

ゲノム疾患治療研究部門 腫瘍外科研究分野研究概況

教	授	峠	哲	哉
講	師	山	佳	之 ^{*1}
講	師	吉	和	弘
講	師	大	昭	彦
助	手	宮	栄	治
助	手	檜		淳
助	手	大	耕	司 ^{*1}
助	手	清	水	彦 ^{*1} (平成15年5月～9月)
医	員	南	一	仁 ^{*1}
医	員	田	和	照 ^{*1}
医	員	川	義	治 ^{*1}
医	員	上	秀	晃 ^{*1} (平成15年4月～8月)
医	員	鈴	木	久 ^{*1}
医	員	水	入	純 ^{*1}
医員(研修医)		大	西	平 ^{*1} (平成15年4月～)
医員(研修医)		笹	田	伸 介 ^{*1} (平成15年4月～)
医員(研修医)		三	浦	奈 央 子 ^{*1} (平成15年4月～)
医員(研修医)		見	前	隆 洋 ^{*1} (平成15年4月～)
大学院学生		内	田	陽 子
大学院学生		藤	井	大 輔
大学院学生		右	近	圭
大学院学生		恵	美	学
大学院学生		大	下	純 子
大学院学生		浜	井	洋 一
大学院学生		沖	田	理 貴
大学院学生		埜	本	純 哉
大学院学生		弘	中	克 治
大学院学生		松	浦	一 生
大学院学生		山	口	智 仁
大学院学生		和	田	幸 之
大学院学生		鈴	木	崇 久 (平成15年10月～)
大学院学生		水	入	寛 純 (平成15年10月～)

^{*1} 広島大学医学部附属病院外科(原医研) (平成16年3月31日現在)

当部門の研究目標はがんの総合的な治療に関する基礎的ならびに臨床的研究にしばられ、成果をあげている。現在の主要な研究テーマは次の如くである。

- (1) 胃癌の外科的治療に関する研究
- (2) 食道癌の外科的治療に関する研究
- (3) 乳癌の早期発見と外科的治療に関する研究
- (4) 大腸癌の外科的治療に関する研究
- (5) 肝がんの治療の開発に関する研究
- (6) 肺癌の治療の開発に関する研究
- (7) 癌の免疫療法に関する研究
- (8) 癌遺伝子および遺伝子治療に関する研究
- (9) 癌の化学療法とその効果増強に関する研究
- (10) 制癌剤感受性試験に関する研究
- (11) がん患者の Quality of Life に関する研究

以上のように、当部門における研究テーマは、がんの制圧をめざした基礎的ならびに臨床的研究であり、その動きは逐年的に報告されている原著ならびに学会の発表の中で明らかにされている。

人事面では、平成15年4月1日、小西和男君が神奈川県立がんセンターから帰局し、大学院へ入学した。平成15年4月1日、鈴木崇久君、水入寛純君が安佐市民病院から帰局し、平成15年10月からは大学院へ入学した。平成15年4月1日、田邊和照君、上野秀晃君は大学院を修了し、医員に加わった。

平成15年7月、峠 哲哉世話人の下で、第12回癌病態治療研究会が広島で開催され、多くの参加者を得、盛会裏に終わった。また、平成15年12月、兼ねてより交流のあった青島大学附属煙台病院の院長、副院長他3名が来広され、臨床研究などの情報交換を行った。

国際学会出張としては、ローマで開催された第5回国際胃癌学会において吉田和弘講師、田邊和照医員が、シカゴで開催された第39回米国臨床腫瘍学会において、吉田和弘講師が発表を行った。また、ワシントン DC で行われた第94回米国癌学会において右近 圭大学院生が発表を行った。このように、国内のみならず国際学会においても積極的に研究成果の発表を行っている。

本年度、学位取得者は、藤井大輔君、川淵義治君の2名である。内田陽子君、右近 圭君、恵美 学君、大下純子君、浜井洋一君が大学院生としてそれぞれの分野で研究を行い、新たに、小西和男君、沖田理貴君、埴本純哉君、弘中克治君、松浦一生君、山口 智仁君、和田幸之君が、平成15年10月から鈴木崇久、水入寛純君が大学院生に加わった。

診療面では、医学部との円滑な協力のもとに、広島大学病院の診療科外科（原医研）として、がんの診断・治療を中心に一般外科領域の診療を行った。平成15年1月より疾患別の新病棟が開設され、外科関連の8階東病棟、先進治療病棟を中心に、常時50人前後の在院患者の治療を行っている。

教育については、新カリキュラム4年生の外科学の系統講義に参加した。また、医学部5、6年生の臨床（病棟）実習に参加すると同時に、医学部の総合講義および歯学部の外科学講義も行った。

平成15年度（1～12月）に当科で治療した患者は、外来新患受診総数713名、入院加療を行ったもの548名、手術件数237件、入院治療中死亡15名、（剖検率47%）であった。その詳細は表1に示す通りである。

表 1 外来，入院患者数及び手術件数

疾患名	外来新患数	入院患者数	手術件数
消化器疾患			
食道癌	31	84	19
胃癌	74	149	68
結腸直腸癌	23	40	19
肝，胆道癌	11	22	6
膵癌	7	11	5
その他の癌	13	16	0
良性胃十二指腸	4	3	0
その他	6	41	5
小計	169	366	122
内分泌系			
乳癌	490	134	86
良性乳腺疾患		3	18
甲状腺癌	3	2	1
良性甲状腺疾患	1	0	0
小計	494	139	105
呼吸器疾患			
肺癌	36	28	9
良性疾患	0	4	1
小計	36	32	10
その他			
悪性	10	10	2
良性	5	1	9
小計	15	11	11
総計	714	548	248

1．研究課題：腹腔鏡下胃手術に関する基礎的，臨床的検討

参加研究者：平井敏弘，吉田和弘，檜原 淳，峠 哲哉

目的：方法：経過：腹腔鏡下手術は minimally invasive surgery として近年非常に注目されている手術法であるが，われわれは，胃粘膜下腫瘍，早期胃がんなどに応用すべく豚を用いた検討を行い，胃局所切除は可能であることを確認した．そこで先ず，胃粘膜下腫瘍に対して胃局所切除を行い，手技的な問題は解決された．現在，生物学的悪性度を指標にした新しい局所切除基準に基づいて胃癌に対する腹腔鏡下胃局所切除術を検討し，臨床成績を集積している．

