

14-15 膵がんの特性に基づいた診断・治療法開発に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 青木 一 教

研究成果の要旨

膵がん外科切除標本を用いて免疫染色法により、PEDF(Pigment epithelium-derived factor)の発現低下が膵がんの生物学的悪性度と関連していることを明らかとし、新たな治療標的となる可能性を示した。新規治療法の基礎開発としては、腫瘍局所へのインターフェロン α 遺伝子導入が腫瘍特異的免疫反応を増強し全身性の抗腫瘍効果を誘導すること、UPRT 遺伝子を搭載した制限増殖型アデノウイルスが 5-FU の併用により強力な抗腫瘍効果を発揮すること、変異型 VAI アデノウイルスが *ras* 遺伝子異常を標的として殺細胞効果を示すこと、PEDF 遺伝子発現レンチウイルスを腫瘍内に投与することにより血管新生を抑制し腫瘍増殖を抑制できることを明らかにした。また、IVIS システムを用いて腫瘍を *in vivo* イメージングできるハムスター膵がん動物モデルを作製した。新規ベクター開発としては、キャプシド蛋白質に多種多様なペプチドを提示するアデノウイルス・ライブラリーを用いて、効率良く標的細胞に感染するベクターを探索するシステムを確立した。

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
青木 一 教	国立がんセンター研究所 室長	サイトカインを用いた膵がんに対する遺伝子治療法の開発
内田 英二	日本医科大学 助教授	動物モデルを用いた膵がんの治療実験
砂村 真琴	東北大学大学院医学系研究科 助教授	ファイバーを改変した制限増殖型アデノウイルスを用いた膵癌の治療
佐々木 勝則	東京大学大学院医学系研究科 特任助教授	膵がんの治療を目指したRas依存性制限増殖型アデノウイルスベクターの開発
宮本 正樹	北海道大学大学院医学系研究科 助手	遺伝子診断に基づく膵癌遺伝子治療法の開発
上野 秀樹	国立がんセンター中央病院 医員	進行性膵癌に対する新しい治療法の開発 (ゲムシタビンと S-1 の併用化学療法)

研究報告

1 研究目的

膵がんは消化器がんの中でも最も予後不良ながんである。早期発見は未だ困難であり、進行膵がんに対する既存の治療法の効果は限られている。その最大の原因は、

膵がんが高い浸潤・転移能を有することにある。したがって、診断においても治療においても膵がんを体内で広く標的する戦略の開発が重要である。また局所進行膵が

んにおいても、十分な局所の制御と、病態の進展に伴って出現する転移への対策が求められている。当研究の目的は、1) ヒト臨床検体等を用いて、膵がんの特性を分子生物学的に解析して、膵がんの診療に有用な新たな標的分子を探索し、2) 同定された新規分子を標的として、あるいは既に進行している研究成果に基づいて、膵がんに対する有効な遺伝子治療法の開発を行うことである。

2 研究方法

2.1 膵がん診療に有用な新たな標的の探索

PEDF (Pigment epithelium-derived factor) は正常膵管上皮の異常増殖を抑制していると考えられるが、一方で、血管新生を強く抑制する機能も有している。膵がん外科切除標本を用いて免疫染色法により、PEDFの発現と膵がんの発生や悪性度との関連を検討した(宮本)。

2.2 膵がんに対する遺伝子治療法の開発

2.2.1 治療戦略の開発

(1) インターフェロンは細胞増殖抑制効果、血管新生抑制や免疫賦活等の種々の抗腫瘍作用を有する。従来の組換えインターフェロン α 蛋白質を用いた膵がんに対する臨床試験では、その抗腫瘍効果は明らかではなかったが、遺伝子治療においてはベクターを用いて標的部位局所に強くかつ持続的に治療用遺伝子を発現させることが可能であり、有害事象を回避しつつより有効な治療効果を得ることが期待できる。インターフェロン α の種特異性を利用して、ヒト型、マウス型、ハムスター型のインターフェロン α 発現アデノウイルスを使い分けることにより、ヌードマウスのヒト膵がん移植腫瘍モデルやシリアンハムスター同系膵がん移植モデルにおいて、インターフェロン α 遺伝子導入の*in vivo*での抗腫瘍機序について解析した(青木)。

