

## 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 野村 和 弘  
所属施設 国立がんセンター中央病院

## 研究成果の要旨

難治がんの治療研究を以下のような小班構成で実施した。1)肺がんの新たな診断・治療法の開発、2) WT1 ペプチドによるがんの免疫療法の第 I/II 相臨床試験、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) がんの遺伝子治療のための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治療開発、7) 進行膵がんの新治療法の開発。その結果、1) 日本製(ZAIO Soft)LUNG-CAD では、偽陰性率では読影医と同等以上の結果を示した。2) 早期第 I/II 相臨床試験では、有害事象は軽度、神経膠腫への有効性が示唆された。3) 縦隔リンパ節郭清の精度向上のため、縦隔リンパ節区域分けソフト作成した。4) ブロック共重合体(PEG-P[Asp(DET)])が、低毒性且つ効率的な遺伝子導入活性を有する事を確認した。5) 全国18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1年生存率は56%であった。

## 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   |
|---------|--|--|
| 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  | *1 国立がんセンター中央病院 医長<br>*2 国立がんセンター<br>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<br>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 | *3 茨城県立中央病院 医務局長<br>*4 茨城県立中央病院<br>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<br>肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究     |
| 飯 沼 元   | *5 国立がんセンター中央病院<br>*6 国立がんセンター中央病院<br>がん予防検診研究センター<br>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<br>肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究     |
| 松 本 和 彦 | *7 サイノファク株式会社 社長   | 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 | *8 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 | *9 大阪大学医学部 教授<br>*10 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<br>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                             |

15 指-1 難治がんの総合的な対策に関する研究

|      |   |   |
|------|---|---|
| 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  | *11 大阪府立成人病センター 研究所長<br>*12 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<br>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手術適応拡大に関する研究                                  |
| 中川健  | 癌研究会附属病院 副院長  | 局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と  |
|      |   | <b>手術適応拡大に関する研究</b>   |
| 横井香平 | *13 栃木県立がんセンター 部長<br>*14 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  | *15 大阪大学医学部 教授<br>*16 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 | *17 国立がんセンター研究所支所 部長<br>*18 国立がんセンター<br>東病院 臨床開発センター 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  | *19 東京大学大学院 助手<br>*20 東京大学大学院 助教授   | 遺伝子治療における RNAi の研究<br>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  | 核酸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 | *21 国立札幌病院<br>*22 国立病院機構北海道がんセンター   | 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<br>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   |
| 山雄健次 | *23 愛知県立がんセンター 部長   | 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                                  |
| 澤木明  | *24 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 | *25 国立がんセンター研究所 研究員<br>*26 国立がんセンター中央病院<br>がん予防検診研究センター 研究員<br>*27 国立がんセンター中央病院 | がん診療情報の効率的な活用に関する研究<br>がん診療情報の効率的な活用に関する研究<br>がん診療情報の効率的な活用に関する研究 |

|       |  | がん予防検診研究センター主任研究官                                    |  |
|-------|--|--|--|
| 津田敏孝  | *31 国立病院呉医療センター<br>*32 国立病院呉医療センター 医長                  | がん情報のネットワーク利用に関する研究<br>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  | <b>3D 画像による難治がんの診断</b>                               |  |
| 佐々木康夫 | *33 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                                 |  |
| 中島哲夫  | *34 埼玉県立がんセンター 部長                                      | 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                      |  |
| 野津聡   | *35 埼玉県立がんセンター 医長<br>*36 埼玉県立がんセンター 副部長                | 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  | *37 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                        |  |
| 古泉直也  | *38 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  | *39 国立がんセンター中央病院 医長<br>*40 国立がんセンター東病院 医長              | 動物用 IVR-CT の開発<br>動物用 IVR-CT の開発                     |  |
| 荒井保明  | *41 愛知県がんセンター 部長<br>*42 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<br>肝の微小循環における客観的指標の構築に関する研究 |  |
| 小田竜也  | *43 筑波大学 講師  | 肝の微小循環における客観的指標の構築に関する研究                             |  |
| 松井修   | 金沢大学大学院 教授   | 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  | 肝の微小循環における客観的指標の構築に関する研究                             |  |
| 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   | *44 国立がんセンター東病院<br>*45 愛知県がんセンター 医長                    | 薬理学的投与方法の標準化に関する研究<br>薬理学的投与方法の標準化に関する研究             |  |
| 村上貞之  | 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   | *46 国立がんセンター中央病院 医長<br>*47 国立栃木病院 副院長<br>*48 国立栃木病院 院長 | TNM分類に関する研究<br>TNM分類に関する研究<br>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                            |  |
| 児玉哲郎  | *49 国立がんセンター中央病院 部長                                    | クリニカルパスに関する研究  |  |
| 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 医員  | 進行膵がんの治療法の開発   |  |
| 鳶巢賢一  | *50 静岡県立静岡がんセンター 病院長                                   | 難治性前立腺がん症例の頻度と特徴に関する研究                               |  |
| 笥善行   | *51 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   | *52 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                           |  |
| 近藤達也  | *53 国立国際医療センター 院長                                      | 体表座標を用いた定位的放射線治療精度向上の研究                              |  |

