

## 15 指 - 1 難治がんの総合的な対策に関する研究

主任研究者 国立がんセンター中央病院 野村和弘

### 研究成果の要旨

難治がんの代表として肺がん、膵がん、その他各臓器の進行がんを取り上げ、以下のような小班構成で総合的な研究を展開した。1)肺がんの新たな診断・治療法の開発、2) WT1 ペプチドを用いたがんの免疫療法の第 I/II 相臨床試験の体制の確立、3)局所進行肺がん手術のための画像描出方法と手術適応拡大に関する研究、4)がんの遺伝子治療を目標とした効果的薬剤ターゲットに関する研究、5)がん情報の高次利用による難治がん対策、6)肝微小環境の血流動態に基づいた肝細胞がんの治療開発、7)進行膵がんの治療法の開発に関する研究。その結果、1) CAD システムは、偽陰性率では読影医と同等以上の結果を示した。誤診予防に有効。2)早期第 I/II 相臨床試験を実施し、重大な有害事象無く、且つ有効性も示唆された。3)過去切除例の治療成績の解析では、局所浸潤部の完全切除で予後良好群の存在を認めた。4)膜透過性ペプチドであるオクタアルギニン(R8)による遺伝子導入システムの構築にも成功。5)全国 16 のがん専門施設におけるがん情報の高次利用を検討した。6)癌細胞で簡便に肝転移を形成するシステムを考案した。7)FU 併用多分割照射放射線療法の臨床試験、5-FU 併用放射線療法後の (GEM)/5-FU 併用補助化学療法の臨床試験を実施している。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
野村和弘	国立がんセンター中央病院 病院長	全体計画と総括
小林寿光	国立がんセンター がん予防検診研究センター 室長	肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究
角美奈子	国立がんセンター中央病院 医長	肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究
久保田馨	国立がんセンター東病院 医長	肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究
雨宮隆太	茨城県立中央病院 茨城県地域がんセンター長	肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究
飯沼元	国立がんセンター中央病院 がん予防検診研究センター 総合検診室長	肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究
土田敬明	国立がんセンター中央病院 医長	肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究
輿石義彦	杏林大学医学部 助教授	肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究
杉山治夫	大阪大学大学院 教授	白血病に対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法
川瀬一郎	大阪大学大学院 教授	肺がんに対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法
平家勇司	国立がんセンター研究所 主任研究官	造血幹細胞移植における WT1 抗原に対する免疫応答
落合武徳	千葉大学大学院 教授	消化器がんに対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法
松島鋼治	東京大学大学院 教授	がん特異的樹状細胞ワクチン開発のための基礎研究
瀬谷司	北海道大学大学院 教授	BCG-CWS などのアジュバントの作用機序
成田善孝	国立がんセンター中央病院	脳腫瘍に対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法
土屋了介	国立がんセンター中央病院 副院長	局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と

15 指 - 1 難治がんの総合的な対策に関する研究

中川 健	癌研究会附属病院 副院長	手術適応拡大に関する研究
横井 香平	*1 栃木県立がんセンター 部長 *2 名古屋大学大学院 助教授	局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と手術適応拡大に関する研究
中山 治彦	神奈川県立がんセンター 部長	局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と手術適応拡大に関する研究
上甲 剛	大阪大学大学院 教授	局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と手術適応拡大に関する研究
渡辺 俊一	国立がんセンター中央病院	局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と手術適応拡大に関する研究
萩原 兼一	大阪大学大学院 教授	局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と手術適応拡大に関する研究
松村 保広	国立がんセンター研究所支所 部長	がん治療における薬剤ターゲティングに関する基礎的臨床的研究
原島 秀吉	北海道大学大学院 教授	目的遺伝子の発現のための DNA 細胞内 trafficking の研究
宮岸 真	東京大学大学院 助手	遺伝子治療における RNAi の研究
片岡 一則	東京大学大学院 教授	がん治療におけるミセル体の研究
西尾 和人	国立がんセンター研究所 室長	DNA のデリバリーに関する研究
丸山 一雄	帝京大学薬学部 教授	遺伝子治療におけるリポソームの研究
村上 章	京都工芸繊維大学 教授	遺伝子治療におけるアンチセンスの研究開発
若尾 文彦	国立がんセンター中央病院 医長	がん情報の高次利用による難治がん対策
平賀 博明	国立札幌病院	がんネットワークにおける骨軟部腫瘍データベースの構築
大松 広伸	国立がんセンター東病院	肺癌 CT 画像情報の高次利用
関口 隆三	国立がんセンター東病院 医長	がん画像情報のネットワーク利用に関する研究
澤木 明	愛知県立がんセンター 医長	超音波内視鏡下穿刺法を中心とした消化器病変に対する診断方法の検討
石川 光一	国立がんセンター研究所	がん診療情報の効率的な活用に関する研究
黒岩 俊郎	国立病院九州がんセンター 医長	頭頸部癌に対する動注化学療法に関する研究
河村 進	国立病院四国がんセンター	地方がんセンターにおけるイントラネットを用いたクリニカルパス管理システムの構築
津田 敏孝	国立病院呉医療センター	がん情報のネットワーク利用に関する研究
松本 恒	宮城県立がんセンター 部長	脳・頭頸領域解剖図譜のデータベース化
高野 英行	千葉県がんセンター 部長	Multi-row detector CT(MDCT)画像の高次利用
塩山 靖和	茨城県立中央病院 医長	3D 画像による難治がんの診断
佐々木 康夫	岩手県立中央病院 部長	LCD モニタの肺病変検出能に関する研究
野津 聡	埼玉県立がんセンター 医長	MDCT および注腸 X 線画像を用いた腹部悪性腫瘍の病態診断
小田 純一	新潟県立がんセンター 部長	がん診療のための院内医用画像データベースの構築に関する研究
佐竹 光夫	国立がんセンター中央病院 医長	動物用 IVR-CT の開発
荒井 保明	*3 愛知県がんセンター 部長 *4 国立がんセンター中央病院 部長	肝の微小循環における客観的指標の構築に関する研究