2．研究課題：癌告知と QOL

参加研究者：平井敏弘，峠 哲哉

目的：告知の程度と患者の QOL の関連性の有無を確認することを目的とする．

方法：当科に入院した癌患者を対象として告知の程度を 4 段階に分類し患者の自己記載方式によるアンケート調査を行い，各群間での相関の有無を検討する．

経過：現在，胃癌患者の手術前後での各群間で QOL を比較し相関の有無を検討するため，症例を集積している．

3. 研究課題：手術侵襲と癌転移に関する研究

参加研究者：平井敏弘，檜原 淳，上野秀晃，和田幸之，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉

目的：方法：経過：手術を契機として癌が増大する現象は以前より知られており，われわれはこの現象に活性酸素が関与し，ラジカルスカベンジャーにより転移を抑制しうることをラットモデルで示してきた．今後，サイトカインなどの炎症性メディエータや好中球を介する転移促進のメカニズムをさらに解析し，これらを制御することにより，侵襲による転移を抑制する臨床応用可能な方法を探索する．

4. 研究課題：蛍光ビーズを用いたセンチネルリンパ節（SN）同定の研究

参加研究者：平井敏弘，檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：食道癌において sentinel node concept が成立するならば，リンパ節郭清の縮小や省略による縮小手術の可能性が開かれ，患者負担の軽減と術後合併症の減少が期待できる．胸腔内リンパ節は炭粉沈着による黒色化で通常の色素法での SN 同定は困難であり，RI 法は規制がありどこの施設でも施行可能なわけではない．蛍光ビーズを用いた本法は上記の問題を克服でき，動物実験で安全性が確認されたため，現在，臨床例で有用性を検討中である．

5. 研究課題：食道癌に対する集学的治療に関する研究

参加研究者：平井敏弘，檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：食道癌に対する集学的治療の有効性は未だ確立していない．また，集学的治療の施行時期についても，手術後が一般的であるが理論的根拠はない．われわれは，術後3ヵ月に，intensive chemo-radiotherapy を施行することにより，compliance の向上をはかり，予後の向上に寄与するのではないかと考え現在 pilot study を行っている．今後，TS-1+radiation, DOC+5FU などの intensive chemo-radiotherapy の study を行いたいと考えている．

6. 研究課題：消化器癌に対する遺伝子化学療法（Gene-chemotherapy）の検討

参加研究者：金 隆史，田邊和照，井上秀樹，峠 哲哉

目的：本研究の目的は，消化器がん（特に胃癌）に対するアポトーシス誘導遺伝子 bax の導入による抗癌剤の抗腫瘍効果の増強を検討する．すなわち，アポトーシス誘導関連遺伝子を標的とした遺伝子化学療法を研究開発することにある．方法：胃がん細胞株を用い，ヌードマウス皮下に移植，移植腫瘍に対して bax cDNA プラスミドを腫瘍内に局注し，抗癌剤との併用による抗腫瘍効果の増強を検討する．bax cDNA は linearize してリポフェクタミンに溶解する．抗癌剤として，CDDP および5-FU を用い，4 日毎に同時投与を行い，抗腫瘍効果は NCI プロトコルで判定する．bax の遺伝子発現は，RT-PCR 法および免疫組織染色法で行う．アポトーシスの判定は TUNEL 染色法で判定する．遺伝子化学療法の有効性とその臨床応用について検討する．

経過：bax cDNA プラスミドの腫瘍内局注と抗癌剤との併用により，in vivo での抗腫瘍効果の増強が認められ，アポトーシスの誘導が認められた．アポトーシス誘導関連遺伝子の導入は，抗腫瘍効果増強の新たな治療戦略となる可能性が示唆された．

7. 研究課題：胃癌に対する low dose FP 療法の抗腫瘍効果発現の機序

参加研究者：金 隆史，田邊和照，井上秀樹，峠 哲哉

目的：本研究の目的は，消化器癌で有効性が認められている low dose FP 療法の抗腫瘍効果発現の機序を解析する．すなわち，CDDP および5-FU の modulator あるいは effector としての作用機序を解析することにある．

方法：胃癌細胞株 MKN45 を用い，in vitro および in vivo において FP 療法の抗腫瘍効果の機序を解析する．in vitro

では、MTT assay を用いて 5-FU+CDDP の併用効果を検討する。5-FU および CDDP の濃度は患者での low dose FP 療法を行った際の最高血中濃度で処理することとし、アッセイは 5 日間とする。相加および相乗効果を検討する。CDDP 処理時の free CDDP の濃度を測定し、アポトーシスの誘導および関連遺伝子の活性化を検討する。in vivo では、ヌードマウス移植腫瘍に対して FP 療法を行い、CDDP 投与による葉酸量の変化および 5-FU の腫瘍内濃度、DPD 活性の変化について検討する。FP 療法の抗腫瘍効果の規定因子および機序を解明する。経過：5-FU および CDDP の血中濃度の処理において、in vitro で相乗効果が認められた。また、5-FU+CDDP との併用により腫瘍内葉酸量の増加がみられた。さらに、血中濃度の CDDP 処理では、細胞内 free CDDP は検出されず、Fas の発現量の増加がみられ、caspase-8, cytochrome c, caspase-3 活性化によるアポトーシスの誘導が認められた。CDDP の effector の作用として、細胞膜受容体依存性アポトーシス (type II) の誘導の可能性が示唆された。

8. 研究課題：抗癌剤によるアポトーシス誘導の分子生物学的機序の解明

参加研究者：金 隆史，田邊和照，井上秀樹，峠 哲哉

目的：抗癌剤によるアポトーシス誘導の分子生物学的機序を解明し、抗腫瘍効果増強の新たな分子標的を検索する。

方法：胃癌細胞をモデルとして、抗癌剤によるアポトーシス誘導の分子レベルの解析を行う。すなわち、アポトーシス誘導には誘導関連遺伝子の活性化が必要であり、特に Bax 遺伝子の活性化に収束してミトコンドリアからのチトクローム C の放出による caspase 3 の活性化の経路が考えられる。しかしながら、チトクローム C の放出は唯一のものではなく、caspase 非依存性の経路も示唆されている。実際に、胃癌の系でチトクローム C の発現および caspase の活性化の有無について検討する。さらに、caspase 非依存性経路、セリンプロテアーゼの活性化の有無も検討する。また、death receptor を介する経路 (caspase 8) の活性化の関与についても解析する。

経過：システイン、およびセリンプロテアーゼ阻害剤を用いた検討では、ADM, SN-38, CDDP の抗腫瘍効果が汎カスパーゼ阻害剤により抑制された。一方、カスパーゼ 1 阻害剤では抑制されなかった。caspase 3 阻害剤では、VP-16, SN-38 の抗腫瘍効果が抑制された。一方、TLCK 処理では、ADM, SN-38, CDDP, 5-FU の抗腫瘍効果が抑制されたが、TPCK では抑制されなかった。これらプロテアーゼ阻害剤はチトクローム C の放出に影響を与えず、抑制効果は部分的であった。抗癌剤によるアポトーシス誘導に、システインプロテアーゼのみならずセリンプロテアーゼ活性化の関与が示唆された。