- \*1 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*2 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*3 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*4 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*5 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*6 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*7 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*8 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*9 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*10 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*11 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 1 月 31 日
- \*12 : 平成 16 年 2 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*13 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 5 月 15 日
- \*14 : 平成 16 年 5 月 16 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*15 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*16 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*17 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 9 月 30 日
- \*18 : 平成 17 年 10 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*19 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 7 月 15 日
- \*20 : 平成 16 年 7 月 16 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*21 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*22 : 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*23 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*24 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*25 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*26 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*27 : 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*28 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*29 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*30 : 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*31 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*32 : 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*33 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*34 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*35 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*36 : 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*37 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 9 月 30 日
- \*38 : 平成 17 年 10 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*39 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 9 月 30 日
- \*40 : 平成 17 年 10 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*41 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 5 月 31 日
- \*42 : 平成 16 年 6 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*43 : 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*44 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 10 月 31 日
- \*45 : 平成 16 年 11 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*46 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 15 年 5 月 31 日
- \*47 : 平成 15 年 6 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*48 : 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*49 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*50 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*51 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*52 : 平成 16 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日
- \*53 : 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日

## 総括研究報告

### 1 研究目的

「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、かつ仮に微小がんで見えても既に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。また、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で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という要因や、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よる命名もある。このように、難治がんとして幾分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。具体的には前出の1)2)3)4)5)6)7)の7つの小班構成で研究を進めた。その他にも個別研究としてTNM分類に関する研究や、von Hippel Lindau 病に関する研究なども取り上げた。

### 2 研究成果

1)肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究  
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。従来の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、米国R2Technology 社および日本製Zaio Soft 社、Lung-CAD を用いて評価を行った。要精検閾値を径 5mm以上(球体として換算し $65.5\text{mm}^3$ 以上)とすると、30 症例に 38992 病変の結節が検出され、114 個が要精検と判定された。確定診断結果(正常 11 症例、良性 22 症例(23 結節)、悪性 8 症例(22 結節))を基にして、CADの問題である偽陽性率をみると、当該装置では 77.3% (17/22)で、以前のR2 装置の 77.3%(17/22)と同等であった。今後、ボリューム値を適切に設定する等により擬陽性率を低下させ、肺がんCT検診への応用に向けた開発を進める。

## 2) WT1 ペプチドを用いた癌の免疫療法の第 I / II 相臨床試験

目的：WT1 を用いた、白血病や各種固形癌に対する免疫療法の第 I 相臨床試験を実施。副次的に免疫応答と臨床効果も評価した。対象患者は 急性白血病、骨髄異形成症候群、肺癌、乳癌患者に対し、投与方法として、WT1 ペプチドをモンタナイド・アジュバントでエマルジョン化し、1 週間毎に 1 2 回皮内投与した。その結果、改変型 WT1 ペプチド 3.0 mg / 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 effecotr 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)。

### (1) 第 I / II 相臨床試験の第 I 相部分

第 I 相臨床試験の結果、WT1 ワクチン療法には、重篤な副作用がないことが明らかになったので、種々の固形がんや急性白血病を対象にして、改変型 WT1 ペプチド 3.0 mg / body を毎週計 12 回皮内注射する第 I / II 相臨床試験を開始した。最初の第 I 相部分に登録された適格者 10 例にて安全性を評価した。安全性評価は治療開始以後 4 週間以内の有害事象の有無について行い、NCI-CTC 基準に

よる Grade 3 あるいは Grade 4 の有害事象発現は認めなかった。以上より、個別のがん腫を対象に WT1 ワクチン療法の有効性を評価するため、第 II 相試験に移行した。