15 指 - 1 難治がんの総合的な対策に関する研究

松井 修	金沢大学大学院 教授	生体顕微鏡を用いた肝微小循環の研究
阪口 浩	奈良県立医科大学 講師	新しい塞栓物質の安全性に関する研究
東原 秀行	福岡大学病院 講師	肝細胞がんに対する肝静脈一時閉鎖による投与方法に関する研究
西田 博利	国立療養所南九州病院 医長	新しい塞栓物質の開発
林 孝行	*5 国立がんセンター東病院 *6 愛知県がんセンター 医長	薬理的投与方法の標準化に関する研究
村山 貞之	琉球大学附属病院 教授	閉鎖循環を用いた臨床応用の研究
村田 智	日本医科大学 講師	閉鎖循環を用いた肝細胞がんに対する投与方法の研究
山崎 晋	国立栃木病院 副院長	TNM分類に関する研究
執印 太郎	高知医科大学医学部 教授	本邦 Von Hippel Lindau 病の研究
高安 賢一	国立がんセンター中央病院 医長	肝の血流動態の変化に基づく治療前後の肝癌の画像診断の研究
奥坂 拓志	国立がんセンター中央病院 医長	進行膵がんの治療法の開発
池田 公史	国立がんセンター中央病院 医長	進行膵がんの治療法の開発
筧 善行	香川大学医学部 教授	難治性前立腺がんの病勢予測マーカーと治療法の開発に関する研究
佐野 武	国立がんセンター中央病院 医長	胃切除後の代謝生理、特に血糖変動と対策についての研究

\*1 : 平成 16 年 4 月 1 日 ~ 平成 16 年 5 月 15 日

\*2 : 平成 16 年 5 月 16 日 ~ 平成 17 年 3 月 31 日

\*3 : 平成 16 年 4 月 1 日 ~ 平成 16 年 5 月 31 日

\*4 : 平成 16 年 6 月 1 日 ~ 平成 17 年 3 月 31 日

\*5 : 平成 16 年 4 月 1 日 ~ 平成 16 年 10 月 31 日

\*6 : 平成 16 年 11 月 1 日 ~ 平成 17 年 3 月 31 日

総括研究報告

1 研究目的

本研究班は難治がんを対象とし、近未来において実質的な臨床研究に発展させられうる萌芽的研究、さらには標準的医療へ発展させられうる臨床試験の大規模試験に入る前の基本的要素を確認する研究に的を絞って進めている。「難治がん」の一般的な認識は、肺、肝、胆、膵がんなど早期発見が難しく、かつ仮に早期発見できても早期から浸潤転移の傾向を示す生物学的特性のため治療成績の不良ながんを指すことが多い。しかし、どの臓器に発生したがんも進行してしまうと治療は困難になり、転移を有するがん、あるいは局所進行がん、根治療法後の再発がんなども難治がんと見なすことができる。また、胆嚢、胆道がんのように解剖学的位置からの切除困難性に基づく考え方や、胃のスキルスがんや脳のグリオブラストーマのように組織型の特性に由来する治療の困難性に基づく考え方もある。このように、難治がんとしていく幅広い定義のもとに各種臓器がんをとらえ、治療困難ながんの治療成績を向上させるために考えられる対策の総合的な展開を本研究の目的とした。具体的には7つの小班構成

で研究を進めた。その他にも TNM 分類に関する研究や、von Hippel Lindau 病に関する研究など個別研究も進めた。

2 研究成果

本年度の成果は以下のごとくである。

1) 肺がんの新たな診断・治療法に関する研究

(1) CADシステムの有効性の検討

これまでに肺がんの診断・治療の現状を分析すると共に要素技術の開発を進めた。ヘリカルCT導入後爆発的に増加した撮影枚数の読影は、読影医に過重な労力を必要とする。しかも一つの見落としも許さないことが基本的な要件である。従来CADシステムへの要求は完璧な診断精度であるが、この開発には未だ時間を要する。そこで、見落としの補完的意味でのCADシステムの応用を考えた。精度の有効性の検討のために、多数の病変が出現する進行大腸がん38例を対象にCAD装置(ImageChecker<sup>®</sup> CTLN-1000)を評価した。読影はCT検診熟練医、呼吸器専門医、研修医、CAD装置で行い、判定基準は読影医の合議と1年後の経過観察にて判明した結果とを勘案して検討した。それぞれの偽陰性率は合議と経過観察の順で、31.3%と22.2%、31.3%と22.2%、25.0%と11.1%、

