法は、CDDP(75mg/m²)+PEM(500mg/m²)による導入化学療法3コース施行後、病勢の増悪がない症例に対してP/Dを企図してMCRを行う。主要エンドポイントをMCR達成率とし、副次エンドポイントをP/D実施率、P/DによるMCR達成率、全生存率、術後3ヶ月の肺機能、有害事象発生率、治療関連死亡率、奏効率とした。症例数の設定に関しては、仮説検定に基づく被験者数設計ではなく、精度に基づく被験者数設計を選択した。これまでの海外における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の臨床試験結果を参考にすると、本試験におけるMCR達成率

は約70%程度と期待される。したがって、期待されるMCR達成率を70%として、このときの正規近似に基づく95%信頼区間の上限・下限が±20%に収まるような被験者数を設定した場合、必要な被験者数は21例となる。登録後不適格例や中止例なども考慮して、予定登録被験者数を24例とした。試験実施施設の条件としては、悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療に十分な実績があり、手術療法を含む各治療法の治療水準が保たれていることが必須と考える。したがって、候補となる試験実施施設は、EPP術式を含む集学的治療法の臨床試験(JMRC-01試験)に参加した17施設（兵庫医科大学、広島大学、名古屋大学など）に産業医科大学、福岡大学を加えた19施設とした。

臨床試験のタイトルを、「切除可能悪性胸膜中皮腫に対するP/Dを含む集学的治療に関する遂行可能性確認試験(feasibility study)」(以下、P/D単アーム試験)とし、切除可能悪性胸膜中皮腫に対してCDDP+PEMによる導入化学療法後に、P/Dを企図してMCRを行う治療法の妥当性について検討する。本研究課題における化学療法を主体とした内科治療の立案・計画を呼吸器内科医である福岡(和)・山田：分担研究者が担当した。外科治療の立案・計画については呼吸器外科医である長谷川：分担研究者、田中：分担研究者、岡田：分担研究者が担当した。放射線治療の立案・計画を放射線治療医である上紺屋：分担研究者、副島：分担研究者、渋谷：分担研究者が担当した。また、試験デザインの設定に

は、生物統計家である山中：分担研究者が関与した。病理中央診断を実施しているが、病理中央診断体制の構築は、病理医の福岡（順）：分担研究者が担当した。また、統括を主任研究者：中野が担当した。

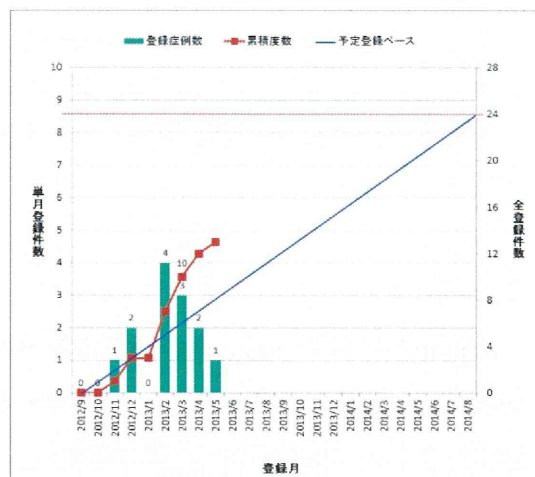
（倫理面への配慮）

臨床試験実施に際しては、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守する。本臨床試験への参加には、本試験実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会(または IRB)で承認されなければならない。インフォームドコンセントに関して、担当医は被験者（患者）の登録の前に、施設の倫理審査委員会(または IRB)の承認を得た同意・説明文書を用いて十分な説明を行い、被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。患者個人のプライバシーおよび人権の保護には最大限に配慮し、適切に対応する。

D. 研究結果

P/D 単アーム試験のデザインは、多施設共同非盲検単群の遂行可能性確認試験(feasibility study)である。予定登録数は24例であり、平成25年5月現在、13例が登録されている。学会・研究会でのP/D術式の呈示を重ねるにつれ、また、実際にP/D術式の経験が徐々に増すに従い、急速に登録症例数が増加している。このまま推移す