### (2) 第 II 相臨床試験

現時点で 83 例を登録(血液悪性疾患 12, 呼吸器悪性疾患 9, 消化器がん 19, 骨軟部腫瘍 8, 乳がん 8, 脳腫瘍 17, 婦人器がん 7, 泌尿器がん 2, 皮膚がん 1)。脳腫瘍以外がん腫毎の症例は少ないので、臨床効果を評価できていないが、脳腫瘍では 11 例がプロトコルドおりの WT1 ワクチンの投与が終了し、PR が 1/11、SD が 7/11、PD が 3/11 であった。PD 症例の中でもメチオニン-PET では FDG 集積減少が見られる症例もあった。

### 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

局所進行肺がん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) 肺区域自動セグメンテーションソフト作成、(4) 径 20mm 以下肺野型病変における FDG-PET と Dynamic CT を用いた画像評価による手術適応拡大の可能性について、検討した。1) については、GPU (Graphics Processing Unit) を用いて 2 次元 / 3 次元剛体位置合わせを高速化した。即ち、1 台の PC で実行した場合に約 17 分を要する処理を、GPU 装備の 1 台の PC で 3~5 秒で処理可能とした。その結果、手術支援用途として GPU を用いた 2 次元 / 3 次元位置合わせの実用化に近づけた。2) 縦隔リンパ節郭清の精度向上のため、郭清部位と周辺構造物との三次元的位置関係の把握を可能とする縦隔リンパ節区域分けソフト作成を目的とし、研究を進めている。現在、汎用性を持たせるために 208 例の縦隔構造を調べた結果、縦隔の血管の位置に個人差があることが判明し、今後個人差への対応、精度について検証を進めていく予定である。3) 肺癌手術における肺区域に際し、現在、切除は画像上で肺区域を分割して見ることが出来ない。そこで肺区域を自動で分割するソフトの作成を進め、肺の葉間裂のみを抽出することに成功した。4) 開胸生検による侵襲を最小限とするため、径 20mm 以下肺野型病変の PET 所見と Dynamic CT を用いた画像所見を病理所見から対比検討し、小型肺癌の診断に対し

ては、PET 検査より Dynamic CT の方が有用と思われた。

#### 4) 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

##### 新しい遺伝子デリバリー法

DSPCと6 mol% DEPE-PEGからなるリポソームを調製し、バス型超音波装置でパーフルオロプロパンガスを内封した。HR-1 ヘアレスマウスの皮内にpDNA-Luc 60 $\mu$ gとバブルリポソーム1mg(脂質量)を注入し、2MHz、2.5W/cm<sup>2</sup>の条件で30秒間超音波照射した。その結果、2x10<sup>6</sup>RLU/mg proteinの発現が得られ、種々の条件検討を行えば更に導入効率を上げられることがわかった。エチレンジアミンユニットを側鎖に導入したブロック共重合体(PEG-P[Asp(DET)])の遺伝子キャリアとしての機能評価を行い、効率的な遺伝子導入活性と低毒性を実現することを明らかにした。このカチオン構造は、A-B-C型トリブロック共重合体のBセグメントの設計においても有用であり、従来のシステムと比較して一桁高い遺伝子導入活性を示した。さらに、表層に環状RGDペプチドを導入した標的指向性ナノミセル型キャリアを構築し、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン陽性であるHeLa細胞に対して遺伝子導入活性の顕著な上昇を認めた。また、遺伝子治療用の核酸の改良を目的に、U6、tRNA発現系を用いて、50塩基対のヘアピン型二本鎖RNAを、それぞれHeLa細胞内で発現したところ、tRNAで発現した二本鎖RNAは細胞で強いインターフェロン反応を引き起こすが、二本鎖RNAのセンス鎖変異を入れた二本鎖RNAについて比較を行うと、tRNA発現系でのインターフェロン反応を軽減できることが分かった。

#### 5) 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18のがん専門施設を結んだ「がん情報ネットワーク」において難治がんの診療支援のためのがん情報の高次利用について、ネットワークインフラとしてのがん情報ネットワークシステムおよび多地点テレビ会議システム、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の高次利用、病院内のデータベースシステムの高次利用等について検討をすすめた。ネットワークインフラについては、従来のISDNとフレームリレー併用法と昨年度末に新規に導入した広域イーサネット中継システムを介して、