18.9%と11.1%で、擬陽性率は18.2%と27.9%、4.5%と17.2%、22.7%と31.0%、77.3%と75.9%であった。いずれの場合でも偽陰性率ではCAD装置は読影医と同等以上の結果を示し、偽陽性率では大きく劣っていた。検診の本質として擬陽性例の発生は免れないが、1年の経過観察でほぼ転移が確定された結果、各読影医の擬陽性率は増加したがCAD装置では一定しているため、その検出アルゴリズムが適切であったことが推定される。通常のCAD装置で感度を上げると、非常に多くのCTスライスで異常を指摘してしまうことを考えた場合、今回のCAD装置は症例毎でも偽陽性は少なく、実用域に入ったと考えられる。

(2)局所麻酔下胸腔鏡を用いたの胸膜・抹消肺病変に対する早期診断法の開発

昨年度の検討に引き続き研究を進めている。局所麻酔下胸腔鏡検査50例の検討の結果、内科医でも合併症無く施行可能で、入院～ドレーナージ期間の短縮(10.5日から5.6日)が可能であった。悪性疾患を持つ34胸膜炎症例の胸腔鏡による確定診断率は93.5%であり、胸水細胞診のみの診断率は特に肺がん以外では60%と低いなど、局所麻酔下胸腔鏡検査は有意義であると考えられた。

2)WT1ペプチドを用いた癌の免疫療法の第Ⅰ相臨床試験  
目的：改変型WT1ペプチド(CYTMNQMNLL)3.0mg/body、毎週1回、計12回の投与の安全性(第Ⅰ相)と有効性(第Ⅰ相)を明らかにすること

方法：改変型WT1ペプチドをMontanide ISA51アジュバントとともに3.0mg/body、週1回、計12回、皮内注射する。  
対象患者：a) WT1を発現している白血病及び固形癌、b) HLA-A\*2402、c) 年齢16-80才、d) PS 0-2、e) 他に治療法がないか、本人が希望した患者

結果：(1) WT1ワクチン投与患者の内訳：合計59人の癌患者にWT1ワクチンを投与した。内訳は、呼吸器癌8人(肺癌6人、胸腺癌1人、悪性中皮腫1人)、消化器癌11人(大腸癌7人、膵癌2人、食道癌1人、胃癌1人)乳癌7人、脳腫瘍(グリオブラストーマ)8人、骨・軟部腫瘍6人(MFH1人、PNET2人、線維肉腫1人、軟骨肉腫2人)、婦人科癌6人(子宮頸癌1人、子宮体癌1人、子宮平滑筋肉腫1人、卵巣癌2人、卵管癌1人)、腎癌1人、血液悪性疾患12人(AML6人、MDS1人、CMML1人、多発性骨髄腫4人)

(2) 安全性(第Ⅰ相臨床試験)：第Ⅰ/ⅠⅠ相臨床試験の、第Ⅰ相部分に登録された適格患者10例(乳癌2例、脳腫瘍5例、MFH1例、PNET1例、大腸癌1例)の解析を行い、本投与スケジュール(1回投与量：3.0mg)による改変型WT1ペプチド免疫療法(WT1ペプチド毎週投与療法)の安全性を評価した。

第Ⅰ相に関する安全性評価期間として定められた治療開始以後4週間以内において、NCI-CTC基準によるGrade 3あるいは4の毒性発現は観察されていない。以上の結果より、WT1ペプチド毎週投与療法の安全性が確認された。これらの結果に基づき、本レジメンによる第Ⅰ相臨床試験を終了し、個別の癌種を対象としてWT1ペプチド療法の有効性を評価するため、第Ⅰ相臨床試験に移行することが妥当と考えられた。

(3) 臨床的有効性：肺癌；12回の投与を終了した肺癌(腺癌)2例中2例がSD。WT1ワクチン投与中の肺癌(扁平上皮癌)2例中1例がSDで、1例がPD。胸腺癌1例はSD。乳癌；第Ⅰ相臨床試験から第ⅠⅠ相臨床試験に移行した1例では2年以上にわたり、long SDである。WT1ワクチンの12回の投与が終了した2例中1例はPRで、1例はPDであった。その他の4例は12回終了前にPDであった。脳腫瘍(グリオブラストーマ)；WT1ワクチンの12回の投与が終了した6例中、1例がPR、5例がSDであった。再発症例にWT1ワクチンを投与した場合、ヒストリカルコントロールに比し、十分な生命予後の延長が見られた。急性骨髄性白血病；分子再発2例、形態学的再発4例にWT1ワクチンを投与したところ、分子再発1例と、形態学的再発の1例で白血病細胞の増殖が抑制された。分子再発の1例では、約6ヶ月間にわたって、分子再発から形態学的再発への移行が抑制された。

