

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) 進行肺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 | 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 |
| 興 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 |

| | | |
|---------|---|---|
| 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 | 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 | *1 国立がんセンター研究所支所 部長 *2 国立がんセンター 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 | 東京大学大学院 助教授 | 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 | 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 |
| 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・頭頸部放射線診断のコンピュータ支援用ソフトウェアアルゴリズムの開発 |
| 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 |
| 野 津 聡 | 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 | *3 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 | *4 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 | *5 国立がんセンター中央病院 医長 | 動物用 IVR-CT の開発 |
| | *6 国立がんセンター東病院 医長 | 動物用 IVR-CT の開発 |
| 小 田 竜 也 | 筑波大学 講師 | 肝の微小循環における客観的な肝転移指標の構築、及びその治療に関する研究 |
| 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 | 新しい塞栓物質の安全性に関する研究 |
| 東 原 秀 行 | 講師福岡大学病院 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 | 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 |
| 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 | 国立栃木病院 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 | 血流動態の変化に基づく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 |
| 寛 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 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 9 月 30 日

*2：平成 17 年 10 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

*3：平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 9 月 30 日

*4：平成 17 年 10 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

*5：平成 15 年 4 月 1 日～平成 17 年 9 月 30 日

*6：平成 17 年 10 月 1 日～平成 18 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、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 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・治療法の開発に関する研究

1) これまで肺がん検診に関しては C T 検診用 C A D 装置 (米国 R2 Technology 社) の評価を行い、偽陰性対策における意義を示した。今年度は共同研究企業による独自開発 C A D 装置 (ZAI0 Soft,

LUNG-CAD)を用いて、その性能評価を行った。要精検閾値を異常陰影径 5mm以上(球体として換算し 65.5mm³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検診の実用化が可能と考える。

2) 末梢型肺がんの標準的な確定診断法として、昨年度はCTを誘導補助することによって気管支鏡検査にて、84%の症例で器具の誘導が可能であることを示した。残りの誘導困難な部位への挿入のため、ガイディングカテーテルを用いた器具誘導法について検討を行った。比較的器具誘導が困難な部位、①両測上葉の縦隔寄り、②左中肺野の病変、③両S⁶aの病変、④両S⁸の葉間付近の病変、⑤左下葉の縦隔よりの病変を対象とした。ガイディングカテーテルとして、エルウェイ社製およびボストン・サイエンティフィック社製を用い、いずれもカテーテル内に経気管支細胞診用のブラシを挿入して使用した。CT誘導補助下肺生検の結果、13 例中 11 例、85%で病変に正確に器具を誘導することができた。

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

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、種々の固形がんと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 回皮内注射する治療にて第 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った。その結果、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、臨床効果の評価ができていないが、脳腫瘍では 11 例がプロトコルどおりの 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) 基礎研究

アジュバント効果としては、樹状細胞を標的として CTL 誘導、NK 活性化、抗体産生などを選択的に誘導するが、どの output が優位かを決定する因子はまだ不明である。樹状細胞 TLR2/4 の BCG-CWS 刺激、TLR3 の polyI:C 刺激を抗原投与に併用すると CTL 誘導が著明に促進することを以前から報告してきた。今年度は、CTL 誘導能は TLR の cross-priming に依存して誘起すること等を gene-disrupted mouse を使って証明した。

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

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 60μgとバブルリポソーム 1mg(脂質量)を注入し、2MHz、2.5W/cm²の条件で 30 秒間超音波照射した。その結果、2x10⁶RLU/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、低毒性且つ効率的な遺伝子導入活性を示す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、α_vβ₃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。

4 血流動態に応じ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、肝類洞をすり抜けず、門脈末梢に確実に捕捉される、という条件を満たす 300 μ 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 2-4.5x10⁶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。

5 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膵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。局所進行膵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/m²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、グレード3以上の主な毒性は、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

局所進行膵がんに対する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/m², レベル1: 50 mg/m², レベル2: 60 mg/m², レベル3: 70 mg/m², レベル4: 80 mg/m²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Grade3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。

6 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。

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 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 MPR 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 クリニカルパス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。

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。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tajima, T., Kuroiwa, T., et al. Percutaneous femoral catheter placement for long-term chemotherapy infusions: preliminary technical results. *AJR* 184: 906-914, 2005
2. Tsurumaru, D., Kuroiwa, T., et al. Duodenal perforation caused by an indwelling catheter during hepatic arterial infusion chemotherapy. *JVIR* 10: 1041-1042, 2005
3. Shimizu, K., Nakayama, H., et al., Surgically curable peripheral lung carcinoma: Correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Chest*, 127: 871-878, 2005
4. Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*, 68: 171-178, 2005
5. Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., et al. A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology*, 69: 421-427, 2005
6. Ueno, H., Okusaka, T., et al. A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer*, 2005(in press).
7. Morizane, C., Okusaka, T., Ikeda, M., et al. Chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology*, 68: 432-437, 2005
8. Honda, T., Okusaka, T., et al. Possible detection of pancreatic cancer by plasma