9. 研究課題：抗癌剤耐性克服におけるアポトーシス誘導の意義

参加研究者：金 隆史，井上秀樹，峠 哲哉

目的：抗癌剤耐性機序の一つに、抗癌剤排出ポンプである P-gp, MRP の異常膜蛋白の関与が知られており、同時にアポトーシス誘導の低下が報告されている。アポトーシス誘導の低下は、アポトーシス誘導関連遺伝子の活性化低下にともなうシグナル伝達経路の異常と考えられる。そこで、MRP 過剰発現耐性細胞を用いて、アポトーシス誘導関連遺伝子導入による抗腫瘍効果増強について検討する。

方法：多剤耐性を有する MRP 過剰発現乳癌細胞で、抗癌剤処理によるアポトーシス抵抗性を検討する。また、アポトーシス誘導関連遺伝子の発現量低下の有無についても検索する。発現量の低下のみられた誘導関連遺伝子を導入して、アポトーシス誘導による抗腫瘍効果の増強の有無を検討する。以上から、MRP 耐性細胞におけるアポトーシス関連遺伝子の発現誘導の意義を検討し、遺伝子導入による耐性克服の可能性について検討する。

経過：抗癌剤耐性は、アポトーシス耐性に相関しており、アポトーシス誘導関連遺伝子 bcl-Xs の導入により感受性の増強がみられた。MRP 抑制剤 BSO 処理でも感受性の増強が認めれたが、bcl-Xs の導入の方が優れていた。bcl-Xs 導入細胞株での BSO 処理では、親株と同等の感受性の回復が認められ、抗癌剤感受性規定に細胞内抗癌剤濃度とともにアポトーシス誘導シグナル伝達の重要性が示唆された。

10. 研究課題：抗癌剤によるアポトーシス誘導での細胞膜受容体依存性経路の意義

参加研究者：金 隆史，田邊和照，峠 哲哉

目的：抗癌剤によるアポトーシス誘導経路での細胞膜受容体非依存性経路と依存性経路との関係を解析し，特に依存性経路の臨床的意義について検討する．

方法：ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231および耐性細胞株を用いて，抗癌剤処理によるアポトーシスの誘導と細胞膜受容体非依存性と依存性経路の解析を行う．すなわち，抗癌剤処理によるアポトーシス誘導非依存性経路として，Bax を介した cytochrome C, caspase 3の活性化，さらに受容体依存性経路としての Fas 受容体，TRAIL 受容体(DR4, DR5) の発現，caspase 8の解析を行う．また，耐性細胞でのこれら受容体非依存性と依存性経路の減弱を解析し，依存性経路の修飾による耐性克服についても検討を行う．

経過：MMC 処理により，DR4, Fas の発現量の増加がみられ，cytochrome C, caspase-8, Bax の活性化とアポトーシスの誘導がみられた．一方，ADM 処理では，DR5の発現量の上昇がみられた．Taxol 処理では，DR4, 5いずれも発現の上昇はみられず，Fas 発現の上昇のみであった．以上から，抗癌剤の種類により，細胞膜受容体依存性経路は DR4, DR5, Fas の関与が異なる可能性が示唆された．

11. 研究課題：乳癌に対するアンチセンス bcl- 2 による抗癌剤耐性克服の検討

参加研究者：金 隆史，田邊和照，峠 哲哉

目的：抗癌剤耐性におけるアンチセンス bcl- 2 導入による耐性克服の可能性について検討する．

方法：抗癌剤耐性機序にアポトーシス抵抗性が知られており，ミトコンドリアでの cytochrome C の放出抑制に Bcl-2の過剰発現が報告されている．乳癌細胞を用いて，アンチセンス bcl-2導入による抗癌剤感受性の増強の有無について検討する．さらに，臨床耐性腫瘍での Bcl-2の過剰発現を免疫組織学的染色法で検索する．耐性克服におけるアンチセンス bcl-2の臨床応用の可能性を検討する．

経過：MDA-MB-231に対するアンチセンス bcl-2(1 μ M) の処理により，Bcl-2蛋白量は60～70% の減少がみられた．抗癌剤との併用では，MMC, Taxol の感受性がそれぞれ1.9, 1.5倍増加し，感受性の増強はアポトーシス誘導に一致していた．また，bcl-2および bcl-XL 両方の抑制では，アンチセンス単独でほぼ100% の増殖抑制効果がみられた．

12. 研究課題：乳癌に対するアンチセンス HER- 2 による抗癌剤感受性増強の検討

参加研究者：金 隆史，田邊和照，峠 哲哉

目的：アンチセンス HER-2を用いた HER-2蛋白の抑制により，抗癌剤との併用効果の分子生物学的機序を解析する．

方法：HER-2過剰発現乳癌細胞を用いて，アンチセンス HER-2による蛋白抑制効果と抗癌剤感受性の変化を検討する．さらに，抗癌剤（アンスラサイクリン系，タキサン系）との併用効果を検討し，その分子生物学的機序を解析する．特に，アポトーシス誘導における細胞膜受容体依存性経路の修飾の関与と，他の耐性因子 Bcl-2, 膜排出蛋白 P-gp, MRP などへの影響を検討する．

経過：乳癌細胞 BT-474に対するアンチセンス HER-2の蛋白抑制効果は，1 μ M で60% の減少がみられた．HER-2蛋白量の減少は，Bax, cytochrome C, PARP の活性化からアポトーシスが誘導された．さらに，Bcl-2蛋白が60～50% 減少し，Akt 活性化の抑制が認められた．抗癌剤との併用では，MMC(5.6倍)，ADM (20.6倍)，TXL (10.8倍)，TXT (4.0倍) の感受性の増加がみられた．アンチセンス HER-2処理による抗癌剤感受性の増強の機序に，proapoptotic protein の誘導，antiapoptotic protein の減少の関与が示唆された．

13. 研究課題：乳癌に対する内分泌化学療法の基礎的検討

参加研究者：金 隆史，田邊和照，峠 哲哉

目的：乳癌に対するタモキシフェン投与の化学療法の効果に及ぼす影響について検討する。

方法：乳癌細胞を用いて、タモキシフェン投与による Bcl-2 の発現量増大の有無について検討し、前投与あるいは同時投与での Bcl-2 蛋白の抗癌剤感受性に及ぼす効果について検討する。Bcl-2 蛋白の発現は、ウェスタン法で、抗癌剤感受性は MTT 法で行う。