(4) 免疫学的効果：effector phaseのWT1特異的細胞傷害性T細胞の増加と、臨床効果の発現との間に相関が見られた。

(5) まとめ：改変型WT1ペプチド3.0mg/body、毎週1回の投与は、安全性に問題がない。WT1ワクチンを投与された進行癌患者にPR症例やSD症例が出現し、WT1ワクチンの臨床的有効性がconfirmされつつある。グリオブラストーマに対しては、特に臨床効果が高いと考えられる。臨床効果発現とeffector phaseのWT1特異的細胞傷害性T細胞の増加に相関があると考えられる(第Ⅰ相臨床試験では、有意な相関が見られた)。

3)がん治療における薬剤ターゲティングに関する基礎的臨床的研究

本年度の重点目標としては非ウイルスベクターの開発である。DNA内包ミセルは従来のシステムと比較して100~1000倍の遺伝子発現活性を示すことが明らかになった。このような設計は、siRNAのデリバリーシステムにおいても有効であり、種々の内在性遺伝子に対するsiRNAの干渉作用が高分子ミセルへの搭載によって大幅に増強された。パーフルオロプロパンを内封したバブルリポソームを新規に考案し、超音波を用いて薬物や遺伝子の非侵襲的な送達の研究を行った。その結果pDNA/protamine複合体を用いた場合に、バブルリポソ

ームのキャビテーションにより発現の上昇がみられた。また、トランスフェリン(Tf)レセプターを標的とした細胞内動態制御システムのプロトタイプが完成した。Tfレセプターを介したエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込ませ、エンドソームからの脱出はpH-感受性ペプチドであるGALAにより脱出可能であることを示した。また、膜透過性ペプチドであるオクタアルギニン(R8)による遺伝子導入システムの構築にも成功し、アデノウイルスベクターと同等の遺伝子発現を有することが分かった。

#### 4) 血流動態に応じた治療法の開発に関する研究

抗がん剤治療法効果に有用な高効率肝転動物モデルの作成を目的に、まず、癌細胞のカプセル化の研究として、300 $\mu$ mのカプセルに癌細胞を封入する事に成功した。これを用いたGFPを導入細胞の実験では、カプセル内で長期に生存し、1ヶ月後でも蛍光を発しており高い生存性を示した。この実験系を用いて、カプセルが時限的に破裂する3日前にヌードラットの肝臓に経門脈的にカプセルを投与し、カプセル化していない a) Single cells, b) 比較的少数個のカプセル, c) Single cells と同等細胞個数のカプセルの3群で肝転移の形成能力を評価した。その結果、癌細胞の封入カプセルでは、a)群では全く肝転移を形成せず、b)群では中等度の肝転移を形成、c)群は正常肝組織がほとんど無い程の激しい転移を確認した。

このシステムにより、いかなる性質の癌細胞でも簡便に肝転移を形成させることが可能となった。この事は、評価病変としての肝転移の数を厳密にコントロール出来る実験系を提供することが可能となった事で、MCの数を制御することにより各種がん治療法の評価・開発がより客観的に行える有用なモデルと考えられる。

#### 5) 進行癌の治療法の開発

切除不能進行癌の遠隔成績はきわめて不良である。切除不能進行癌は遠隔転移の有無から、局所進行例と遠隔転移例に分けられる。これまでに行われた無作為化比較試験の成績から、局所進行例には5-FU併用放射線療法が主な治療手段として選択される。本研究班では切除不能進行癌に対するより優れた治療法を開発することを目標に、5-FU併用多分割照射放射線療法の臨床試験、および5-FU併用放射線療法後の塩酸ゲムシタピン(GEM)/5-FU併用補助化学療法の臨床試験を実施している。

(1) 5-FU併用多分割照射放射線療法の第相試験では、局所進行癌に対しては多分割照射法を用いた放射線化学療法の十分な検討がないため、5-FU併用多分割照射放射線療法の

第相試験を行った。放射線の推奨線量を決定するため、レベル1(45.6Gy)からレベル5(64.8Gy)の5つのレベルを設定し、5-FUは放射線の照射期間中、200mg/m<sup>2</sup>/dayを持続静注投与した。その結果、悪心・嘔吐、食欲不振などの早期毒性が認められたが、レベル5まで耐容性が確認された。第相試験の成績に基づき、多分割照射64.8Gyと5-FU200mg/m<sup>2</sup>/day持続静注を併用し、第相試験を実施している。2004年10月現在までに39例の局所進行癌患者が登録された。年齢の中央値は62歳(範囲35~74歳)で、男性21例、女性18例であった。主な有害事象は、悪心、食欲不振などの消化器毒性であるが、重篤な副作用は認めていない。今後、生存期間を含め本治療の成績をさらに検討していく予定である。