- protein profiling, CAN-05-1851 Versuin 4. Cancer Res., 2005(in press)
9. Yonemori, K., Okusaka, T., Ikeda, M., et al. Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphis of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine puls cisplatin. Clin. Cancer Res., 11: 2620-2624, 2005
 10. Furuse, J., Okusaka, T., Ikeda, M., et al. Phase I study of fixed dose rate infusion of gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol., 35: 733-738, 2005
 11. Inaba, M., Otani, Y., Nishimura, K., Tanaka, N., Okuyama, A., Koga, M., Azuma, J., Kawase, I., and Kasayama, S.. Marked hyperglycemia after androgen-deprivation therapy for prostate cancer and usefulness of pioglitazone for its treatment. Metabolism Clinical and Experimental, 54:55-59, 2005
 12. Kasayama, S., Fujita, M., Goya, K., Yamamoto, H., Fujita, K., Morimoto, Y., Kawase, I., and Miyatake, A.. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal asthmatic women treated with inhaled corticosteroids. Metabolism Clinical and Experimental, 54:85-90, 2005
 13. Oshima, Y., Fujio, Y., Nakanishi, T., Itoh, N., Yamamoto, Y., Negor, S., Tanaka, K., Kishimoto, T., Kawase, I., and Azuma, J., STAT3 mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury through metallothionein induction in the heart. Cardiovasc Res, 65:428-435, 2005
 14. Osaki, T., Morishima, H., Maeda, H., Kamei, K., Hoshino, S., Kijima, T., Kumagai, T., Yoshida, M., Tachibana, I., and Kawase, I.. Pulmonary coccidioidomycosis that formed a fungus ball with 8-years duration. Intern Med, 44:141-144, 2005
 15. Ikegame, K., Kawakami, M., Yamagami, T., Maeda, H., Onishi, K., Taniguchi, Y., Fujioka, T., Masuda, T., Kawase, I., and Ogawa, H., HLA-haploidentical nonmyeloablative stem cell transplantation: induction to tolerance without passing through mixed chimerism. Clin Lab Haem, 27:139-141, 2005
 16. Wu, F., Oka, Y., Thuboi, A., Elisseeva, OA., Ogata, K., Nakajima, H., Fujiki, F., Masuda, T., Murakami, M., Yoshihara, S., Ikegame, K., Hosen, N., Kawakami, M., Nakagawa, M., Kubota, T., Soma, T., Yamagami, T., Tsukaguchi, M., Ogawa, H., Oji, Y., Hamaoka, T., Kawase, I., and Sugiyama, H., Thi-biased humoral immune responses against Wilms tumor gene WT1 product in the patients with hematopoietic malignancies. Leukemia, 19:268-274, 2005
 17. Yamamoto, H., Kasayama, S., Fujita, M., Fujita, K., Morimoto, Y., Kawase, I., and Miyatake, A., Improvement of reduced bone mineral density by intermittent cyclical etidronate in postmenopausal asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. Allergology International, 54:137-141, 2005
 18. Shima, Y., Iwano, M., Yoshizaki, K., Tanaka, T., Kawase, I., and Nishimoto, N., All-trans-retinoic acid inhibits the development of mesangial proliferative glomerulonephritis in interleukin-6 transgenic mice. Nephron Exp Nephrol, 100:e54-e62, 2005
 19. Hoshino, S., Yoshida, M., Inoue, K., Yano, Y., Yanagita, M., Mawatari, H., Yamane, H., Kijima, T., Kumagai, T., Osaki, T., Tachibana, I., and Kawase, I., Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway. Biochem Biophys Res Commun, 329:58-63, 2005
 20. Masaki, M., Izumi, M., Oshima, Y., Nakaoka, Y., Kuroda, T., Kimura, R., Sugiyama, S., Terai, K., Kitakaze, M., Yamauchi-Takahara, K., Kawase, I., and Hirota, H., Smad1 protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. Circulation,

- 111:2752-2759, 2005
21. Yamane, H., Tachibana, I., Takeda, Y., Saito, Y., Tamura, Y., He, P., Suzuki, M., Shima, Y., Yoneda, T., Hoshino, S., Inoue, K., Kijima, T., Yoshida, M., Kumagai, T., Osaki, T., Eisgi, Y., and Kawase, I., Propionibacterium acnes-induced hepatic granuloma formation is impaired in mice lacking tetraspanin CD9. J Pathol, 206:486-492, 2005
22. Kawakami, M., Nakata, J., Ohguro, N., Yoshihara, S., Inoue, T., Tatekawa, T., Ikegame, K., Oka, Y., Kawase, I., and Ogawa, H., A case of immune recovery vitritis induced by donor leukocyte infusion for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Eur J Haematol, 75:352-354, 2005
23. Terai, K., Hiramoto, Y., Masaki, M., Sugiyama, S., Kuroda, T., Hori, M., Kawase, I., and Hirota, H., AMP-activated protein kinase protects cardiomyocytes against hypoxic injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress. Mol Cell Biol 25:9554-9575, 2005
24. Zheng, R., Yano, S., Zhang, H., Nakataki, E., Tachibana, I., Kawase, I., Hayashi, S., and Sone, S., CD9 overexpression suppressed metastasis and malignant ascites via inhibition of proliferation and motility of small-cell lung cancer cells in NK-depleted SCID mice. Oncol Res, 15:1-8, 2005
25. Kimura, A., Naka, T., Muta, T., Takeuchi, O., Akira, S., Kawase, I., and Kishimoto, T., Suppressor of cytokine signaling-1 selectively inhibits LPS-induced IL-6 production by regulating JAK-STAT. Proc Nat Acad Sci USA 102:17089-17094, 2005
26. Ikai, I., Takayasu, K., et al., Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. Hepatology Research, 32:163-172, 2005
27. Takayasu, K., et al., Multiple non-tumorous arterioportal shunts due to chronic liver disease mimicking hepatocellular carcinoma: outcomes and the associated elevation of alpha-fetoprotein. Journal of Gastroenterology and Hepatology, in press
28. Takayasu, K., et al., CT evaluation of the progression of hypoattenuating nodular lesions in virus related chronic liver disease. AJR Am J Roentgenol, in press
29. Jee-Fu, Huang., Takayasu, K., et al., Primary hepatocellular carcinoma detected long after tumor markers and lymph node metastases - beyond our vision? Digestive Diseases and Sciences, in press
30. Takayasu, K., Arii, S., Ikai, I., Omata, M., Okita, K., Ichida, T., Matsuyama, Y., Nakanuma, Y., Kojiro, M., Makuuchi, M., and Yamaoka, Y., Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8,510 patients. Gastroenterology, in press
31. Yonemori, K., Sumi, M., et al., Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. Cancer, 104: 811-816, 2005
32. Miyayama, S., Matsui, O., et al. Extrahepatic blood supply to hepatocellular carcinoma: angiographic demonstration and transcatheter arterial chemoembolization. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 29: 39-48, 2006
33. Ontachi, Y., Matsui, O., et al. Kasabach-Merritt syndrome associated with giant liver hemangioma: the effect of combined therapy with danaparoid sodium and tranexamic acid. Haematologica, 90: Suppl: ECR29, 2005
34. Miyayama, S., Matsui, O., et al. Arterial blood supply to the posterior aspect of segment IV of the liver from the caudate branch: demonstration at CT after iodized oil injection. Radiology, 237(3):1110-1114, 2005