経過：乳癌細胞 MCF-7 では、タモキシフェン処理により Bcl-2 蛋白の減少がみられ、E2 処理では Bcl-2 蛋白の増加とアポトーシス誘導因子の減少が認められた。E2 処理では、抗癌剤感受性は低下し、閉経前での TAM 投与による E2 の増加による抗腫瘍効果の低下の可能性が示唆された。

14. 研究課題：乳癌に対する新規膜輸送蛋白 BCRP の臨床的意義

参加研究者：金 隆史，内田陽子，田邊和照，峠 哲哉

目的：新規膜輸送蛋白 BCRP の乳癌耐性への基礎的および臨床的意義の検討を行う。

方法：抗癌剤耐性乳癌臨床検体での BCRP 蛋白発現を免疫組織学的染色法で行う。さらに、in vitro での抗癌剤耐性乳癌細胞での BCRP 蛋白の発現と BCRP 遺伝子修飾による抗腫瘍効果増強の可能性を検討する。すなわち、BCRP 遺伝子導入あるいはアンチセンス BCRP による抗癌剤感受性の変化を検討し、その臨床的意義を解明する。また、他の抗癌剤排出膜蛋白 P-gp, MRP との関連性および生物学的相違についても比較検討する。

結果：ヒト乳癌細胞 5 株の抗癌剤感受性と BCRP の mRNA の発現の検討では、ADM の感受性は ABC トランスポーター遺伝子発現と密接に関連していることが示唆された。BCRP 発現細胞では 5-FU 感受性の低下がみられた。MMC, TXL の感受性は、ABC トランスポーター以外の因子の関与が考えられた。

15. 研究課題：乳癌に対するセンチネルリンパ節生検と微小転移の解析

参加研究者：金 隆史，大崎昭彦，峠 哲哉

目的：乳癌に対するセンチネルリンパ節生検とリンパ節転移陰性例における微小転移の臨床的意義を検討する。

方法：乳癌に対して 99m-Tc-HSA および Tin-colloid, Phytate でのリンフォシンチグラフィーと色素法を用いたセンチネルリンパ節生検を施行し、その転移陰性予測率および偽陰性率を検討する。さらに、H-E 法でセンチネルリンパ節陰性と判定された症例で、サイトケラチン 19 (CK19), MUC1, CEA の微小転移マーカーを用い、RT-PCR および免疫組織学的染色法で微小転移の検討を行う。また、微小転移マーカーの陽性と臨床経過との関連を検討する。

結果：99m-Tc-HSA および Tin-colloid を用いたリンフォシンチグラフィーによるセンチネルリンパ節マッピングは、internal mammary node に流入する頻度が 20% 程度にみられた。H-E 法でセンチネルリンパ節陰性と判定された症例での微小転移は非常にまれであり、その臨床的影響は無視できる可能性が示唆された。

16. 研究課題：乳癌における骨髄微小転移とその臨床的意義

参加研究者：金 隆史，大崎昭彦，峠 哲哉

目的：乳癌手術時の骨髄微小転移の存在とその臨床的意義、さらにそれを標的とした補助化学療法の有効性について検討する。

方法：乳癌患者で、手術時胸骨より骨髄液を採取し、RT-PCR および免疫組織学的染色法にて、骨髄中の微小転移の有無について検討する。微小転移マーカーとして、骨髄中での H-E 染色での癌細胞の有無、さらに、CK19, MUC1, CEA での発現を検討する。さらに、リンフォシンチグラフィーでの internal mammary gland への流入との相関についても検討する。微小骨髄転移を標的とした補助化学療法のレジメンについても検討する。

結果：センチネルリンパ節陰性と判定された症例でも、骨髄微小転移が認められるものがあり、その臨床的意義（予後）に関して、さらに検討を進めている。

17. 研究課題：甲状腺未分化癌に対する遺伝子治療の基礎的検討

参加研究者：金 隆史，田邊和照，平井敏弘，峠 哲哉

目的：甲状腺未分化癌は，予後不良であり，化学療法にも奏効しない．アンチセンス Bcl-2, HER- 2 処理による抗腫瘍効果の増強について検討する．

方法：甲状腺未分化癌細胞8503C を用いて，in vitro でのアンチセンス Bcl-2, HER-2による抗腫瘍効果の増強について検討する．遺伝子導入は，リポフェクション法で行い，抗腫瘍効果は MTT 法で判定，アポトーシスの誘導は DNA の断片化で判定する．甲状腺未分化癌に対する治療効果増強の可能性を検討する．

経過：8503C に対するアンチセンス Bcl-2, HER-2処理により，抗癌剤 ADM, MMC, CDDP, 5-FU, TXL, TXT のいずれの抗癌剤に対しても感受性の増加が認められた．アンチセンス HER-2処理の方が感受性の増加が大であった．アンチセンス Bcl-2処理により，Bcl-2の減少，caspase-8, cytochrome C, caspase-3の活性化がみられ，アポトーシスが誘導された．アンチセンス HER-2処理でも，Bcl-2の減少，Bax, Fas, caspase-8, cytochrome C の活性化がみられた．

18. 研究課題：胃癌細胞に対するアンチセンス HER-2による抗癌剤感受性増強の検討

参加研究者：金 隆史，田邊和照，峠 哲哉

目的：胃癌細胞を用いて，アンチセンス HER-2処理による抗癌剤感受性増強の有無を検討する．

方法：胃癌細胞 MKN45を用いて，アンチセンス HER-2による蛋白抑制効果と抗癌剤感受性の変化を検討する．さらに，抗癌剤との併用効果を検討し，その分子生物学的機序を解析する．

19. 研究課題：大腸癌の micrometastasis に対する基礎的臨床的検討

参加研究者：山口佳之，和田幸之，檜原 淳，南 一仁，峠 哲哉

目的：古くからがんの遠隔転移の早期診断に関する基礎的，臨床的検討がなされてきたが，いまだ確立されたものはない．そこで polymerase chain reaction 法を用いて，血中の癌細胞の存在を確認することにより，癌の micrometastases を診断し，早期発見，早期治療の可能性を検討する．

方法：基礎的検討として血中の cytokeratin 20, CEA mRNA の測定 により，その発現頻度を求める．臨床応用としては，大腸癌患者，胃癌患者を対象とし，原発巣，血液中，転移巣における上記の発現頻度を検討し，早期遠隔転移の診断が可能であるかを検討する．

経過：現在，大腸癌株を用いて CK20，CEA の mRNA の発現頻度を確認している．

20. 研究課題：がんに対する免疫遺伝子治療

参加研究者：山口佳之，宮原栄治，南 一仁，大下純子，川淵義治，大田耕司，清水克彦，檜原 淳，峠 哲哉

目的：ヒトがんに対する遺伝子治療として，ex vivo gene therapy である cancer vaccine の確立を目的とする．

方法：腫瘍細胞にサイトカイン遺伝子を導入し，あるいは，腫瘍細胞抽出した RNA を培養樹状細胞に遺伝子導入し，cancer vaccine としての応用について検討している．