(2) 5-FU併用放射線療法後のGEM/5-FU併用補助化学療法の第相試験

5-FU併用放射線療法後の補助化学療法としてGEM/5-FU併用療法の推奨用量の決定することを目的に第相試験を実施している。GEMは1000mg/m<sup>2</sup>に固定し、5-FUはレベル1(400mg/m<sup>2</sup>)とレベル2(500mg/m<sup>2</sup>)の2レベルを設定した。これまでにレベル1に3例が登録され投与量規制毒性を認めなかったため、現在レベル2にて登録を進めている。

6) 局所進行癌手術のための画像描出方法と手術適応拡大に関する研究

局所進行癌の手術のための画像描出方法と手術適応の拡大として、(1)3次元CT画像の位置合わせ処理の高速化、(2)CT画像によるリンパ節診断、(3)3次元画像の遠隔操作、(4)術中CTによる縦隔リンパ節診断の可能性、(5)術中CTガイド下での正確な区域切除による手術適応の拡大の可能性について検討した。(1)については、肺においては解像度512×512×295の3次元CT画像に位置合わせはPentium3(1.0GHz)のCPUを1個装備するパソコンでは17時間30分要するが、同性能のCPU64台を高速ネットワークMyrinet2000で結合したPCクラスターで約20分の処理時間に高速化した。(2)thin section 造影CTによる縦隔リンパ節診断能を、16列のMDCTを用い、時相別CT値変化による質的側面からの診断について検討中。(3)3次元画像の遠隔操作大阪市内の大学病院と市中病院との間で相手方病院の3D画像操作端末を遠隔操作するソフトを改良し、実用化のめどを得た。(4)術中CTによる縦隔リンパ節転移の診断の検討。(5)肺がんの手術に際し、術中および術直後にCTによる肺区域間を正確に把握しながら行う区域切除によって肺機能を維持し、しかも根治性も維持できる肺がん切除の適応拡大について検討に入った。

7) がん情報の高次利用による難治がん対策に関する研究  
 全国 16 のがん専門施設を結んだがん診療情報ネットワークにおいて難治がんの診療支援に利用できるがん情報の高次利用について、難治がんの診断・治療方針の決定等に重要な判断材料となる画像診断情報を中心に検討をすすめている。内訳としては、(1) 新たな診断手技法として注目されている multi-row detector CT (MDCT) の高次利用、(2) 従来から癌診断の中心的存在であるヘリカルCTの高次利用、(3) ネットワーク・データベースシステムの高次利用である。成果の一部を示せば、MDCTを用いたCT colonographyによる大腸癌診断の検討で、仮想注腸像およびshaded Surface Display(SSD)、MPR像、仮想内視鏡像の順に検出率が高いこと、(2)ヘリカルCTの高次利用では、Gemcitabine 単独治療肝癌におけるCTによる予後因子を検討した結果、腫瘍内に不染域(壊死)が少ない、後期濃染を有する場合に生存が期待できること、(3) ネットワークシステムの高次利用では、院内LANで利用できるクリニカルパスデータベース、外来通院治療の実績情報データベースの構築を進めて、院内での診療支援について検討を進めている。また、DICOMサーバを利用した遠隔画像診断システムを構築し、運用・評価を実施している。さらに昨年度までの頭頸部領域に引き続き、脳神経領域図譜の構築を行っている。これらの個々の研究成果および関連症例について、画像リファレンスデータベースに登録し、がん診療情報ネットワーク上難治がん対策のための有益なコンテンツとして公開をおこなうことを目指している。

### 8) その他

#### (1) 本邦 von Hippel-Lindau(VHL)病の研究

VHL病は、小脳・脊髄や網膜などに血管腫を引き起こす遺伝性腫瘍性疾患である。今回、VHL病患者におけるQOLの評価について検討した結果、中枢神経系、特に脊髄や網膜の手術回数、頻回の手術による機能障害と心身への影響がQOL値に反映されている事が考えられた。また、全体的健康感が著しく低値を示したことは、有効な治療法がないVHL病に対する不安などが心理的な面に影響を及ぼしていると予測される。

(2) PSA および生検病理所見から「小病巣・高分化」と推定した前立腺癌の解析の悪性化への長期追跡調査および、(3) TNM分類に関する研究では、それぞれの学会等が実施している臓器がん登録で得られた膨大なデータをもとに、進行度分類を制定し、検証する作業を行っている。

### 3 倫理面への配慮

本研究での倫理面の配慮として動物実験では各動物実験施設の実験動物取り扱い倫理規定に準拠して行う。いずれの臨床

試験の場合にも、プロトコルを作成し、倫理審査委員会の承認を得た上で、患者からの文書および口頭による同意のもとに進めた。また、対象患者のプライバシーに対する配慮として個人を特定できる情報はすべて削除して使用している。