(2) 現在、がん遺伝子治療のベクターとして、アデノウイルスが広範囲に用いられているが、遺伝子治療に汎用されている非増殖型アデノウイルスでは、がん細胞の増殖に伴うウイルスの希釈効果により十分な治療効果を得ることができない。そこで、ある特定の条件の下でアデノウイルスを増殖させ治療効果を上げる試みとして、制限増殖型アデノウイルスの開発が進んでいる。また、制限増殖型アデノウイルスは、腫瘍細胞特異的に増殖するため、それ自身が殺腫瘍効果を持つだけでなく、腫瘍特異的に治療効果のある遺伝子を強力に発現することが可能であり、ドラッグデリバリーシステム(DDS)として非常に有望なストラテジーとなりうる。そこで、p53や Rb

経路に異常を持つがん細胞を標的とする制限増殖型アデノウイルス(AxdAdB3)のファイバー部分を改変し、腫瘍細胞や腫瘍新生血管に多く発現するとされるインテグリン・レセプターを介して感染することを可能としたAxdAdB3-F/RGDを構築し、腫瘍選択的増殖能を検討した。ついで、このAxdAdB3-F/RGDに、抗がん剤5-FUの感受性を高める遺伝子Uracil phosphoribosyl transferase (UPRT)を組み込みCAGプロモーターにて強力に発現するAxdAdB3CAUP-F/RGDを作製し、これと5-FUとの併用療法の抗腫瘍効果を検討した(砂村)。

(3) アデノウイルスが感染した細胞においては、ウイルスに対する防御反応としてdsRNA-activated protein kinase (PKR)の活性が上昇し、細胞内でのアデノウイルスの増殖を抑制しようとする。これに対抗するために、アデノウイルスは、細胞内PKRを不活化するsmall RNAの一種であるVAIを産生し、宿主細胞のアデノウイルス排除機構からエスケープしようとする。一方、細胞内PKRの発現は、*ras*遺伝子の活性化状態にも関連しており、*ras*遺伝子が活性化すると、下流のシグナル伝達経路の作用によりPKRの発現は抑制される。従って、VAI遺伝子に変異を挿入して不活化したアデノウイルスは、正常細胞ではPKRの発現が亢進するために増殖できないが、*ras*遺伝子が活性化した細胞においてはPKRの発現が抑制されていて、ウイルスは効率よく増殖できるようになる。そこで、そのような*ras*依存性に増殖する制限増殖アデノウイルスの開発を目的に、まず、VAIの活性部位であるApical stem形成を阻害した34塩基欠失型VAI cDNA(変異型VAI)をPCR法にて作成した。ついで、Rb蛋白結合部をコードする領域に2アミノ酸置換を挿入したE1A遺伝子と野生型のE1B19K遺伝子を有し、E1B55K遺伝子全体と一部のE3領域を欠失した制限増殖型アデノウイルス・ゲノムにおいて、野生型VAI遺伝子を変異型VAIと置換した。このVAI変異アデノウイルスが、*ras*遺伝子の変異を標的として殺細胞効果をもたらすか検討した(佐々木)。

(4) 膵がん外科切除標本を用いた組織病理学的解析により、PEDF遺伝子の発現低下が膵がんの生物学的悪性度と密接に関連しており、治療法開発の標的となりうると考えられた。そこで、まず、PEDFを過剰発現した膵がん細胞株(PCI35P、PCI43p5P)と対照株より得られた上清を、膵がん細胞株および血管内皮細胞(HUVEC)に暴露し、各細胞の増殖能や遊走能の変化を検討した。ついで、PEDFのcDNAをレンチウイルスベクターに導入した発現ベクター(Lv-PEDF)を構築し、野生型の膵がん細胞株をマウスに移植して得られた腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討した