ると平成25年9月末にfeasibilityの確認ができる。



一方、対照とする拡大術式であるEPPを含む集学的治療法に関しては、「切除可能悪性胸膜中皮腫に対してCDDP+PEMによる導入化学療法後にEPPと術後片側全胸郭放射線照射を行う集学的治療の多施設共同安全性確認試験(feasibility study)(JMRC-01試験)を、最終症例登録数42例をもって平成22年11月に終了した。この結果、主要エンドポイントであるEPPによる肉眼的完全切除率は71.4%(30/42)、集学的治療全体の治療関連死亡率は9.5%(4/42)であり、何れの項目も設定された基準を達成することができ、安全性とfeasibilityが確認された。しかしながら、副次エンドポイントである治療完遂率は40.5%(17/42)であり、必ずしも満足できるものではなく、治療関連死亡率の9.5%は、決して低い値ではなかった。

悪性胸膜中皮腫に対する縮小術式である現在実施のP/D術式は、壁側胸膜を切除し、患側肺を温存するように臓側胸膜を剥皮するものである。根治度からはEPPが勝るが、一方、侵襲度や手術関連死亡率は、後方視

的研究で示されている様に P/D 術式の方が低いことが予想される。

現在の P/D 単アーム試験での feasibility の確認後は、直ちに P/D vs EPP 試験のランダム化比較第 II 相試験を実施し得る状況である。

E. 考察

固形がんに対する腫瘍外科治療の基本は、切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残がない R0 切除を行うことである。EORTC が行なった悪性胸膜中皮腫に対する trimodal therapy では、EPP 実施例の 52.6%が R0、17.5%が R1、5.3%が R2 切除であったことを報告しているが、解剖学的に、胸膜中皮腫は早期例の切除でも MCR は R1 切除となると考えられる。胸膜を肺・横隔膜・心膜とともに一塊として切除する EPP でも、肺を温存させる P/D であっても、何れの術式も壁側胸膜の剥離は内胸筋膜で行われる。この内胸筋膜は中皮細胞下層の脂肪組織の外側に存在し、切離される側にあるのではなく、胸腔側に遺残する。早期 MPM でも R1 切除となる理由は、第一に内胸筋膜が切除後も胸腔側に残るからであり、また、悪性胸膜中皮腫が初発する壁側胸膜に生理的な胸水ドレナージの主役である中皮細胞からなるリンパ管開口(stoma)が存在し、中皮下層のリンパ管と交通しているからである。リンパ管開口から胸水中の中皮腫細胞は速やかに中皮下層のリンパ管に流入する。

P/D 術式には、壁側および臓側胸膜腫瘍

の可及的な切除から MCR を達成するものまでがあり、debulking P/D、cytoreductive P/D、subtotal parietal pleurectomy、radical decortication など、いろいろな表現の術式名が使われてきた。現在実施中の P/D 単アーム試験では、MCR を目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものを Extended P/D(広範胸膜切除・肺剥皮術、または Radical P/D)、これらの追加切除をしない場合を P/D とするという IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)と IMIG の提案にそって術式記載を行うことにしている。

EPP は呼吸器外科治療の中でも侵襲的な術式の 1 つであり、経験を積んだ施設でも手術死亡率は 10%近くにまで達するとされる。術後の心肺機能の大幅な低下、QOL の低下を来す。一方、欧米では EPP と異なり肺を温存する縮小術式である P/D が最近、注目されている。従来、本術式は根治性が低いとして姑息的な手術と見なされてきた。しかしながら、後方視的研究であるが、P/D 術式の方が生存期間が長いとの報告が続いている。この理由としては、1) EPP に比べて P/D では周術期死亡率が低い、2) P/D では心肺機能の温存によって再発後の治療適応となる症例が多い、3) P/D では心肺機能の温存によって、原疾患以外の併存疾患(肺炎、心不全など)に対する耐容性が高い、などが挙げられる。以上のように、外科治療を悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の一環として考える場合、術式として EPP と P/D の何れが良いか、結論は出ていない。