経過：interleukin- γ (IL-2) 遺伝子導入マウスがん細胞は IL-2を産生し，不活化の後投与することで親株投与に対し有意に抵抗性となる vaccin 効果を示した．in vitro においても IL-2遺伝子導入腫瘍細胞はリンパ球に抗腫瘍活性を誘導する効果的な刺激細胞となることが確認された．腫瘍 RNA を遺伝子導入した樹状細胞は CTL 前駆細胞を活性化し，腫瘍障害性を付与することが確認された．

21. 研究課題：自己リンパ球を用いたがん特異的免疫療法

参加研究者：山口佳之，大下純子，川淵義治，大田耕司，清水克彦，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉

目的：患者自己リンパ球を in vitro において活性化し，自己腫瘍特異的リンパ球を誘導して治療に応用する．

方法：自己リンパ球の刺激細胞として，1. がん抗原ペプチド (CEA, Her2/neu, SART, MART, MAGE, NY-ESO- 1) をパルスした抗原提示細胞，2. 腫瘍抽出 mRNA を導入した抗原提示細胞，以上を用い，in vitro において腫瘍特異的リンパ球を誘導し，肺転移を対象に養子免疫療法として Phase I/II 臨床試験を実施する．

経過：過去の LAK, TIL, あるいは不活化自己腫瘍あるいは不活化 HLA 型一致他家腫瘍の刺激によって誘導された自己腫瘍特異的リンパ球が肺転移に対してある程度有効であることを認めている．当科より申請した活性化自己リンパ球移入療法が，平成 8 年 11 月 1 日高度先進医療として認可され症例を集積している．新たな試みとして，IL-2 遺伝子を腫瘍細胞に導入するとより効果的な刺激細胞になることが認められている．また，がん抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞によっても，より有能な自己腫瘍特異的リンパ球が誘導される．腫瘍 RNA を遺伝子導入した樹状細胞は CTL 前駆細胞を活性化し，腫瘍障害性を付与する．腫瘍 RNA 遺伝子導入樹状細胞では，がん抗原ペプチドの戦略が有する HLA の制限の問題や，腫瘍細胞を用いる戦略ではその細胞数に限りがある問題を考える必要がなく，より多くの患者を治療対象とできると考えられ，現実的である．

22. 研究課題：ペプチドパネルを用いた CTL エピトープのスクリーニング

参加研究者：山口佳之，川淵義治，大下純子，大田耕司，清水克彦，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉

目的：HLA 拘束性 CTL エピトープが多数報告されている．同一母蛋白由来ペプチドであっても症例によって CTL precursor が異なり，CDR3 の違いから反応性は異なることとなる．本研究においては，それぞれの症例によって用いられるべき最適のペプチドを同定するスクリーニング法を開発する．

方法：サイトカイン全血アッセイに準じ，培養液で希釈した全血をペプチド刺激し，上清中の IFN- γ を ELISA で測定して，最適のペプチドを同定する．

結果：全血の希釈率は 5 倍，培養日数は 4- 5 日が至適であった．症例によって 1-2 ペプチドにつき IFN- γ 陽性であり，陽性ペプチドは症例によって異なった．この結果は ELISpot の結果と相関した．陽性ペプチドによってのみ CTL 誘導が可能であった．以上より，全血アッセイは簡便で鋭敏なアッセイである．現在，ELISA による蛋白レベルの IFN- γ 測定と IFN- γ 遺伝子レベルの解析の関連を検討している．遺伝子で同定可能であれば，蛋白より早く目的ペプチドを判定できる可能性がある．また，同定された CTL precursor および最適のペプチドの臨床的意義について検討している．

23. 研究課題：VEGF-R および RCAS-1 蛋白の CTL エピトープの同定と CTL の誘導

参加研究者：山口佳之，大下純子，川淵義治，大田耕司，清水克彦，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉

目的：EGF-R は新生血管に発現するレセプターであり，RCAS-1 は CTL にアポトーシスを誘導する免疫抑制性蛋白である．これら蛋白の CTL エピトープを同定し，CTL を誘導することを目的とする．

方法：VEGF-R および RCAS-1 蛋白のアミノ酸配列より，HLA-A24 の binding motif に一致した 9mer sequence を抽出し，CTL 誘導について検討する．

24. 研究課題：抗腫瘍性 T リンパ球の T cell receptor CDR3 の解析

参加研究者：山口佳之，宮原栄治，大田耕司，清水克彦，大下純子，川淵義治，南 一仁，檜原 淳，峠 哲哉

目的：抗腫瘍性 T 細胞は TCR CDR3 を介してがん抗原を認識し抗腫瘍作用を発揮している．がん免疫療法において抗腫瘍 T リンパ球の TCR CDR3 を解明することは，TCR の治療的応用や，免疫状態および治療経過の遺伝子診断を可能とし，重要である．

方法：担がん患者リンパ球を各種腫瘍抗原ペプチドで刺激し，TCR usage を調べ，腫瘍障害責任 TCR を同定して，その TCRCDR3をクローニングする．CDR3sequence を用いて RT-PCR-Southern 法により，CTL precursor frequency の遺伝子診断法を確立する．また，TCR 遺伝子導入によるリンパ球の特異性の付与を検討する．

結果：すでに複数の TCR 遺伝子を同定しており，TCRCDR3遺伝子診断の臨床的意義を検討中である．

25．研究課題：センチネルリンパ節における癌抗原特異的免疫反応の解析

参加研究者：山口佳之，松浦一生，大崎昭彦，大下純子，南 一仁，川淵義治，大田耕司，清水克彦，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉

目的：センチネルリンパ節は見張りリンパ節といわれ，癌の転移がまっ先に成立するリンパ節である．言い換えると，癌の抗原情報が常に届けられていると考えることができる．センチネルリンパ節の抗原特異的な免疫能について解析する．

方法：術前癌患者末梢血単核球付着細胞分画より樹状細胞を誘導し，切除癌細胞より抽出した RNA あるいは患者 HLA に結合可能な Her2抗原ペプチドを用いて抗原特異刺激とし，センチネルリンパ節リンパ球，その他のリンパ節リンパ球，および末梢血リンパ球を反応細胞として，抗原特異的・非特異的的刺激による IFN- γ 産生を測定し，センチネルリンパ節の抗原特異的な免疫能について検討する．

経過：腫瘍 RNA 遺伝子導入樹状細胞あるいは Her2抗原ペプチドパルス樹状細胞が，CTL 前駆細胞を刺激して，特異的 IFN- γ 産生を誘導することを認めている．