35. Shinmura, R., Matsui, O., et al. Cirrhotic nodules: association between MR imaging signal intensity and intranodular blood supply. *Radiology*, 237: 512-519, 2005.
36. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 3: S136-140, 2005
37. Liu, Y., Matsui, O., Collaterals through hepatic sinusoids after embolization of terminal portal venules: an in vivo study on mice. *Hepatol. Res.*, 31: 36-42, 2005
38. Kobayashi, S., Matsui, O., et al. MRI findings of primary biliary cirrhosis: correlation with Scheuer histologic staging. *Abdominal Imaging*, 30: 71-76, 2005.
39. Yoneyama, H., Matsushima, K., et al., Plasmacytoid DCs help lymph node DCs to induce anti-HSV CTLs. *J Exp Med.*, 202:425-35, 2005
40. Screatton, NJ., Johkoh, T., et al., Serial high-resolution CT in non-specific interstitial pneumonia: prognostic value of the initial pattern. *Clinical. Radiology*, 60(1) : 96-104, 2005
41. Sumikawa, H., Johkoh, T., et al., Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients. *Monaldi. Arch. Chest. Dis.*, 63(1) : 59-64, 2005.
42. Ito, I., Johkoh, T., et al., Pulmonary Manifestations of Primary Sjogren's Syndrome: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 171(6) : 632-638, 2005
43. Silva, CI., Johkoh, T., et al., Churg-Strauss Syndrome High Resolution CT and Pathologic Findings. *J. Thorac. Imaging*, 20(2) : 74-80, 2005
44. Tateishi, U., Johkoh, T., et al., Mucin-Producing Adenocarcinoma of the Lung: Thin-Section Computed Tomography Findings in 48 Patients and Their Effect on Prognosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 29(3) : 361-368, 2005
45. Ueguchi, T., Johkoh, T., et al., Full-size Digital Storage Phosphor Chest Radiography : Effect of 4K versus 2K Matrix Size on Observer Performance in Detection of Subtle Interstitial Abnormalities. *Radiat. Med.*, 23(3) : 170-174, 2005
46. Murai, S., Johkoh, T., et al., Aortic compliance in patients with aortic regurgitation: evaluation with magnetic resonance imaging. *Radiat. Med.*, 23(4) : 236-41, 2005
47. Ueguchi, T., Johkoh, T., et al., Voxel dimensions required for micromorphologic evaluation of ground-glass opacity on lung high-resolution CT. *Radiat. Med.*, 23(4) : 261-70, 2005
48. Nishimoto, N., Johkoh, T., et al., Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric castleman disease. *Blood*, 106(8) : 2627-2632, 2005
49. Natsag, J., Johkoh, T., et al., Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma with increased accumulation of fluorine 18-fluorodeoxyglucose on positron emission tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 29(5) : 640-643, 2005
50. Tsubamoto, M., Johkoh, T., et al., Pathologic Subgroups of Nonspecific Interstitial Pneumonia: Differential Diagnosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias with High-Resolution CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 29(6) : 793-800, 2005
51. Yamaguchi, M., Johkoh, T., et al., Psychophysical analysis of monitor display functions affecting observer diagnostic performance of CT image on liquid crystal display monitors. *Eur. Radiol.* 15(12) : 2487-2496, 2005
52. Sumikawa, H., Johkoh, T., et al., Image quality of high-resolution CT with 16-channel multidetector-row CT : Comparison between helical scan and

- conventional step-shoot scan. Radiat. Med., 23(8) : 539-544, 2005
53. Ichikado, K., Johkoh, T., et al., Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with Thin-section CT : Validation in 44 cases. Radiology, 238(1) : 321-329, 2006
 54. Tanaka, C., Johkoh, T., et al., Effect of CT acquisition parameters in the detection of subtle hypoattenuation in acute cerebral infarction: a phantom study. Am. J. Roentgenol., 27(1) : 40-45, 2006
 55. Althoff, Souza, C., Johkoh, T., et al., Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. Am. J. Roentgenol., 186(2) : 368-373, 2006
 56. Ogata, Y., Johkoh, T., et al., Novel display technique for reference images for visibility of temporal change on radiographs -Color digital summation radiography-. Radiat. Med., 24(1) : 28-34, 2006
 57. Tsukagoshi, S., Johkoh, T., et al., Simulator-assisted setting of scan protocols for X-ray CT : development and clinical usefulness of the Scan Plan Simulator. Jpn. J. Radiol. Technol., 62(1) : 95-104, 2006
 58. Yamaguchi, M., Johkoh, T., et al., Psychophysical analysis of monitor display functions affecting observer diagnostic performance of CT image on liquid crystal display monitors. European. Radiology, in press.
 59. Althoff, Souza, C., Johkoh, T., et al., Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. Am. J. Roentgenol., in press.
 60. Gunji, Y., Miyazaki, S., Shimada, H., Matsubara, H., Nabeya, Y., Kouda, K., Makino, H., Ochiai, T., et al., Generation of antitumor immunity against large colon tumors by repeated runs of electrochemotherapy. Hepatogastroenterology, 52 : 770-774, 2005
 61. Shimada, H., Ochiai, T., Nabeya, Y., et al., Serological identification of tumor antigens of esophageal squamous cell carcinoma. Int. J. Oncol., 26 : 77-86, 2005
 62. Matsushita, K., Shimada, H., Hayashi, H., Matsubara, H., Ochiai, T., et al., Strong HLA-DR antigen expression on cancer cells relates to better prognosis of colorectal cancer patients: Possible involvement of c-myc suppression by interferon-gamma in situ. Cancer Sci. 97 : 57-63, 2006
 63. Kuboshima, M., Shimada, H., Ochiai, T., et al., Identification of a novel SEREX antigen, SLC2A1/GLUT1, in esophageal squamous cell carcinoma. Int. J. Oncol. 28 : 463-468, 2006
 64. Miyamoto, T., Shimada, H., Ochiai, T., et al., Prolonged skin allograft survival by IL-10 gene-introduced CD4 T cell administration. Int. Immunol., 17 : 759-768, 2005
 65. Yu, L., Shimada, H., Ochiai, T., et al., Increased infectivity of adenovirus type 5 bearing type 11 or type 35 fibers to human esophageal and oral carcinoma cells. Oncol. Rep., 14 : 831-835, 2005
 66. Heike, Y., et al., Identification of Serum Protein Related to Adverse Effects Induced by Docetaxel Infusion from Protein Expression Profiles of Serum Using SELDI ProteinChip System. AntiCancer Res., 25 : 1197-1204, 2005
 67. Harada, Y., Heike, Y., et al., Expansion of a-Galactosylceramide-Stimulated Va24+ NKT Cells Cultured in the Absence of Animal Materials. Journal of Immunotherapy, 28 : 314-321, 2005
 68. Hosokawa, Heike, Y., et al., Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induced by SART-1 Gene Transduction. AntiCancer Res., 25 : 1983-1990, 2005
 69. Ohama, Y., Heike, Y., et al., Gene transfection into HeLa cells by vesicles