P/D は欧米と異なり、わが国ではほとんど普及していない。したがって、本研究課題において術前導入化学療法後に P/D を施行する集学的治療の遂行可能性を多施設共同臨床試験によって検証することは、今後、わが国における悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略を方向付ける上で重要な役割を果たすものと考えられる。

F. 結論

P/D単アーム試験を実施中であり、今後、本試験のfeasibilityが確認されれば、速やかにP/D vs EPP試験のランダム化比較第II相試験を実施しえる状態である。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文(2012-2013)

1. Yoshikawa Y, Fukuoka K, Tanaka F, Hasegawa S, Nakano T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant *mesothelioma*. *Cancer Sci*, 39:1365-1374, 2012.
2. Hasegawa S, Fukuoka K, Nakano T, et al. Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural *mesothelioma*: a proposal for

diagnostic total parietal pleurectomy. *Int J Clin Oncol*, 17: 33-39, 2012.

3. Tsujimura T, Torii I, Sato A, Song M, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T. Pathological and molecular biological approaches to early mesothelioma. *Int J Clin Oncol* 17:40-47, 2012
4. Okada A, Yaguchi T, Kanno T, Gotoh A, Nakano T, Nishizaki T: PDGF-D/PDGF-ββ Receptor-Regulated Chemotaxis of Malignant *Mesothelioma* Cells. *Cell Physiol Biochem*, 29:241-250, 2012
5. Eguchi R, Kubo S, Takeda H, Ohta T, Tabata C, Ogawa H, Nakano T, Fujimori Y. Deficiency of Fyn protein is prerequisite for apoptosis induced by Src family kinase inhibitors in human *mesothelioma* cells. *Carcinogenesis*, 33:969-975, 2012
6. Honda M, Kanno T, Fujita Y, Gotoh A, Nakano T, Nishizaki T. *Mesothelioma* Cell Proliferation through Autocrine Activation of PDGF- ββ Receptor. *Cell Physiol Biochem*. 29:667-74, 2012
7. Yoneda K, Tanaka F, Kondo N, Orui H, Hashimoto M, Takuwa T, Matsumoto S, Okumura Y, Tsubota N, Sato A, Tsujimura T, Kuribayashi K, Fukuoka K, Nakano T, Hasegawa S.

- Circulating Endothelial Cell (CEC) as a Diagnostic and Prognostic Marker in Malignant Pleural *Mesothelioma* (MPM). *Ann Surg Oncol*, 19;4229-37, 2012.
8. Nogi Y, Kanno T, Nakano T, Fujita Y, Tabata C, Fukuoka K, Gotoh A, Nishizaki T. AMP Converted from Intracellularly Transported Adenosine Upregulates p53 Expression to Induce Malignant Pleural *Mesothelioma* Cell Apoptosis. *Cell Physiol Biochem*. 30:61-74, 2012
 9. Eguchi R, Kubo S, Takeda H, Ohta T, Tabata C, Ogawa H, Nakano T, Fujimori Y. Deficiency of Fyn protein is prerequisite for apoptosis induced by Src family kinase inhibitors in human *mesothelioma* cells. *Carcinogenesis*. 33:969-75, 2012
 10. Gotoh A, Kanno T, Nagaya H, Nakano T, Tabata C, Fukuoka K, et al. Gene Therapy Using Adenovirus Against Malignant *Mesothelioma*. *Anticancer Res.*, 32: 3743-3748, 2012
 11. Okuwa H, Kanno T, Fujita Y, Gotoh A, Tabata C, Fukuoka K, Nakano T, Nishizaki T. Sphingosine suppresses *mesothelioma* cell proliferation by inhibiting PKC- δ and inducing cell cycle arrest at the G0/G1. *Cell Physiol Biochem* 30:995-1004, 2012
 12. Hasegawa S. Early *mesothelioma* revisited. *Int J Clin Oncol*, 17: 30-32, 2012.
 13. Tsujimura T, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T, et al. Pathological and molecular biological approaches to early *mesothelioma*. *Int J Clin Oncol*, 17: 40-47, 2012.
 14. Murakami A, Fukuoka K, Nakano T, et al. Heme oxygenase-1 promoter polymorphism is associated with risk of malignant *mesothelioma*. *Lung*, 190: 333-337, 2012.
 15. Horiuchi T, Ogata S, Tominaga S, Hiroi S, Kawahara K, Hebisawa A, Irei I, Ito I, Kameya T, Tsujimura T, Nakano T, et al. Immunohistochemistry of cytokines 7,8, 17, 18, and GKUT-1 aids differentiation of desmoplastic malignant *mesothelioma* from fibrous pleuritis. *Histol Histopathol*, 28:663-70, 2013
 16. Masachika E, Kanno T, Nakano T, Gotoh A, Nishizaki N. Naftopidil Induces Apoptosis in Malignant *Mesothelioma* Cell Lines Independently of α 1-Adrenoceptor Blocking. *Anticancer Res.*