(宮本)。

(5) 新規治療開発のための前臨床試験では、動物を屠殺・剖検することなくリアルタイムで動物個体の腫瘍の状態を、経時的に観察できるシステムが有用である。そこで、新たな膵がん実験動物モデルを確立する目的で、N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine (BOP) 誘発により得られたハムスター膵がん細胞株(PGHAM-1)に、アデノ随伴ウイルスベクターを用いてルシフェラーゼ遺伝子を導入し(PGHAM-1-Luc)、ハムスターの膵臓内あるいは皮下に移植して、同系膵がん腫瘍モデルを作製した(内田)。

2.2.2 遺伝子治療に有用なベクターの開発

アデノウイルスのキャプシド蛋白質を遺伝子工学的に改変することにより、細胞・組織特異的に感染する標的アデノウイルスベクターを開発することが可能と考えられている。しかし、現在までのところ、インテグリン分子群やヘパラン硫酸等のごく限られた細胞表面分子を標的とするベクターの構築に成功しているのみである。これは、多くの細胞・組織でアデノウイルスベクターに利用できる特異的なリガンド・レセプター系が分かっていることによる。そこで、キャプシド蛋白質に多種多様なアミノ酸配列を提示するアデノウイルス・ライブラリーを作製し、標的目標となるがん細胞の特性に応じたアデノウイルスベクターを体系的に探索・開発するシステムを開発している(青木)。

2.2.3 膵がんに対する全身化学療法の見直し

膵がんは高い浸潤・転移能を有しているため、将来的には、局所制御に優れる遺伝子治療法と有効な全身化学療法の併用が有望な治療戦略となるものと考えられる。ゲムシタビンは、進行膵がんに対する化学療法の第一選択薬として世界的に認知されているが、ゲムシタビン無効例に対する化学療法は確立しておらず、有効なセカンドライン治療の確立が望まれている。S-1は本邦で開発された経口の抗がん剤であり、胃がんを含む様々ながん種に対する有効性と安全性が報告されている。膵がんに対しても、進行膵がんの初回化学療法例を対象にS-1の臨床試験が現在行われており、前期第II相試験では21%(4/19)、後期第II相試験では37.5%の奏効率が報告されている。このように、S-1は今後、膵がん化学療法の中心となる可能性を秘めた抗がん剤と考えられる。そこで、ゲムシタビン耐性膵がんに対するS-1の有効性と安全性を評価することを目的として臨床第II相試験を実施した。S-1は、1日量を朝と夕に2分割して28日間経口投与した後、

14日間休薬した。これを1コースとして、継続困難な有害事象もしくは病態の悪化が認められない限り、治療を継続した。初回投与量は、体表面積にあわせて設定した(1.25m²未満;40mg/回、1.25m²以上1.50m²未満;50mg/回、1.50m²以上;60mg/回)。期待奏効率は20%とし、40症例の集積を目標とした(上野)。

3 研究成果

3.1 膵がん診療に有用な新たな標的の探索

膵がん組織80例中、PEDFの発現が認められたものは22例(27.5%)であり、残る58例ではPEDFの発現は低下していた。PEDF陰性症例では、Microvessel density (MDV)が有意に上昇していた。PEDF陰性症例は、有意に病期III-IVが多く、肝転移再発が多いことが示された。また、PEDF陰性症例は、陽性症例と比較して有意に予後不良であった。さらに、Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析において、PEDFの発現低下は、リンパ節転移、血管侵襲、腫瘍径、切除断端と共に独立した予後規定因子であった。これらのことから、PEDFの発現低下が膵がんの血管新生を促して悪性度を増大させることと、PEDF遺伝子治療が膵がんに対して有用である可能性が示唆された(宮本)。