### 研究成果の刊行発表

#### 外国語論文

1. Nomura, K., et al., Results of Phase III study of ACNU maintenance chemotherapy for glioblastomas. American Association of Neurological Surgeons, 2004, AANS Annual Meeting, Orlando, Florida. May 1-May 6, 2004.
2. Nomura, K., et al., The Committee of Brain Tumor Registry of Japan Statistical Analysis of Prognostic Factors for Astrocytic Tumors. 3<sup>rd</sup> Shanghai international Conference of Neurosurgery 3<sup>rd</sup> Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology. November 18-22, 2004.
3. Kobayashi, T., et al., Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. Jpn J Clin Oncol., 34: 118-123, 2004.
4. Sekine, I., Sumi, M., et al., Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Cancer Sci., 95(8): 691-695, 2004.
5. Kubota, K., et al., Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. The Japanese taxotere lung cancer study group. J Clin Oncol, 22(2): 254-261, 2004.
6. Goto, K., Kubota, K., et al., Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and topotecan for sensitive relapsed small-cell lung cancer. Br J Cancer, 91: 659-665, 2004.
7. Ishikura, S., Kubota, K., et al., A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 61(4):1117-1122, 2005.
8. Akasu, T., Iinuma, G., et al., Thin-Section MRI with a Phased-Array Coil for Preoperative Evaluation of Pelvic Anatomy and Tumor Extent in Patients with Rectal Cancer. AJR: 184:531-538, 2005.

9. Kato, H., Tsuchida T., et al., Treatment of Peripheral Early Stage Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 10: 1-3, 2004.
10. Oji, Y., Sugiyama, H., et al., Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in esophageal cancer. *Anticancer Res.*, 24: 3103-3108, 2004.
11. Oji, Y., Sugiyama, H., et al., Overexpression of the Wilms' Tumor Gene WT1 in Primary Astrocytic Tumors. *Cancer Sci.*, 95: 822-827, 2004.
12. Nakajima, H., Sugiyama, H., et al., WT1 peptide vaccination combined with BCG-CWS is more efficient for tumor eradication than WT1 peptide vaccination alone. *Cancer Immunol Immunother.*, 53: 617-624, 2004.
13. Hori, A., Heike, Y., et al., Development of early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 10: 65-72, 2004.
14. Hori, S., Heike, Y., et al., Freeze-thawing procedures have no influence on the phenotypic and functional development of dendritic cells generated from peripheral blood CD14+ monocytes. *J Immunother*, 27: 27-35, 2004.
15. Kusumi, E., Heike, Y., et al., Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant*, 33: 697-702 : 2004.
16. Suzuki, H., Ochiai, T., et al., Clinical Usefulness of Serum Antip53 Antibodies for Prostate Cancer Detection: A Comparative Study with Prostate Specific Antigen Parameters. *J. Urol.*, 171: 182-186, 2004.
17. Nomura, F., Ochiai, T., et al., Identification of novel and downregulated biomarkers for alcoholism by surface enhanced laser desorption/ ionization-mass spectrometry. *Proteomics*, 4: 1187-1194, 2004.
18. Tomonaga, T., Ochiai, T., et al., Identification of Altered Protein Expression and Post- Translational Modifications in Primary Colorectal Cancer by Using Agarose Two-Dimensional Gel Electrophoresis. *Clin Cancer Res.*, 10: 2007-2014, 2004.
19. Zhang, Y., Matsushima, K., et al., Mobilization of Dendritic Cell Precursors Into the Circulation by Administration of MIP-1 in Mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 96:201-9, 2004.
20. Ito, T., Matsushima, K., et al., Defective B1 cell homing to the peritoneal cavity and preferential recruitment of B1 cells in the target organs in a murine model for SLE. *J. Immunol.*, 172:3628-34, 2004.
21. Sato, T., Matsushima, K., et al., Aberrant B1 cell migration into the thymus results in activation of CD4 T cells through its potent antigen presenting activity in the development of murine lupus. *Eur. J. Immunol.*, 34:3346-58, 2004.
22. Akazawa, T., Seya, T., et al., Adjuvant-mediated tumor regression and tumor-specific CTL induction are impaired in MyD88-deficient mice. *Cancer Res.* 64: 757-764. 2004.
23. Sasai, M., Seya, T., et al., NF- $\kappa$ B-activating kinase (NAK)-associated protein 1 participates in Toll-like receptor (TLR) 3/Toll-IL-1 homology domain-containing adapter molecule (TICAM)-1-mediated IRF3 activation. *J. Immunol.* 174: 27-30. 2005.
24. Seya, T., et al., Molecular in Focus: TICAM-1 and TICAM-2: Toll-like receptor adapters that participate in induction of type 1 interferons. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37: 524-529 (review), 2005.
25. Suzuki, K., Tsuchiya, R., et al., Combined Resection of Superior Vena Cava for Ling Cancr Carcionoma: Prognostic Significance of Patterns of Superrior Vena Cava Invasion. *Ann Thorac Surg.*, 78:1184-1189, 2004.
26. Watanabe, S., Tsuchiya, R., et al., Recent Results of Postoperative Mortality for Surgical Resections in Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.*, 78: 999-1003, 2004.
27. Jones, M.H., Nakagawa, K., et al., Two prognostically significant subtypes of high grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *LANCET* 363 March, 6: 775-781, 2004.
28. Kobayashi, Y., Nakagawa, K., et al., Molecular markers for reinforcement of histological subclassification of neuroendocrine lung tumors. *Cancer Sci.*, 95: 334-341, 2004.