- 33:887-894,2013
17. Shimokawa M, Hasegawa S, Fukuoka K, Okada M, Yokoi K, Tanaka F, Yamanaka T, Daimon T, Nakano T. A Feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by pleurectomy/decortication aimed at macroscopic complete resection for malignant pleural *mesothelioma*. *Jpn J Clin Oncol*, 43:575-8, 2013
18. Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T, Okada M. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural *mesothelioma*. *Ann Oncol*, 24:1005-10, 2013.
19. 辻村 亨、佐藤鮎子、鳥居郁子、亀井敏昭、長谷川誠紀、中野孝司. 悪性胸膜中皮腫の早期発見への糸口—中皮腫の細胞学的特徴を分子レベルで考える. *肺癌* 52;196-200, 2012
20. 中野孝司: 胸膜中皮腫の最新知見 呼吸と循環、60:1249-1258, 2012
21. 中野孝司: 悪性中皮腫. *呼吸器内科*、23:38-45, 2013
22. 中野孝司, 栗林康造: じん肺症、特集呼吸器疾患の診断と治療(III), *医学と薬学*, 69:381-389, 2013
23. 中野孝司, 栗林康造: 悪性胸膜中皮腫、別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患 State of Arts Ver.6 北村 論、巽浩一郎、石井芳樹編 医歯薬出版、344-347, 2013.
24. 中野孝司、田端千春、栗林康造: 中皮腫の診断と治療. *呼吸器内科*、23:527-534, 2013
- I. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2012年の論文業績

[総説]

Hasegawa S, Kondo N, Matsumoto S, Takuwa T, Hashimoto M, Orui H, Fukuda S, Yoneda K, Okumura Y, Tsubota N, **Fukuoka K**, Torii I, Tsujimura T, **Nakano T**. Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma: a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. **Int J Clin Oncol** 17:33-9, 2012

Tsujimura T, Torii I, Sato A, Song M, **Fukuoka K**, **Hasegawa S**, **Nakano T**. Pathological and molecular biological approaches to early mesothelioma. **Int J Clin Oncol** 17:40-7, 2012

[原著]

Okada A, Yaguchi T, Kanno T, Gotoh A, **Nakano T**, Nishizaki T. PDGF-D/PDGF- $\beta\beta$ Receptor-Regulated Chemotaxis of Malignant Mesothelioma Cells. **Cell Physiol Biochem**, 29:241-250, 2012

Murakami A, Fujimori Y, Yoshikawa Y, Yamada S, Tamura K, Hirayama N, Terada T, Kuribayashi K, Tabata C, **Fukuoka K**, Tamaoki T, **Nakano T**. Heme Oxygenase-1 Promoter Polymorphism is Associated with Risk of Malignant Mesothelioma. **Lung**, 190:333-337, 2012

Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, **Fukuoka K**, Yamada S, Murakami A, Kondo N, Matsumoto S, Okumura Y, Tanaka F, **Hasegawa S**, **Nakano T**, Hashimoto-Tamaoki T. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. **Cancer Sci**, 103:868-74, 2012.