3.2 膵がんに対する遺伝子治療法の開発

3.2.1 治療戦略の開発

(1)これまで、インターフェロン α の種特異性を利用して、ヒト型とマウス型のインターフェロン α 発現アデノウイルスを使い分けることにより、ヌードマウスのヒト膵がん移植腫瘍モデルにおいて、インターフェロン α 遺伝子治療が直接的な細胞死誘導と、少なくともナチュラルキラー(NK)細胞を介した免疫学的反応の2つの機序により、遺伝子導入した腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を引き起こすことを報告してきた。また、ヌードマウスのヒト膵がん移植腫瘍モデルにおいて、一つの皮下腫瘍にインターフェロン α 遺伝子を導入することにより、血液生化学検査や各種臓器の病理組織像に異常所見を示すことなく、反対側の皮下や腹腔内に移植した腫瘍の増殖を明らかに抑制することを見出した。一般に、インターフェロンの抗腫瘍免疫賦活効果には、NK細胞の活性化以外にも、細胞傷害性T細胞(CTL)の活性化、樹状細胞の成熟やMHCクラスI遺伝子の発現増強による抗原提示能の強化等が知られている。そこで、これら免疫学的抗腫瘍反応、細胞死誘導や血管新生抑制等の総合的な抗腫瘍効果を検討するために、免疫不全動物ではない実験動物としてシ

リアンハムスターを用いて、インターフェロン α 遺伝子局注療法の膵がんに対する抗腫瘍効果を検討した。ハムスター型インターフェロン α 遺伝子発現アデノウイルス(AdCA-hamIFN)を構築し、ハムスター膵がん細胞(PGHAM-1)に感染させたところ、細胞増殖を抑制し細胞死を誘導するとともに、MHCクラスI遺伝子の発現を明らかに増強した。さらに、このPGHAM-1細胞を、ハムスターの皮下に移植した腫瘍モデルにおいて、AdCA-hamIFNを腫瘍内に注入すると、コントロールベクターを注入した場合と比べて、著明に腫瘍の増殖を抑制した。組織学的には、AdCA-hamIFNを注入した腫瘍では、リンパ球等の単球の明らかな腫瘍内への浸潤が認められた。さらに、遠隔転移巣への抗腫瘍効果を検討するために、ハムスターの皮下と腹腔内にPGHAM-1細胞を移植し、皮下腫瘍のみにAdCA-hamIFNを注入したところ、皮下腫瘍を縮小するのみでなく、PGHAM-1に対する特異的CTLが誘導・活性化されて、腹膜播種巣の形成も抑制し、生存率を延長することを見出した。また、治療したハムスターの血液生化学検査では、明らかな毒性は認められなかった。このように、実際の臨床病態に類似した膵がん動物モデルにおいて、インターフェロン α 遺伝子局注が、有害事象を示すことなく、遠隔転移巣にも抗腫瘍効果を引き起こすことは、本治療法が早期に転移を起こす膵がんに対する有望な治療戦略であることを示していると考えられた(青木)。

(2) AxdAdB3-F/RGDを膵がん細胞株や正常細胞株に感染させ、ウイルス蛋白の定量およびViral replication assayを用いて腫瘍選択的増殖能を検討したところ、AxdAdB3-F/RGDは、*in vitro*において従来のAxdAdB3と比較して、膵がん細胞株に対する強い腫瘍選択性と殺細胞効果を示した。また、AxdAdB3-F/RGDを担がんモデルマウスに尾静注し、免疫組織化学的にウイルスの腫瘍選択性を検討すると、全身投与下においても腫瘍集積性が認められた。ついで、このAxdAdB3-F/RGDに、UPRTを組み込んだAxdAdB3CAUP-F/RGDと5-FUとの併用療法を*in vitro*で検討したところ、AxdAdB3CAUP-F/RGDは、単独にて殺腫瘍効果を示すが、さらに膵がん細胞の5FUに対する感受性を高めることを示した。また、*in vivo*においては、全身投与1週後に腫瘍特異的にUPRTを発現すること、さらに5-FUとの併用により強力な腫瘍抑制効果が得られること明らかとした。本研究で示されたように、ファイバーを改変した制限増殖型アデノウイルスは、腫瘍特異的に治療遺伝子をデリバリーすることが可能であり、DDSとしても有望なベクターとなりうると考えられた(砂村)。