26．研究課題：対がん移植片反応を応用したがん治療

参加研究者：山口佳之，南 一仁，大下純子，川淵義治，大田耕司，清水克彦，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉，兵頭日出男*，木村昭郎*（*原医研血液内科）

目的：白血病治療における臨床的事実から対がん移植片反応の存在が認識され，CML においては再燃後の標準治療として確立されようとしている．固形がんに対する有効性も検討される必要がある．

方法：時点で有効な治療法の存在しない固形がん患者で，HLA の一致する同胞を有する症例を対象とし，allo-PBSCT を行って GVHD および完全キメラを誘導し，安全性および抗腫瘍効果を検討する．さらに donor lymphocyte infusion（DLI）を施行して，安全性および抗腫瘍効果を検討する．

結果：広島大学医学部倫理委員会で承認され，すでに2例において実施されている．症例を蓄積中である．

27．研究課題：非特異的免疫療法における Toll-like-receptor（TLR）の関与

参加研究者：山口佳之，弘中克治，大下純子，川淵義治，大田耕司，清水克彦，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉

目的：TLR 分子の発現と癌局所免疫療法の臨床成績との関連性について明らかにする．

方法：癌性胸・腹水患者に対して細菌製剤や蛋白多糖体などの非特異的免疫療法剤を用いて局所免疫療法を施し，その臨床効果と癌性胸・腹水局所細胞の TLR status との関連性について検討する．

28．研究課題：がん患者における免疫抑制機序の解析とコンディショニングレジメンの確立

参加研究者：山口佳之，沖田理貴，大下純子，川淵義治，大田耕司，清水克彦，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉

目的：がんに対する抗腫瘍免疫機構が分子遺伝子レベルで解明され，遺伝子治療やがんワクチンなど，それに基づく生物治療が21世紀の治療として試みられている．しかしながら，担癌生体には免疫抑制機構が存在し，期待される生物治療の妨げとなっている．がん患者における免疫抑制機序を解明し，それを制御することはがん治療

成績の向上において急務である。

方法：免疫抑制因子として IL-10, IAP, IL-2R, TGF-beta などの因子，リンパ球活性化に必要な因子として telomerase, cell cycle regulator, growth factor，および細胞性因子として CD4+CD25+ 調節細胞に着目し，担癌に伴う変化および外科治療，化学療法に伴う変化について検討する。CPM+ フルダラビンのコンディショニングレジメンについて免疫抑制に対する効果を解析し，再発癌・難治癌に対する活性化自己リンパ球移入療法と併用して，新しい細胞治療の開発を目指す。

経過：担癌状態では，IL-10, TGF-beta の増加を認めている。ある種の糖蛋白がそれらの抑制機能に拮抗する。また，がん患者リンパ球では telomerase の機能不全があり，リンパ球の分裂寿命が短縮していることを認めている。

29. 研究課題：進行大腸がんに対する化学療法

参加研究者：山口佳之，南 一仁，峠 哲哉

目的：進行大腸がんに対する効果的な化学療法の確立。

経過：CPT-11+LV+5-FU の CPT-11 容量負荷試験 (Phase I) を実施中である。進行大腸がん術後補助化学療法として，LV+5-FU vs CPT-11+LV+5-FU の RCT について，多施設共同で研究する。UFT+LV 経口投与の術後補助化学療法としての有用性について検討する。再発大腸癌に対し，LV+5-FU, low dose CPT-11, TS-1 および CPT-11+LV+5-FU, TS-1 の sequential therapy を実施し，survival benefit について検討する。

30. 研究課題：食道癌における P53 及び Cdk 阻害蛋白質の解析

参加研究者：吉田和弘，西本直樹，檜原 淳，平井敏弘，峠 哲哉

目的：食道癌において cyclin D 遺伝子の増幅と過剰発現が認めらる。また，近年 cyclin D と結合する蛋白 (Cdk) を阻害する蛋白が同定され，発癌における重要な役割が示されている。これらの異常を検索し，予後因子としての重要性を検討する。

方法：cyclin D, p53, p21, p16 などの細胞周期関連物質の発現異常を免疫染色，Western blot 法を用いて解析する。またこれらの物質の遺伝子異常を，Southern blot 法や，PCR を用いて解析する。

31. 研究課題：大腸癌，乳癌の non-invasive detection の検討

参加研究者：吉田和弘，山口佳之，大崎昭彦，峠 哲哉

目的：大腸癌患者の糞便中により分子生物学的方法を用いて癌細胞を検出する。

方法：大腸癌患者の術前 preparation 時の糞便や，大腸ファイバー時の大腸洗浄液より exfoliated cell を回収する。
1) これらより蛋白を回収して Telomerase 活性を検出し癌細胞を同定する。2) これらより mRNA を回収し CD44 variant exon の発現を検討することで癌細胞を同定する。3) 同様に乳癌の穿刺細胞診材料を用いて検討中である。
経過：Telomerase 活性は癌細胞を含め immortal な細胞に特異的に検出されることが示されてきた。現在大腸癌約 50 例の腫瘍組織では 95% 異常の症例で活性が認めたにもかかわらず，正常組織ではほとんど活性が検出されなかった。従って Telomerase 活性は腫瘍マーカーとして活用できる可能性がある。これまでに切除大腸内の洗浄液を用い，回収した細胞での解析で約 60% の症例で Telomerase 活性や CD44 の発現異常を検索することができた。実際の症例での糞便や大腸洗浄液を用いた検索を現在進めている。

32. 研究課題：食道癌における前がん病変及び癌での遺伝子変化及び重複癌の検討

参加研究者：吉田和弘，檜原 淳，平井敏弘，峠 哲哉

目的：食道癌重複癌症例の分子生物学的特性を検討する。

方法：食道癌重複癌症例の腫瘍組織より DNA, RNA を抽出し，遺伝子変化や oncogene, 癌抗原等の発現を検索し，

high risk group や予後因子の検討を行なう。

33. 研究課題：Thymidine kinase (TK) 遺伝子を用いた遺伝子治療の試み

参加研究者：吉田和弘，藤井大輔，峠 哲哉

目的：消化器がんにおいて TK 遺伝子を導入し，抗ウイルス剤による治療効果を検討する。

方法：食道がん，胃がん，大腸がん，膵がん等の細胞に retro viral vector に組み込まれた TK 遺伝子を導入する．TK 遺伝子は抗ウイルス剤をリン酸化し，細胞毒となり殺細胞効果が認められる．TK 遺伝子の導入されたがん細胞での in vitro , in vivo での抗ウイルス剤による殺細胞効果を検討し，遺伝子治療の可能性の基礎的検討を行なう。