Eguchi R, Kubo S, Takeda H, Ohta T, Tabata C, Ogawa H, **Nakano T**, Fujimori Y. Deficiency of Fyn protein is prerequisite for apoptosis induced by Src family kinase inhibitors in human mesothelioma cells. **Carcinogenesis**. 33:969-975, 2012.

Honda M, Kanno T, Fujita Y, Gotoh A, **Nakano T**, Nishizaki T. Mesothelioma Cell Proliferation through Autocrine Activation of PDGF- $\beta\beta$ Receptor. **Cell Physiol Biochem**. 29:667-74, 2012

Yoneda K, Tanaka F, Kondo N, Orui H, Hashimoto M, Takuwa T, Matsumoto S,

Okumura Y, Tsubota N, Sato A, Tsujimura T, Kuribayashi K, **Fukuoka K, Nakano T, Hasegawa S**. Circulating Endothelial Cell (CEC) as a Diagnostic and Prognostic Marker in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). **Ann Surg Oncol**, 19;4229-37, 2012.

Nogi Y, Kanno T, **Nakano T**, Fujita Y, Tabata C, **Fukuoka K**, Gotoh A, Nishizaki T. AMP Converted from Intracellularly Transported Adenosine Upregulates p53 Expression to Induce Malignant Pleural Mesothelioma Cell Apoptosis. **Cell Physiol Biochem**. 30:61-74, 2012

Gotoh A, Kanno T, Nagaya H, **Nakano T**, Tabata C, **Fukuoka K**, Tagawa M, Nishizaki T. Gene Therapy Using Adenovirus Against Malignant Mesothelioma. **Anticancer Res** 32: 3743-3748, 2012

Okuwa H, Kanno T, Fujita Y, Gotoh A, Tabata C, **Fukuoka K, Nakano T**, Nishizaki T. Sphingosine suppresses mesothelioma cell proliferation by inhibiting PKC- δ and inducing cell cycle arrest at the G0/G1. **Cell Physiol Biochem** 30:995-1004, 2012

Murakami A, Tabata C, Tabata R, Okuwa H, **Nakano T**. Clinical role of pleural effusion MMP-3 levels in malignant pleural mesothelioma. **Oncol Lett** 3:581-585, 2012

Terada T, Tabata C, Tabata R, Okuwa H, Kanemura S, Shibata E, **Nakano T**. Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma. **Exp Ther Med** 4:197-200, 2012

Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T, Okada M. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. **Ann Oncol**, 24:1005-10, 2013.

2013年の論文業績

[原著]

Masachika E, Kanno T, **Nakano T**, Gotoh A, Nishizaki T. Naftopidil Induces Apoptosis in Malignant Mesothelioma Cell Lines Independently of α 1-Adrenoceptor Blocking. **Anticancer Res.** 33:887-894, 2013

Shimokawa M, **Hasegawa S, Fukuoka K**, Okada M, Yokoi K, Tanaka F, Yamanaka T, Daimon T, **Nakano T**. A Feasibility Study of Induction Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Pleurectomy/Decortication Aimed at Macroscopic Complete Resection for Malignant Pleural Mesothelioma. **Jpn J Clin Oncol** 43;575-8, 2013

Tabata C, Terada T, Tabata R, Yamada S, Eguchi R, Fujimori Y, **Nakano T**. Serum thioredoxin-1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. **J Clin Gastroenterol** 47:e7-11, 2013

Tabata C, Shibata E, Tabata R, Kanemura S, Mikami K, Nogi Y, Masachika E, Nishizaki T, **Nakano T**. Serum HMGB1 as a prognostic marker for malignant pleural mesothelioma. **BMC Cancer**. doi:10.1186/1471-2407-13-205.2013