(3) まず、HEK293細胞にて、VAI変異アデノウイルスの

産生を試みたが、HEK293細胞が傷害されず十分量のアデノウイルスを得ることが出来なかった。これは、HEK293細胞の*ras*遺伝子が野生型であるために、PKRの発現が上昇してウイルス産生が抑制されることが原因になっていると考えた。そこで、レトロウイルスベクターを用いて、HEK293細胞に活性型H-*ras*遺伝子を導入したトランスフォーマントを作成し、このトランスフォーマントにウイルスを感染させたところ、変異型VAIアデノウイルスを十分量得ることが出来るようになった。次に、VAI変異アデノウイルスの、膵がん細胞株に対する殺細胞効果を検討するために、膵がん細胞株の中でも野性型*ras*遺伝子を有するBxPC-3細胞にウイルスを感染し、50%細胞傷害活性(IC50)を比較した。野生型VAIアデノウイルスでは、IC50がMOI=50であったのに対して、変異型VAIアデノウイルスではMOI=1,000と、初期感染ウイルス量として20倍もの開きがあった。一方、活性型*ras*遺伝子を導入したBxPC-3細胞を作製し、同様に50%細胞傷害活性を比較したところ、変異型VAIアデノウイルスと野生型VAIアデノウイルスとの間に差はなくなり、変異型VAIアデノウイルスにおいては、より少ないウイルス量で殺細胞効果を得ることができた。今回構築した変異型VAI遺伝子を持つアデノウイルスは、膵がんで高頻度に認められる*ras*遺伝子の変異を標的として細胞内で増殖し殺細胞効果をもたらすので、膵がんに対する有効な治療戦略となりうると考えられた(佐々木)。

(4) PEDFを過剰発現した膵がん細胞株(PCI35P、PCI43p5P)より得られた上清を、膵がん細胞株および血管内皮細胞(HUVEC)に暴露し、増殖能や遊走能の変化を検討したところ、膵がん細胞株自身(野生型)の増殖能には影響を与えなかったが、HUVECの増殖能と遊走能を有意に低下させた。ついで、これらの細胞株をヌードマウスの皮下または腹腔に注射した移植モデルを作製し、皮下腫瘍径の増大や腹膜播種巣の個数を比較検討すると、皮下に移植されたPCI35PやPCI43p5Pは、未処理の細胞株(PCI35、PCI43p5)およびGFPを導入した対照株(PCI35G、PCI43p5G)と比較して有意に腫瘍の増殖が抑制され、また、腹腔内に移植されたPCI43p5Pの腹膜播種巣は、対照株と比較して有意に少数であった。SCIDマウスに移植した腫瘍において、MVDを計測したところ、PEDF過剰発現株では有意にMVDが低値であり、切除組織での結果と一致した。さらに、PEDFのcDNAをレンチウイルスベクターに導入した発現ベクター(Lv-PEDF)を腫瘍内に投与すると、対照群と比較して明らかに腫瘍の増大が抑制され、PEDF遺伝子治療の有用性が示された(宮本)。

(5) 5×10^6 個のPGHAM-1-Luc細胞をハムスターの膵臓内に、あるいは 1×10^6 個を皮下に移植して、同系ハムスター膵がん腫瘍モデルを作製した。このハムスターにおいては、ルシフェリンを腹腔内に投与することにより、IVIS imaging systemを用いて *in vivo*で腫瘍をリアルタイムに描出することが可能であり、膵がんに対する新規治療法を開発する上で有用な動物モデル系になるものと考えられた (内田)。