- containing cationic peptide lipid, Biosci. Biotechnol. Biochem., 69 : 1453-1458, 2005
70. Ikarashi, Y., Heike, Y., et al., Phenotypical and functional alterations during the expansion phase of invariant Valpha14 natural killer T (Valpha14i NKT) cells in mice primed with alpha-galactosylceramide. Immunology, 116 : 30-37, 2005
71. Ikarashi, Y., Heike, Y., et al., Cytokine production and migration of in vitro-expanded NK1.1(-) invariant Valpha14 natural killer T (Valpha14i NKT) cells using alpha-galactosylceramide and IL-2. Immunol Lett., 101 : 160-167, 2005
72. Morita, Y., Heike, Y., et al., Evaluation of cytomegalovirus-specific cytotoxic T-lymphocytes in patients with the HLA-A(*)02 or HLA-A(*)24 phenotype undergoing hematopoietic stem cell transplantation, Bone Marrow Transplant, 36 : 803-811, 2005
73. Ohnishi, M., Heike, Y., et al., Evaluation of cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution in patients after various allogeneic haematopoietic stem cell transplantation using interferon-enzyme-linked immunospot and human leucocyte antigen tetramer assays with an immunodominant T-cell epitope, British J. Hematol., in press, 2006
74. Imataki, O., Heike, Y., et al., Efficient ex vivo expansion of V.24⁺ NKT cells derived from G-CSF-mobilized blood cells, Journal of Immunotherapy, in press, 2006
75. Morita, Y., Heike, Y., et al., Monitoring of WT1-Specific Cytotoxic T Lymphocyte after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. International Journal of Cancer, in press, 2006
76. Wang, J., Murata, S., Kumazaki, T., Dynamic changes of the liver microcirculation after embolization of the hepatic artery with degradable starch microspheres: in vivo study with fluorescent microscopy. World J Gastroenterol, 2006 (in press)
77. Murata, S., Tajima, H., Fukunaga, T., et al., Management of the pancreaticoduodenal artery aneurysms: Results of superselective transcatheter embolization. AJR Am J Roentgenol, 2006 (in press)
78. Murata, S., Tajima, H., Abe, Y., et al., Successful embolization of the left gastric artery aneurysm obtained in preoperative diagnosis. Hepatogastroenterology, 2006 (in press)
79. Murata, S., Tajima, H., Abe, Y., et al., Innovative therapeutic development of isolated liver perfusion: Applicability to the treatment of hepatic malignancy. J Nippon Med Sch, 73 (1):48-50, 2006
80. Tajima, H., Murata, S., Kumazaki, T., et al., Pulmonary artery perforation repair during thrombectomy using microcoil embolization. Cardiovasc Intervent Radiol., 29(1):155-156, 2006
81. Satake, M., Tateishi, U., Kobayashi, T., Murata, S., Kumazaki, T., Percutaneous transhepatic portal vein embolization: effectiveness of absolute ethanol infusion with balloon catheter in a pig model. Acta Radiol., 46 (4):344-52, 2005
82. Murata, S., Tajima, H., Kusakai, G., et al., Reduction of drug leakage by negative-balance isolated pelvic perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. J Cancer Res Clin Oncol., 131:575-580, 2005
83. Murata, S., Tajima, H., Abe, Y., et al., Transcatheter management for multiple liver tumors after hepatic artery obstruction following reservoir placement. Hepatogastroenterology, 52 (63):852-6, 2005
84. Mohamad, RA., Murata, S., Kumazaki, T., Assessment of the regularity of hepatic arterio-portal anastomosis exploiting in vivo microscopy.