29. Anraku, M., Yokoi, K., et al., Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 127 : 1107-1112, 2004.
30. Oshita, F., Nakayama, H., et al., Prognostic impact of Survivin, Cyclin D1, Integrin 1, and VEGF in patients with small adenocarcinoma of stage I lung cancer. *Am J of Clinical Oncology.*, 27:425-428, 2004.
31. Nishiyama, O., Johkoh, T., et al., Familial idiopathic pulmonary fibrosis: serial high-resolution computed tomography findings in 9 patients. *J Comput Assist Tomogr.*, 28(4): 443-448, 2004.
32. Watanabe, S., Problems in Diagnosis and Surgical Management of Clinical N1 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.*, (in press).
33. Ino, F., Hagihara, K., et al., A Data Distributed Parallel Algorithm for Nonrigid Image Registration. *Parallel Computing*, 25 pages, (Accepted with minor revisions).
34. Koizumi, W., Matsumura, Y., Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *British Journal of Cancer.* 89, 2207-2212, 2004.
35. Matsumura, Y., A phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *British Journal of Cancer*, 91:1775-1781, 2004.
36. Hamaguchi, T., Matsumura, Y., NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *British Journal of Cancer.* (In press).
37. Khalil, I. A., Harashima, H., et al., Mechanism of improved gene transfer by the N-terminal stearylation of octaarginine: Enhanced cellular association by hydrophobic core formation. *Gene Therapy*, 11: 636-644, 2004.
38. Tachibana, R., Harashima, H., et al., An assessment of relative transcriptional availability from nonviral vectors. *Int J Pharm.*, 270: 315-321, 2004.
39. Kakudo, T., Harashima, H., et al., Transferrin-modified liposomes equipped with pH-sensitive fusogenic peptide: An artificial viral-like delivery system. *Biochemistry*, 18: 5618-5628, 2004.
40. Hatakeyama, H., Harashima, H., et al., Factors governing the in vivo tissue uptake of transferrin coupled polyethylene glycol liposomes in vivo. *Int. J. Pharm.*, 281: 25-33 2004.
41. Sumimoto, H., Miyagishi, M., et al., Gene therapy for human small-cell lung carcinoma by inactivation of Skp-2 with virally mediated RNA interference. *Gene Ther.*, 12: 95-100, 2005.
42. Jazag, A., Miyagishi, M., et al., Smad4 silencing in pancreatic cancer cell lines using stable RNA interference and gene expression profiles induced by transforming growth factor-beta. *Oncogene*, 24: 662-671, 2005.
43. Arai, R., Miyagishi, M., et al., Establishment of Stable hFis1 Knockdown Cells with an siRNA Expression Vector. *J. Biochem.*, 136: 421-425, 2004.
44. Miyagishi, M., et al., Optimization of an siRNA-expression system with a mutated hairpin and its significant suppressive effects upon HIV vector-mediated transfer into mammalian cells. *J. Gene Med.*, 6 : 715-723, 2004.
45. Miyagishi, M., et al., Generation of shRNA-expression library directed against the whole human transcripts. *Virus Res.*, 102 : 117-124, 2004.
46. Cabral, H., Kataoka, K., et al., Preparation and biological properties of dichloro (1,2-diaminocyclohexane) platinum (II) (DACHPt) loaded polymeric micelles. *J. Contr. Rel.*, 101: 223-232, 2005.
47. Itaka, K., Kataoka, K., et al., Supramolecular nanocarrier of siRNA from PEG-based block cationer carrying diamine side-chain with distinctive pKa directed to enhance intracellular gene silencing. *J. Amer. Chem. Soc.*, 126: 13612-13613, 2004.
48. Kakizawa, Y., Kataoka, K., et al., Block copolymer-coated calcium-phosphate nanoparticles sensing intracellular environment for oligodeoxynucleotide and siRNA delivery. *J. Controlled Release*, 97: 345-356, 2004.