3.2.2 遺伝子治療に有用なベクターの開発

2×10^5 程度の多様性を有するキャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーを用いて、U138MGグリオーマ細胞 (CAR発現なし) 及びAsPC-1膵がん細胞 (CAR発現あり) をスクリーニングしたところ、3-4回のウイルス感染・回収により、特定のアミノ酸配列を有するアデノウイルスが、それぞれの細胞において、数種類にまで濃縮された。さらに、それらのウイルスがスクリーニングに用いた細胞に効率良く感染することを確認した。本スクリーニング法は、細胞・組織特異的に感染するアデノウイルスベクターを直接同定する上で有用であると考えられた (青木)。

3.2.3 膵がんに対する全身化学療法の検討

2004年9月から2005年11月までに40人の進行膵がん患者が登録され、不適格例はなかった (国立がんセンター中央病院24人、東病院16人)。登録された40人の背景は、男性21人、女性19人で、年齢の中央値は62歳 (範囲、36歳~74歳)、KPSは全例80点以上と良好であった。全例ゲムシタピンがファーストラインの化学療法として行われた後に無効となった患者であり、術後再発の患者は6人含まれていた。測定可能な遠隔転移を全例有しており、肝転移が33人、リンパ節転移が16人、腹膜転移が4人、肺転移が3人であった (重複あり)。有害事象は、骨髄抑制と消化器症状が主に認められたが、多くが軽度で一過性であり、2006年3月現在までに、治療関連死など重篤な副作用は認めていない。抗腫瘍効果に関しては、現時点では33人が評価可能であった。33人中、完全奏効 (CR) は認められなかったが、部分奏効 (PR) が5人に認められ、現時点での奏効率は12.5%と比較的良好な結果であった。S-1は、ゲムシタピン耐性膵がん患者に対して安全に投与することが可能であり、また、5人にPRが認められ、ゲムシタピン耐性膵がんに対する有効性が示唆された (上野)。

4 倫理面への配慮

動物実験に関しては、各研究機関の動物実験倫理規定に基づいて実験を行っている。ヒト臨床検体の研究への応用に当たっては、各研究者の所属する施設の倫理委員会の審査・機関長の承認のもと本研究を進めている。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Miura, Y., Uchida, E., Aoki, K., et al., Intraperitoneal injection of adenovirus expressing antisense *K-ras* RNA suppresses peritoneal dissemination of hamster syngeneic pancreatic cancer without systemic toxicity. *Cancer Lett.*, 218: 53-62, 2005.
2. Ohashi, M., Aoki, K., et al., Adenovirus-mediated interferon α gene transfer induces regional direct cytotoxicity and possible systemic immunity against pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 93: 441-449, 2005.
3. Ohashi, M., Aoki, K., et al., Allogeneic major histocompatibility complex gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease. *Clin. Cancer Res.*, 12: 2208-2215, 2006.
4. Nakamura, Y., Uchida, E., et al., Changes to levels of serum neuron-specific enolase in a patient with small cell carcinoma of the pancreas. *J. Hepatobiliary Pancreatic Surg.*, 12: 93-98, 2005.
5. Fukuhara, M., Uchida, E., et al., Reexpression of reduced VEGF activity in liver metastasis of experimental pancreatic cancer. *J. Nippon Med. Sch.*, 72: 155-164, 2005.
6. Hata, T., Sunamura, M., et al., RNA interference targeting Aurora kinase A suppresses tumor growth and enhances the taxane chemosensitivity in human pancreatic cancer cells. *Cancer Res.*, 65: 2899-2905, 2005.
7. Akada, M., Sunamura, M., et al., Intrinsic chemoresistance to gemcitabine is associated with decreased expression of BNIP3 in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.*, 11: 3094-3101, 2005.
8. Xu, S., Sunamura, M., et al. Abrogation of DUSP6 by hypermethylation in human pancreatic cancer. *J. Hum. Genet.*, 50: 159-167, 2005.