34. 研究課題：胃癌，乳癌における悪性度診断とその臨床応用

参加研究者：吉田和弘，大崎昭彦，峠 哲哉

目的：これらの癌での臨床病理学および分子生物学的特性を検討する。

方法：分子生物学の進歩によりこれまでに多くの genetic および epigenetic な変化が報告され，これらが患者の予後を規定することを報告してきた．しかしながら多くの情報が氾濫し真に有効なマーカーが明らかにされていないのが現状である．そこでこれらのマーカーについて真に重要な molecule を探索し臨床応用する手だてを考察する．特に消化器癌や乳癌での縮小手術の適応などに関して積極的に考慮する必要が考えられる。

35. 研究課題：胃癌におけるセンチネルリンパ節の検索と縮小手術の検討

参加研究者：吉田和弘，上野秀晃，香川佳寛，西本直樹，大崎昭彦，平井敏弘，峠 哲哉

目的：胃癌におけるセンチネルリンパ節の検討を行い，縮小手術の可能性を検討する。

方法：早期胃癌症例に対し，従来より標準的な D2リンパ節郭清が行われてきた．しかしながら，m 癌では EMR や腹腔鏡手術の適応の拡大が行われている．そこで胃癌において，リンパ節郭清の省略の可能性について検討する目的で，腫瘍部近傍に色素や RI を注入し癌が最初に転移するリンパ節を同定し，その転移の有無を検索し，リンパ節郭清の是非について検討する．さらには早期胃癌における神経温存手術の適応に関しても検討する。

36. 研究課題：胃癌における抗癌剤耐性因子の検索とその臨床応用

参加研究者：吉田和弘，西本直樹，金 隆史，平井敏弘，峠 哲哉

目的：抗癌剤の耐性因子を検討し効率のよい術後化学療法を検討する。

方法：胃癌化学療法は，臨床経験に基づいて投与薬剤や投与量，投与方法が選択されているのが現状である．従って臨床効果も不必要な投与が避けられないため，奏効率の低下や予後の延長が期待できない症例もみとめられる．そこで抗癌剤の耐性因子を検討することで，どのような症例にどのような薬剤を投与することが望ましいかを検討する．特に DPD や TS は 5Fu の効果と関連することが示唆されている．また DNA microarray を用いて将来的には検索する予定である。

37. 研究課題：癌転移関連遺伝子の同定

参加研究者：吉田和弘，峠 哲哉

目的：高転移細胞株と低転移細胞株を用いて転移関連遺伝子を検討する。

方法：乳癌細胞株 MDA435 を親株とし，肺に高転移を起こす MDA4A4 および低転移株 MDA2C5 を得た．さらに胃癌細胞株 MKN45 を親株とし，腹膜播種を起こす MKN15G を得た．これらの細胞株より cDNA differential display や DNA microarray を用いた検討を併せて行い，癌転移に関連した遺伝子の同定を行い，臨床応用を検討す

る。

38. 研究課題：胃癌，食道癌における micrometastasis の検討

参加研究者：吉田和弘，藤井大輔，檜原 淳，平井敏弘，峠 哲哉

目的：micrometastasis の有無を明らかにしその臨床的意義について検討する。

方法：胃癌手術時に行う洗浄細胞診に加えて，腹腔内 CEA やテロメラーゼ活性，RT-PCR を用いた cytokeratin, CEA などの検討を行い，腹腔内の micrometastasis の可能性を追求する。さらに，胃癌や食道癌での郭清したリンパ節における検討も行い，再発や予後との相関を検索し適切な治療法につて考察する。

39. 研究課題：食道癌発生における遺伝子不安定性とテロメラーゼ活性の意義について

参加研究者：吉田和弘，藤井大輔，大崎昭彦，平井敏弘，峠 哲哉

目的：遺伝子不安定性とテロメラーゼ活性が食道癌発生におよぼす影響について検討する。

方法：食道癌症例を用いて，正常食道扁平上皮，食道異型上皮，食道癌部より DNA, RNA を抽出し，microsatellite assay を行い，その microsatellite instability(RER, LOH, homozygous deletion)を検索する。また，RT-PCR 法，TRAP assay を用いそのテロメラーゼ活性を検討し，食道癌発癌にどのように関与するか検討する。

40. 研究課題：Orotate phosphoribosyl transferase(OPRT) 遺伝子を用いた遺伝子治療の試み

参加研究者：吉田和弘，田邊和照，藤井大輔，峠 哲哉

目的：消化器がんにおいて OPRT 遺伝子を導入し 5-FU の効果増強作用を検討する。

方法：食道がん，胃がん，大腸がん，膵がん等の細胞に retro viral vector に組み込まれた OPRT 遺伝子を導入する。OPRT 遺伝子は5-FU をリン酸化し，細胞毒となり殺細胞効果が認められる。OPRT 遺伝子の導入されたがん細胞での in vitro, in vivo での5-FU による抗腫瘍効果の増強を検討し，遺伝子治療の可能性の基礎的検討を行なう。

41. 研究課題：胃癌における TS-1および Docetaxel 併用療法の検討

参加研究者：吉田和弘，田邊和照，藤井大輔，上野秀晃，檜原 淳，平井敏弘，峠 哲哉

目的：高度進行，再発胃癌患者に対する新たな治療法の確立を目的とすべく，TS-1 および Docetaxel の上乗せ効果を検討する。

方法：TS-1 80mg/m² を2週投与1週休止，Docetaxel を40mg/m² day 1 に投与し，3週を1サイクルとするプロトコルを開発し，phase I/II study を行う。現在，phase I が終了し推奨用量を決定した。さらに Phase II へ移行して有効性について検討する。

42. 研究課題：胃癌における weekly Taxol 療法の検討

参加研究者：吉田和弘，田邊和照，藤井大輔，大田耕司，井上秀樹，平井敏弘，峠 哲哉

目的：高度進行，再発胃癌患者に対する second line としての weekly Taxol 療法の有用性について検討する。

方法：胃癌化学療法の First line として TS-1療法が注目を浴びている。しかしながら second line として，確立された治療法は確立されていない。そこで，高度進行，再発胃癌患者に対する second line としての weekly Taxol 療法の有用性について検討すべく，phase I/II study を計画し，実施している。

43. 研究課題：胃癌における TS-1 および CDDP 併用療法の検討

参加研究者：吉田和弘，田邊和照，藤井大輔，上野秀晃，南 一仁，平井敏弘，峠 哲哉

目的：高度進行，再発胃癌患者に対する TS-1 vs TS-1/CDDP 療法の phase III study

方法：胃癌化学療法の First line として TS-1 療法が注目を浴びている．一方，併用薬剤として CDDP を使用することでその有効率が上昇することも知られている．そこでこれらの組み合わせと，TS-1 単剤での予後の有用性を検証し，真に標準的治療の確立の目的で Phase III study が全国規模で展開され，当施設でも参加の要請を受けて登録中である．