- Radiat Med., 23 (2):85-8, 2005
85. Tajima, H., Murata, S., Kumazaki, T., et al., Recent advances in interventional radiology for acute massive pulmonary thromboembolism. J Nippon Med Sch, 72 (2):74-84, 2005
86. Murata, S., Tajima, H., Abe, Y., et al., Embolization under temporary hepatic venous occlusion for hepatocellular carcinoma with great arterio-hepatic vein shunts. AJR Am J Roentgenol, 184 (2):415-7, 2005
87. Nishio, M., Nakagawa, K., et al., Phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 48, 115-119, 2005
88. Inamura, K., Nakagawa, K., et al., Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: Histologic and immunohistochemical characteristics compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. Am. J. Surg. Pathol., 29: 660-665, 2005
89. Nishio, M., Nakagawa, K., et al., Gefitinib treatment affects androgen levels in non-small-cell lung cancer patients. British Journal of Cancer 92, 1877-1880, 2005.
90. Satoh Y., Nakagawa K., et al., Classification of parietal pleural invasion at adhesion sites with surgical specimens and lung cancer and implications for prognosis. Virchows Arch., 447: 984-989, 2005
91. Asamura, H., Nakagawa, K., et al., Neuroendocrine Neoplasms of the Lung: A Prognostic Spectrum. J. C. O., 24: 70-75, 2006
92. Inamura, K., Nakagawa, K., et al., Loss of Chromosome 13q is Associated with Malignant Potential in Pulmonary Carcinoids. Cancer Genomics & Proteomics 3: 39-46, 2006
93. Ishikura, S., Kubota, K., et al., A phase II study of hyperfractionated (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys., 61: 1117-1122, 2005
94. Kubota, K., et al., Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited-stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903. Clin Cancer Res., 11: 5534-5538, 2005
95. Ikeda, S., Kubota, K., et al., Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor. Molecular Genetics and Metabolism, 86: 314-319, 2005
96. Niho, S., Kubota, K., et al., First-line single agent treatment with Gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. J Clin Oncol., 24(1): 64-69, 2006
97. Saeki, M., Kubota, K., et al., Haplotype structures of the UGT1A gene complex in a Japanese population. The Pharmacogenomics Journal, 6: 63-75, 2006
98. Iinuma, G., Kobayashi, T., et al., Vascular Virtual Endoluminal Visualization of Invasive Colorectal Cancer on MDCT Colonography. Am. J. Roentgenol., 184: 1194 - 1198, 2005
99. 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. Am. J. Roentgenol., 184: 531 - 538, 2005
100. Iinuma, G., Kobayashi, T., et al., Recent Advances in Radiology for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. The Diversity of Gastric Carcinoma, M. Kaminishi et al. (Eds), Tokyo, Springer-Verlag (Tokyo), pp221-232, 2005
101. Kobayashi, T., Tsuchida, T., et al., A flexible endoscopic surgical system: first report on a conceptual design of the system validated by experiments. Jpn J. Clin. Oncol., 35: 667-671, 2005
102. Nishiyama, N., Kataoka, K., et al., Photochemical enhancement of transgene

- expression by polymeric micelles incorporating plasmid DNA and dendrimer-based photosensitizer. *J. Drug Target*, in press
103. Kanayama, N., Kataoka, K., et al., PEG-based biocompatible block cationomer with high-buffering capacity for the construction of polyplex micelles showing efficient gene transfer toward primary cells. *ChemMedChem*, in press
104. Ideta, R., Kataoka, K., et al., Nanotechnology-based photodynamic therapy for neovascular disease using a supramolecular nanocarrier loaded with a dendritic photosensitizer. *Nano Lett.*, 5: 2426-2431, 2005
105. Miyata, K., Kataoka, K., et al., Freeze-dried formulations for in vivo gene delivery of PEGylated polyplex micelles with disulfide crosslinked cores to the liver. *J. Control. Release*, 109: 15-23, 2005. Nishiyama, N., Kataoka, K., et al., Light-induced gene transfer from packaged DNA enveloped in a dendrimeric photosensitizer. *Nat. Mater.*, 4: 934-941, 2005
106. Oishi, M., Kataoka, K., et al., Supramolecular assemblies for the cytoplasmic delivery of antisense oligodeoxynucleotide: polyion complex (PIC) micelles based on poly(ethylene glycol)-SS-oligodeoxynucleotide conjugate. *Biomacromolecules*, 6: 2449-2454, 2005
107. Yuan, X., Kataoka, K., et al., Characterization of stable lysozyme-entrapped polyion complex (PIC) micelles with crosslinked core by glutaraldehyde. *Polymer*, 46: 7749-7758, 2005
108. Bae, Y., Kataoka, K., et al., Multifunctional polymeric micelles with folate-mediated cancer cell targeting and pH-triggered drug releasing properties for active intracellular drug delivery. *Molecular BioSystems*, 1: 242-250, 2005
109. Fukushima, S., Kataoka, K., et al., PEGylated polyplex micelles from triblock cationomers with spatially ordered layering of condensed pDNA and buffering units for enhanced intracellular gene delivery. *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 2810-2811, 2005
110. Hamaguchi, T., Kataoka, K., et al., NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumor activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Br. J. Cancer*, 92: 1240-1246, 2005
111. Oishi, M., Kataoka, K., et al., Smart polyion complex micelles for targeted intracellular delivery of PEGylated antisense oligonucleotides containing acid-labile linkages. *ChemBioChem*, 6: 718-725, 2005
112. Yuan, X., Kataoka, K., et al., Stabilization of lysozyme-incorporated polyion complex micelles by the ω -end derivatization of poly(ethylene glycol)-poly(α , β -aspartic acid) block copolymers with hydrophobic groups. *Langmuir*, 21: 2668-2674, 2005
113. Takae, S., Kataoka, K., et al., Ligand density effect on biorecognition by PEGylated gold nanoparticles: regulated interaction of RCA120 lectin with lactose installed to the distal end of tethered PEG strands on gold surface. *Biomacromolecules*, 6: 818-824, 2005
114. Oishi, M., Kataoka, K., et al., Lactosylated poly(ethylene glycol)-siRNA conjugate through acid-labile β -thiopropionate linkage to construct pH-sensitive polyion complex micelles achieving enhanced gene silencing in hepatoma cells. *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 1624-1625, 2005
115. Bae, Y., Kataoka, K., et al., Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-triggered drug release property: Tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy. *Bioconjug. Chem.*, 16: 122-130, 2005
116. Jang, W.-D., Kataoka, K., et al., Supramolecular nanocarrier of anionic dendrimer porphyrins with cationic block copolymers modified with poly(ethylene