49. Yamamoto, N., Nishio, K., et al., Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome p450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol. *J. Clin. Oncol.*, 23:1-9, 2005.
50. Arao, T., Nishio, K., et al., Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor as a target for ZD6474. *Cancer Res.*, 64:9101-9104, 2004.
51. Nishio, K., et al., The translational study for lung cancer. *Lung Cancer*, 45: S16-S17, 2004.
52. Hatakeyama, H., Maruyama, K., et al., Factors governing the in vivo tissue uptake of transferring-coupled polyethylene glycol liposomes in vivo. *Int. J. Pharm.*, 281:25-33, 2004.
53. Hashimoto, T., Murakami, A., et al., An enhanced site-specific transcription efficiency of DNA/polypeptide-vector polyplexes. *Nucleic Acids Symp. Series*, 48:235-236, 2004.
54. Sakamoto, T., Murakami, A., et al. Time-resolved fluorescence anisotropy based detection of immunoglobulin G using long-lifetime Ru(II) complex labeled protein A. *Analytical Biochem.*, 329: 142-144, 2004.
55. Yamashiro, K., Wakao, F., et al., Telecytology in Hokkaido Island, Japan: result of primary telecytodiagnosis of routine cases. *Cytopathology.*, 15: 221-227, 2004.
56. Tsukahara, T., Hiraga, H., et al., Identification of human autologous cytotoxic T-lymphocyte- defined osteosarcoma gene that encodes a transcriptional regulator, papillomavirus binding factor. *Cancer Res.*, 64 : 5442-5448, 2004.
57. Ida, K., Hiraga, H., et al., Crisscross CTL induction by SYT-SSX junction peptide and its HLA-A\*2402 anchor substitute. *J. Immunol.*, 15 : 1436-1443, 2004.
58. Kuroki, S., Sekiguchi, R., et al., Thymic MALT lymphoma MR imaging findings and their correlation with histopathological findings on four cases. *Journal of Clinical Imaging* 28: 274-277, 2004.
59. Takahashi, K., Sawaki, A., et al., Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.*, 61 (1): 76-9, 2004.
60. Okubo K, Sawaki A, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterol.*, 39 (8):747-53, 2004.
61. Yabuuchi, H., Kuroiwa, T., et al. Traumatic Neuroma and Recurrent Lymphadenopathy after Neck Dissection: Comparison of Radiologic Features. *Radiology* 233 (2): 523-529, 2004.
62. Tateishi, U., Satake, M., et al., Prognostic Significance of MRI Findings in Patients with Myxoid-Round Cell Liposarcoma. *AJR.*, 182:725-731, 2004.
63. Tateishi, U., Satake, M., et al., Primary Mediastinal Lymphoma . Characteristic Features of the Various Histological Subtypes in CT. *J Comput Assist Tomogr.*, 28 (6):782-789, 2004.
64. Inaba, Y., Arai, Y., et al., Cervical oesophageal stent placement via a retrograde transgastric route. *Br J Radiol* 77:787-789, 2004.
65. Tateishi, U., Arai, Y., et al., Primary mediastinal lymphoma-Characteristic feature of the various histological subtypes on CT. *J Comput Assist Tomogr* 28(6):782-789, 2004.
66. Terayama, N., Matsui, O., et al., Focal sparing of fatty liver in segment in II associated with aberrant left gastric vein. *Br. J. Radiol.*, 77: 150-152, 2004.
67. Miyayama, S., Matsui, O., et al., Combined use of an occlusion balloon catheter and a microcatheter for embolization of the unselectable right inferior phrenic artery supplying hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc. Intervent Radiol.*, 27: 677-681, 2004.
68. Tanaka T, Sakaguchi H, et al., Catheter position for adequate intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer: Evaluation with CT during arterial injection of Contrast material. *JVIR* 15 (10), 2004.
69. Inoue, K., Hayashi, T., et. al., Volume reduction surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:362-366, 2004.
70. Murata, S., Tajima, H., et al., Transcatheter management for multiple liver tumors after hepatic artery obstruction following reservoir placement. *Hepato-Gastroenterology*, 52: 852-856, 2005.

71. Murata, S., Tajima, H., et al., Embolization under temporary hepatic venous occlusion for hepatocellular carcinoma with great arterio-hepatic vein shunts. *AJR Am J Roentgenol*, 184: 415-418, 2005.
72. Niggemann, P., Murata, S., et al., A comparative study of the microcirculatory changes in the developing liver cirrhosis between the central and peripheral parts of the main lobe in mice. *Hepatology Research*, 28: 41-48, 2004.
73. Shuin, T., et al., Recent advances in ideas on the molecular pathology and clinical aspects of Von Hippel-Lindau disease. *Int J Clin Oncol*, 9(4): 283-7, 2004.
74. Takayasu, K., et al., Imaging of early hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia (dysplastic nodule) on dynamic CT and combination of CT and angiography: experience in resected liver specimen. *Intervirolgy* 47: 199-208, 2004.
75. Okusaka, T., et al., Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreas*, 28(3):301-304, 2004.
76. Okusaka, T., Ikeda, M., et al., Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91(4):673-677, 2004.
77. Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., et al., Phase I study of hyperfractionated radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology*, 67: 215-221, 2004.
78. Sakamoto, S., Takehi, Y., et al., Induction and function of CYR61 (CCN1) in prostatic stromal and epithelial cells: CYR61 is required for prostatic cell proliferation. *Prostate* 61(4): 305-317, 2004.
79. Sano, T., et al., Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol*, 22:2767-2773, 2004.