新旧両ネットワーク多地点テレビ会議の実運用を開始した。さらにこの機能を、画像の国際デモンストレーション等の新たな試みにも応用し、成功させた。画像情報の高次利用に関する検討としては、新たな診断手技法として注目されているmulti-row detector CT (MDCT) を利用した①CT colonographyによる大腸癌M P R像のCT値と病理組織所見との関連について検討、②胆管癌診断におけるVirtual IDUSの有効性について検討、③3次元画像CTを用いた門脈中心の視点からみた肝区域解剖の妥当性について検討および、CT肺検診のデータより、末梢型扁平上皮癌の過去画像の検討を実施した。-病院内のデータベースシステムの高次利用については、①院内LANクリニカルデータベースシステム②外来通院治療の実績情報データベース③骨軟部腫瘍画像データベース等の開発を行い、これらの成果は、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。

6) 血流動態に基づいた治療法の開発に関する研究  
抗がん治療法評価に有用な高効率肝転移モデルの作成を目標に、微小腫瘍塊が末梢門脈に捕捉され、転移を形成しやすい現象に着目し、アルギン酸マイクロカプセル(MC)を用い、3種類のヒト膵臓がん細胞株(SUIT-2, ASPC-1, BxPC-3)を封入(=cancer MC)、微小腫瘍塊の作成に成功した。cancer MCの直径は、実験動物への門脈内注入が可能で、肝臓をすり抜けず、門脈末梢に確実に捕捉される、という条件を満たす300 $\mu$ mに設定した。このcancer MCをヌードラット6週齢を用い、門脈内注入肝転移の形成等検討した。3種類の細胞株にて実験し、MC群はMCを3000個、コントロール群は2-4.5x10<sup>6</sup>個のsingle cellを投与し、門注後28日目における肝転移形成率、他臓器転移の有無について評価した。また、転移巣をvolume metryにより定量化できるか検討した。その結果、cancer MC群はSUIT-2, ASPC-1, BxPC-3細胞ではほぼ100%肝転移を形成した。一方、single cell投与群では全く肝転移は形成されなかった。今回の方法により普遍的かつ選択的に肝転移を形成でき、転移巣を数値化して定量的な評価可能な動物モデルの作製に成功した。

#### 7) 進行膵がんの治療法の開発

切除不能進行膵がんは、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、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。本研究班では局所進行腺がん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、および S-1 併用放射線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 II 相試験

多分割照射は正常組織における晩発性毒性を軽減し、総線量を増加することが可能であり、局所制御能の改善が期待できる。局所進行腺癌初回治療例を対象として有効性と安全性を検討した。放射線は、1 回 1.2Gy を 1 日 2 回、合計 64.8Gy 照射し、5-FU は 1 日量 200 mg/m<sup>2</sup> を照射期間に持続静注した。2 年間で 40 人の患者が登録され、主なグレード 3 以上の毒性は、食欲不振(59%)、悪心(21%)、消化性潰瘍(13%)、疲労感(13%)などで、血液毒性は軽度であった。晩期毒性に関しては、1 人の患者が難治性の胃潰瘍を合併した。RECIST での評価では、部分奏効が 16 例(41%)認められた。無増悪生存期間は 7.8 ヶ月、生存期間中央値は 13.2 ヶ月、1 年生存率は 56%であった。本療法の毒性は通常法より強い傾向にあったが重篤な副作用は認めず、良好な遠隔成績が示された。

#### (2) S-1 併用放射線療法の第 I 相試験

局所進行腺がんに対する S-1 併用放射線療法の毒性を検討し、第 II 相試験における S-1 の推奨用量を決定することを目的に第 I 相試験を実施している。放射線療法は、体外より 50.4Gy を照射し、S-1 は、放射線照射日に規定された 1 日量を均等に 2 分割し、朝、夕食後に経口投与する。1 日の投与量は、レベル 0: 40 mg/m<sup>2</sup>、レベル 1: 50 mg/m<sup>2</sup>、レベル 2: 60 mg/m<sup>2</sup>、レベル 3: 70 mg/m<sup>2</sup>、レベル 4: 80 mg/m<sup>2</sup> と設定し、レベル 1 より検討し、各投与量レベルで 3 例から 6 例の患者を集積する。これまでにレベル 1 に 3 例、レベル 2 に 5 例、レベル 3 に 6 例が登録された。DLT は、レベル 3 で Grade 3 の食欲不振、悪心、嘔吐による放射線治療の休止が 12 日以上持続した 1 例とレベル 3 の出血性胃炎を来した 1 例のみであり、現在、レベル 4 で症例を集積し検討中である。

### 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、プロトコールを作成し、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。