- glycol) to enhance intracellular photodynamic efficacy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 44: 419-423, 2005
117. Cabral, H., Kataoka, K., et al., Preparation and biological properties of dichloro(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II) (DACHPt)-loaded polymeric micelles. *J. Control. Release*, 101: 223-232, 2005
118. Neumann H.P.H., Shuin, T., et al., New genetic causes of pheochromocytoma: current concepts and the clinical relevance. *Keio J Med.*, 54(1):15-21, 2005
119. Tsuchiya, MI, Shuin, T., et al., Renal cell carcinoma- and pheochromocytoma-specific altered gene expression profiles in VHL mutant clones. *Oncol Rep.*, 13(6):1033-41, 2005
120. Fukata, S., Shuin, T. et al., Levels of angiogenesis and expression of angiogenesis-related genes are prognostic for organ-specific metastasis of renal cell carcinoma. *Cancer.*, 103(5):931-42, 2005
121. Kato, M., Shuin, T., et al., Hemangioblastomatosis of the central nervous system without von Hippel-Lindau disease: a case report. *J Neurooncol.*, 72(3):267-70, 2005.
122. Togashi, A., Shuin, T., et al., Hypoxia-inducible protein 2 (HIG2), a novel diagnostic marker for renal cell carcinoma and potential target for molecular therapy. *Cancer Res.*, 65(11):4817-26, 2005
123. Okuda, H., Shuin, T., et al., Epigenetic inactivation of the candidate tumor suppressor gene HOXB13 in human renal cell carcinoma. *Oncogene.*, 2005 Nov 7; (電子出版のみ先行, (e-publication ahead))
124. Kuroda, N., Shuin, T., et al., Frequent expression of neuroendocrine markers in mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *Histol Histopathol.*, 21(1):7-10, 2006
125. Yamazaki, Y., Shuin, T., et al., Clinical studies in patients with pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease. *British J. Cancer.*, (投稿中)
126. Shuin, T., et al., Von Hippel-Lindau Disease: Molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *JJCO.*, (投稿中)
127. Satake, M.; Tateishi, U.; Kobayashi, T.; Murata, S.; Kumazaki, T. Percutaneous Transhepatic Portal Vein Embolization: Effectiveness of Absolute Ethanol Infusion with Balloon Catheter in a Pig Model. *Acta Radiologica*, 46(4):344-352, 2005
128. Sugiura, S., Oda, T., Izumida, Y., Aoyagi, Y., Satake, M., Ochiai, A., Ohkohchi, N., and Nakajima, M. Size control of calcium alginate beads containing living cells using micro-nozzle array. *Biomaterials*, 26: 3327-3331, 2005
129. Tateishi, U., Hasegawa, T., Onaya, H., Satake, M., Arai, Y., Moriyama, N.: Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcoma: MR Appearance and Pathologic Correlation. *AJR*, 184: 1749-1753, 2005
130. Tateishi, U., Uno, H., Yonemori, K., Satake, M., Takeuchi, M., Arai, Y.: Prediction of Lung Adenocarcinoma Without Vessel Invasion: A CT Scan Volumetric Analysis. *Chest*, 128(5):3276-3283, 2005
131. Tateishi, U., Hasegawa, T., Yamamoto, S., Yamaguchi, U., Yokoyama, R., Kawamoto, H., Satake, M., Arai, Y.: Incidence of Multiple Primary Malignancies in a Cohort of Adult Patients with Soft Tissue Sarcoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 35(8):444-452, 2005
132. Tateishi, U., Muller, Nestor L., Johkoh, T., Maeshima, A., Asamura, H., Satake, M., Kusumoto, M., Arai, Y.: Mucin-Producing Adenocarcinoma of the Lung: Thin-Section Computed Tomography Findings in 48 Patients and Their Effect on Prognosis. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 29(3):361-368,

2005

133. Sasaki, K., Harashima, H., et al., Construction of multifunctional envelope-type nano device by a SUV*-fusion method. *Int. J. Pharm*, 296: 142-150 (2005)
134. Yamada, Y., Harashima, H., et al., Kinetic analysis of protein production after DNA transfection. *Int. J. Pharm*, 299: 34-40 (2005)
135. Futaki, S., Harashima, H., et al., Unique features of a pH-sensitive fusogenic peptide improving transfection efficiency of cationic liposomes. *J. Gen. Med.*, 7: 1450-1458 (2005)
136. Moriguchi, R., Harashima, H., et al., A multifunctional envelope-type nano device for novel gene delivery of siRNA plasmids. *Int. J. Pharm*, 301: 277-285 (2005)
137. Yamada, Y., Harashima, H., et al., Mitochondrial delivery of mastoparan with transferrin liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide for selective cancer therapy. *Int. J. Pharm*, 303: 1-7 (2005)
138. Choi, H., S., Harashima, H., et al., Sunflower-Shaped Cyclodextrin-Conjugated Poly (ϵ -lysine) Polyplex as a Controlled Intracellular Trafficking Device. *ChemBioChem*, 6:1986-1990 (2005)
139. Ji, B., Harashima, H., et al., Pharmacokinetics And Brain Uptake Of Lactoferrin In Rats. *Life Sciences* (in press)
140. Mudhakar, D., Harashima, H., et al., Biodistribution of octaarginine modified liposomes in mice. *Drug metabolism and Pharmacokinetics*, 20:275-281 (2005)
141. Y. Yamada, H. Harashima, et al. Development of an efficient method for packaging oligodeoxynucleotides in a condensed nano particle with a lipid-envelope structure. *Biol. Pharm. Bull.* 28:1939-1942 (2005)
142. Akita, H., Harashim, H., et al., Evaluation of the nuclear delivery and intra-nuclear transcription of the plasmid DNA condensed with m (μ) and NLS- m by cytoplasmic and nuclear microinjection: comparative study with poly L-lysine. *J. Gen. Med.*, (in press)
143. Hama, S., Harashima, H., et al., Quantitative comparison of the intracellular trafficking and nuclear expression between the Ad and non-viral vector. *Molecular Therapy*, (in press)
144. Moriguchi, R., Harashima, H., et al., Non-linear pharmacodynamics in non-viral gene delivery system: Synergistic relationship between dose and nuclear transcription efficiency. *J. Cont. Re.l.*, 110: 605-609 (2006)
145. Yamashita, H., Harashima, H., et al., Cyclodextrin Inclusion of Linear Polyethylenimine Reduces the Cytotoxicity: Potential of the Inclusion Complex as a Gene Carrier. *ChemBioChem*, (in press)
146. Khalil, I., A., Harashima, H., et al., High density of octaarginine stimulates macropinocytosis leading to an efficient intracellular trafficking for gene expression. *J. Biol. Chem*, (in press)
147. Nakamura, Y., Harashima, H., et al., Significant and prolonged antisense effect of multifunctional envelope-type nano device encapsulating antisense oligodeoxynucleotide. *J. Pharm. Pharmacol*, (in press)
148. Perera, M., Narita, Y., et al., Treatment of Human Tumor Xenografts with Monoclonal Antibody 806 in Combination with a Prototypical Epidermal Growth Factor Receptor-Specific Antibody Generates Enhanced Antitumor Activity. *Clin. Cancer Res.*, 11: 6390-6399, 2005
149. Ino, F., Hagihara, K., et al, Performance evaluation of nonrigid image registration algorithm on three off-the-shelf supercomputers, *Proc. Computer Assisted Radiology and Surgery*, 19th Int. Congress and Exhibition, 1276, Berlin, Germany, June 2005