9. Furukawa, T., Sunamura, M., et al., Distinct progression pathways involving the dysfunction of DUSP6/MKP-3 in pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Mod. Pathol.*, 18: 1034-1042, 2005.
 10. Okada, T., Sunamura, M., et al., Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. *Int. J. Cancer*, 116: 925-933, 2005.
 11. Shimamura, H., Sunamura, M., et al., Irradiated pancreatic cancer cells undergo both apoptosis and necrosis, and could be phagocytized by dendritic cells. *Eur. Surg. Res.*, 37: 228-234, 2005.
 12. Furukawa, T., Sunamura, M., et al., Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.*, 447: 794-799, 2005.
 13. Crnogorac-Jurcevic, T., Sunamura, M., et al., Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 129: 1454-1463, 2005.
 14. Saito, Y., Sunamura, M., et al., Oncolytic replication-competent adenovirus suppresses tumor angiogenesis through preserved E1A region. *Cancer Gene Ther.*, 13: 242-252, 2005.
 15. Kang, X., Sunamura, M., et al., Antiangiogenic activity of BAI1 *in vivo*: implications for gene therapy of human glioblastomas. *Cancer Gene Ther.*, 13: 385-392, 2006.
 16. Furukawa, T., Sunamura, M., et al., Molecular mechanisms of pancreatic carcinogenesis. *Cancer Sci.*, 97: 1-7, 2006.
 17. Okada, T., Sunamura, M., et al., A novel cancer testis antigen that is frequently expressed in pancreatic, lung, and endometrial cancers. *Clin. Cancer Res.*, 12: 191-197, 2006.
 18. Kurozumi, K., Sasaki, K., et al., Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol. Ther.*, 11: 96-104, 2005.
 19. Hase, R., Miyamoto, M., et al., Pigment epithelium-derived factor gene therapy inhibits human pancreatic cancer in mice. *Clin. Cancer Res.*, 11: 8737-8744, 2005.
 20. Ueno, H., et al., An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*, 68: 171-178, 2005.
 21. Ueno, H., et al., A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology*, 69: 421-427, 2005.
 22. Yonemori, K., Ueno, H., et al., Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. *Clin. Cancer Res.*, 11: 2620-2624, 2005.
- 日本語論文
1. 大浪俊平、青木一教、他、Ras遺伝子、膵癌・胆道癌の診断と治療、日本臨床社、pp32-40, 2006.
 2. 小林昭彦、青木一教、がん細胞と宿主免疫応答機構、総合臨床、55: 425-429, 2006.
 3. 上野秀樹、他、切除不能膵癌に対する化学療法・放射線療法、*Medical Practice*、22: 305-310, 2005.
 4. 上野秀樹、他、難治性の十二指腸潰瘍!? シュミレーション内科、内分泌疾患を探る、178-181, 2005.
 5. 上野秀樹、他、進行膵癌の化学療法-現状と将来、消化器画像、7: 667-672, 2005.
 6. 上野秀樹、局所進行膵癌の治療、*Medical Practice*、23:153, 2005.
 7. 上野秀樹、他、進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略、消化器病学の進歩 2005-モノグラフ、pp56-59, 2005.
 8. 上野秀樹、ゲムシタピンの薬理ゲノム学-シチジンデアミナーゼの遺伝子多型、がん分子標的治療、4: 47-51, 2006.
 9. 上野秀樹、切除不能膵癌の治療、コンセンサス癌治療、5: 40-43, 2006.
 10. 上野秀樹、進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略、消化器科、42: 146-153, 2006.
 11. 上野秀樹、膵癌治療における経口フッ化ピリミジンの役割-現状と今後の展望-、*Mebio Oncology*、3: 66-71, 2006.
 12. 奥坂拓志、上野秀樹、他、膵癌診断の進歩-内科の立場から-、消化器病学会雑誌、103 (in press).
 13. 奥坂拓志、上野秀樹、他、膵癌、TS-1単剤治療について、癌と化学療法、33 (in press).