150. Ino, F., Hagihara, K., et al, A parallel implementation of 2-D/3-D image registration for computer-assisted surgery, Proc. 11th Int. Conf. on Parallel and Distributed Systems, vol.II Workshops, 316-320, Fukuoka, Japan, July 2005
151. Muraki, K., Hagihara, K., et al, Grid resource monitoring and selection for rapid turnaround applications, Proc. 17th IASTED Int. Conf. on Parallel and Distributed Computing and Systems, 13-18, Phoenix, AZ, USA, Nov. 2005
152. Ino, F., Hagihara, K., et al, Performance study of nonrigid image registration algorithm for investigating lung disease on clusters, Proc. 6th Int. Conf. on Parallel and Distributed Computing, Applications and Technologies, 820-825, Dalian, China, Dec. 2005
153. Fukui, T., Yokoi, K., et al., Transcriptional silencing of secreted frizzled related protein 1 (SFRP1) by promoter hypermethylation in non-small-cell lung cancer. *Oncogene*, 24 : 6323-6327, 2005
154. Kondo, M., Yokoi, K., et al., Mutations of epidermal growth factor receptor of non-small cell lung cancer were associated with sensitivity to gefitinib in recurrence after surgery. *Lung Cancer*, 50 : 385-391, 2005
155. Matsuguma, H., Yokoi, K., et al., Risk of pleural recurrence after needle biopsy in patients with resected early stage lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 80 : 2026-2031, 2005
156. Sakamoto, T., Murakami, A., et al., Analytical method for estimation of kinetics of oligonucleotide/RNA hybridization using fluorescence depolarization spectroscopy. *Analytical Biochemistry*, 340: 369-372, 2005
157. Kitagawa, T., Murakami, A., et al., Facilitated disassembly of polyplexes composed of self-assembling amphiphilic polycations enhances the gene transfer efficiency. *Chemistry Letters*, 34: 1478-1479, 2005
158. Sakamoto, T., Murakami, A., et al., Luminescence anisotropy-based detection of nucleic acids and proteins using long-lifetime Ru(II) complex as a luminescent label. *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 49: 203-204, 2005
159. Higuchi, M., Murakami, A., et al., Synthesis and properties of photo-reactive antisense oligonucleotides containing 2' -O-psoralen- conjugated adenosine. *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 49: 331-332, 2005
160. Hashimoto, T., Murakami, A., et al., The destabilization of polyplexes facilitates intranuclear transcription efficiency. *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 49: 365-366, 2005
161. Sakamoto, T., Mahara, A., Yamagata, T., Iwase, R., Yamaoka, T., Murakami, A., Evaluation of dynamic features of Escherichia coli 16S ribosomal RNA in homogeneous physiological solution. *Biophysical Journal*, 89: 4122-4128, 2005
162. Kitagawa, T., Murakami, A., et al., Three-dimensional cell seeding and growth in radial-flow perfusion bioreactor for in vitro tissue reconstruction. *Biotechnology and Bioengineering*, 2006, in press
163. Munaka, T., Murakami, A., et al., Real-time monitoring of antibody excretion from hybridomas on a microchip by time-resolved luminescence anisotropy analysis. *Analytical Biochemistry*, 2006, in press
164. Sugiura, S., Oda, T., Izumida, Y., Aoyagi, Y., Satake, M., Ochiai, A., Ohkohchi, N., and Nakajima, M., Size control of calcium alginate beads containing living cells using micro-nozzle array. *Biomaterials*, 26: 3327-3331, 2005
165. Kanomata, N., Nakahara, R., Oda, T., Aoyagi, Y., Ishii, G., Yokose, T., Hasebe, T., Nagai, K., Yokozaki, H., and Ochiai, A., Expression and localization of mRNAs for matrix

- metalloproteinases and their inhibitors in mixed bronchioloalveolar carcinomas with invasive components. *Mod Pathol*, 2005.
166. Miyagishi, M., and Taira, K., siRNA becomes smart and intelligent. *Nature Biotech*, 23 : 946-947 , 2005
 167. Saitoh, T., Miyagishi, M. et al., Nakanishi, M., Fujita, T., Akira, S., Yamamoto, N., Yamaoka, S. A20 is a negative regulator of IFN regulatory factor 3 signaling. *Journal of Immunology*, 174, 1507-1512 , 2005
 168. Sano, M., Miyagishi, M., et al., Novel methods for expressing RNAi in human cells. *Methods Enzymol.*, 392 : 97-112 , 2005
 169. Miyagishi, M., and Taira, K. Design of intracellularly active ribozymes and siRNAs. In "Non-viral Gene Therapy: Gene Design and Delivery" Taira, K., Kataoka, K., Niidome, T. (Eds.), Springer-Verlag Tokyo, 363-397 , 2005
 170. Futami, T., Miyagishi, M., et al., Identification of a network involved in thapsigargin-induced apoptosis using a library of siRNA-expression vectors. *J. Biol. Chem.*, 280 : 826-831 , 2005
 171. Matsumoto, S., Miyagishi, M., et al., Analysis of double-stranded RNA-induced apoptosis pathways using interferon-response noninducible small interfering RNA expression vector library. *J. Biol. Chem.*, 280 : 25687-25696 , 2005
 172. 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
 173. Ito, M., Miyagishi, M., et al., Genome-wide application of RNAi to the discovery of potential drug targets. *FEBS Lett.*, 579 : 5988-5995 , 2005
 174. Park, S., Nishio, K., et al., Gene expression profiling of ATP binding cassette (ABC) transporters as a predictor of the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, (in press)
 175. Sekine, I., Nishio, K., et al., A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with lung cancer. *Int. Thoracic. Oncol.*, (in press)
 176. Sakai, K., Nishio, K., et al., Dimerization and the signal transduction pathway of a small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor. *FASEB J.*, (Epub ahead of print)
 177. Arao, T., Nishio, K., et al., ZD6474 inhibits tumor growth and intraperitoneal dissemination in a highly metastatic orthotopic gastric cancer model. *Int. J. Cancer*, 118:483-489, 2006
 178. Ando, K., Nishio, K., et al., Enhancement of sensitivity to tumor necrosis factor α in non-small cell lung cancer cells with acquired resistance to gefitinib. *Clin. Cancer Res.*, 11:8872-8879, 2005
 179. Nishio, K., et al., Translational studies for target-based drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 7:s90-s93, 2005
 180. Kimura, H., Nishio, K., et al., Plasma MIP-1 β levels and skin toxicity in Japanese non-small cell lung cancer patients treated with the EGFR-targeted tyrosine kinase inhibitor, gefitinib. *Lung Cancer*, 50:393-399, 2005
 181. Korfee, S., Nishio, K., et al., The role of DNA-microarray in translational cancer research. *Curr. Pharmacogenomics*, 3:201-216, 2005
 182. Shimura, M., Nishio, K., et al., Element array by scanning X-ray fluorescence microscopy after cis-diamminedichloro-platinum(II) treatment. *Cancer Res.*, 65:4998-5002, 2005
 183. Yanagihara, K., Nishio, K., et al., Development and biological analysis of peritoneal metastasis mouse models for human scirrhous stomach cancer. *Cancer Sci.*,

- 96:323-332, 2005
184. Nishio, M., Nishio, K., et al., Gefitinib treatment affects androgen levels in non-small-cell lung cancer patients. *Br. J. Cancer*, 92:1877-1880, 2005
185. Koizumi, F., Nishio, K., et al., Establishment of a human non-small cell lung cancer cell line resistant to gefitinib. *Int. J. Cancer*, 116:36-44, 2005
186. 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.*, 23:1061-1069, 2005
187. Suzuki R, Maruyama, K., et al., Liposome as drug carrier in nanomedicine. *Bioindustry*, 22: 9-16, 2005
188. Zeng, Y., Kakehi, Y., et al., Inhibition of prostate carcinogenesis in probasin/SV40T antigen transgenic rats by raloxifene, an antiestrogen with anti-androgen action, but not nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Carcinogenesis*, 26(6): 1109-1116, 2005
189. Uetsuki, H., Kakehi, Y., et al., Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *J Urol*, 174(2): 514-518, 2005
190. Yokomizo, A., Kakehi, Y., et al., Randomized controlled trial to evaluate radiotherapy +/- endocrine therapy versus endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. *Jpn J Clin Oncol*, 35(1): 34-36, 2005
191. Suzuki, T., Sawaki, A., et al., Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med.*, 119(3):217-24, 2006
192. Ashida, R., Sawaki, A., et al., Indocyanine Green is an Ideal Dye for Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Tattooing of Pancreatic Tumors. *Endoscopy*, 38(2):190-2, 2006
193. Sawaki, A., et al., Long-term follow up of patients with small gastrointestinal stromal tumors in the stomach using endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Digestive Endoscopy*, 18:40-4, 2006
194. Yamao, K., Sawaki, A., et al., Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *J Gastroenterol*, 40(11):1013-23.
195. Imaoka, H., Sawaki, A., et al., Pancreatic endocrine neoplasm can mimic serous cystadenoma. *Int J Gastrointest Cancer*, 2005;35(3):217-20.
196. Takahashi, K., Sawaki, A., et al., Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.*, Jan;61(1):76-9, 2005
197. Watanabe, S., et al., Problems in Diagnosis and Surgical Management of Clinical N1 Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*, 79:1682-1685, 2005.
198. Watanabe, S., et al., The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 4:106-109, 2005
199. Takano, H., Lymphadenopathy in the mesenteric pedicle of the free jejunal flap: reactive lymphadenopathy, not metastatic. *J Comput Assist Tomogr*, 30(1):65-7, 2006
200. Wu, F., Sugiyama, H., et al., Th1-biased humoral immune responses against Wilms tumor gene WT1 product in the patients with hematopoietic malignancies. *Leukemia*, 19: 268-274, 2005
201. Kanato, K., Sugiyama, H., et al., The Wilms' tumor gene WT1 is a common marker of progenitor cells in fetal liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 326: 836-43, 2005.

202. Sasai, M., T. Seya., et al., NF- κ 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
203. Nakao, T., T. Seya., et al., Surface-expressed Toll-like receptor 6 participates in the recognition of diacylated-lipopeptide and peptidoglycan in human cells. *J Immunol*, 174: 1566-1573, 2005
204. Uehori, J., T. Seya., et al., Dendritic cell maturation Induced by Muramyl Dipeptide (MDP) Derivatives: Monoacylated MDP confers TLR2/TLR4 activation. *J Immunol*, 174: 7096-7103, 2005
205. Kubo, T., Sano, T., Fukagawa, T., Katai, H., Sasako, M., Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8:39-41, 2005
206. Sano, T., An international forum for discussion of gastric cancer is needed, particularly now. *Gastric Cancer*, 8:133-134, 2005
207. Kodera, Y., Sasako, M., Yamamoto, S., Sano, T., Nashimoto, A., Kurita, A., Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg*, 92:1103-1109, 2005
208. Katai, H., Sano, T., Early gastric cancer: concepts, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol*, 10: 375-383, 2005
209. Etoh, T., Katai, H., Fukagawa, T., Sano, T., Oda, I., Gotoda, T., Yoshimura, K., Sasako, M., Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc*, 62:868-871, 2005
210. Hamaguchi, T., Matsumura, Y., et al., NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *British Journal of Cancer*, 92:1240-1246, 2005
211. Uchino, H., Matsumura, Y., et al., Cisplatin-Incorporating Polymeric Micelles (NC-6004) Can Reduce Nephrotoxicity and Neurotoxicity of Cisplatin in Rats. *British Journal of Cancer*, 93: 678-687, 2005