44. 研究課題：胃癌における TS-1 および I-LV+5Fu 療法の比較試験

参加研究者：吉田和弘，田邊和照，檜原 淳，平井敏弘，峠 哲哉

目的：高度進行，再発胃癌患者に対する TS-1 vs I-LV+5Fu 療法の phase III study

方法：胃癌化学療法の First line として TS-1 療法が注目を浴びている．一方，I-LV+5Fu 療法は優れた有効率のみならず，QOL を保持しつつ外来で通院治療が可能である．そこでこれらの治療法の予後における有用性を検討する目的で Phase III study が全国規模で展開され，当施設でも参加の要請を受けて登録中である．

45. 研究課題：再発・進行乳癌に対する paclitaxel weekly 投与の至適投与量の検討

参加研究者：大崎昭彦，内田陽子，大下純子，金 隆史，峠 哲哉

目的：再発・進行乳癌に対する paclitaxel weekly 投与の至適投与量と安全性を検討する．

方法：投与スケジュールは，1カ月を 1 サイクルとして $60 \sim 80 \text{mg} / \text{m}^2$ を 3 週間連続，1 週休薬で short premedication の後，1 時間で点滴静注する．

経過：現在，phase I study として，Step 1 ($60 \text{mg} / \text{m}^2$)，Step 2 ($70 \text{mg} / \text{m}^2$) が終了し，Step 4 ($90 \text{mg} / \text{m}^2$) まで進んでおり，最終段階を迎えている．

46. 研究課題：再発・進行乳癌に対する weekly paclitaxel と UFT の至適投与量の検討

参加研究者：大崎昭彦，内田陽子，大下純子，金 隆史，峠 哲哉

目的：再発・進行乳癌に対する paclitaxel weekly 投与と UFT の併用療法における安全性および効果について増量試験により検討する．

方法：投与スケジュールは，1カ月を 1 サイクルとして $60 \sim 80 \text{mg} / \text{m}^2$ を 3 週間連続，1 週休薬で short premedication の後，1 時間で点滴静注する．UFT は，第 1 日より 3 週間連日経口投与し，1 週間休薬する．

経過：既に，phase I study が終了し，推奨用量は，Paclitaxel $70 \text{mg} / \text{m}^2$ ，UFT $400 \text{mg} / \text{body}$ となった．現在，phase II study が開始され，進行中である．

47. 研究課題：40歳以上を対象にしたマンモグラフィ併用検診の成績と問題点

参加研究者：大崎昭彦，金 隆史，吉田和弘，峠 哲哉

目的：乳癌検診の発見感度を高める目的で，平成 9 年 4 月よりスクリーニングマンモグラフィ（SMG）を導入した乳癌検診を行い，その成績と問題点につき検討する．

方法：対象は，広島原対協健康管理・増進センターを訪れた乳癌検診受診者のうち，40歳以上の希望者で，SMG の撮影は斜側一方向（MLO）で行う．

経過：SMG を施行した受診者は，平成 9 年度，10 年度でそれぞれ 1900 人，1745 人で，要精検者数はそれぞれ 450 人，339 人（要精検率はそれぞれ 23.7%，19.4%）であった．乳癌発見率は，それぞれ 0.63%，0.80% であった．施

設検診で40歳以上の希望者という対象で bias はかかっているものの、乳癌発見率は0.63%、0.80% と高率であり、SMG 併用検診の有用性が示唆された。しかし、費用・効果比を考慮すると、要精検率が、適正とされる5%前後よりかなり高いことが問題であった。平成11年度より double check 方式にて読影を行うことで、精検率が、10%強に改善された。現在、対象者を絞り込むため乳癌の high risk group における発見率の検討を行っている。厚生労働省の打ち出したマンモグラフィを併用した乳がん検診の裏づけとなる貴重なデータを提供できると思われる。

48. 研究課題：乳癌患者を対象にした色素法およびラジオアイソトープ (RI) 標識法による sentinel lymph nodes (前哨リンパ節) 同定法に基づいたリンパ節郭清法の開発

参加研究者：大崎昭彦，上野秀晃，金 隆史，平井敏弘，峠 哲哉

目的：乳癌におけるセンチネルリンパ節 (SN) の簡便かつ正確な同定法を開発する。

方法：N0 乳癌患者を対象に色素法と γ -probe 法を併用して行っている。色素法は、インジゴカルミン 3 - 5 ml を腫瘍直上皮下 1 カ所に注入しマッサージは行わない。投与後 5 ~ 15 分で、sentinel node に到達するように切開、皮下切離を行う。 γ プローブ法は、原則として手術前日 (月、水) の 3 p.m. に RI センターにて皮内に注入することとし、RI の種類は ^{99m}Tc - フチン酸 18.5 MBq 生食 0.25 ml を 23G 針で腫瘍直上の皮内 1 カ所に注入する (* 第一ラジオアイソトープ研究所)。投与後 40 分 (5 分毎)、2 時間後にリンパ管シンチグラフィを行う。

経過：色素法と γ プローブ法併用による sentinel node の同定率は 96% 以上に向上し、false negative rate は 6 % となり臨床における実施に向け準備が整いつつある。

49. 研究課題：乳癌患者を対象にした sentinel lymph nodes (前哨リンパ節)、末梢血および骨髓の micrometastasis の臨床的意義に関する研究

参加研究者：大崎昭彦，上野秀晃，金 隆史，平井敏弘，峠 哲哉

目的：乳癌において同定されたセンチネルリンパ節 (SN) および骨髓への micrometastasis の臨床病理学的意義を確立することを目指して以下の検討を行った。

方法：臨床的に N0 乳癌と診断され、インジゴカルミンを用いた色素法と γ プローブ法を併用したセンチネルリンパ節生検 (SNB) を行った症例を対象に、同定し摘出したセンチネルリンパ節、術前、術中末梢血、腸骨から採取した骨髓液について以下の方法で micrometastasis を検索する。具体的には、検体から total RNA を抽出した後、定量的 RT-PCR に供する。PCR には CEA, Mammaglobin (MMG) をマーカーとして用い、GAPDH をコントロールとして検出する。

経過：検出限界は CEA, MMG とともに 10^7 個の単核細胞中 1 個のがん細胞を検出可能であった。術中末梢血は CEA, MMG とともに陽性率が高く、有用なマーカーとはいえず、術前末梢血、骨髓は単独または両者を組み合わせることで、リンパ節転移の有無と強い相関性が認められた。SN の PCR による micrometastasis の検索は H&E、捺印細胞診よりも転移陽性の頻度は高かったが、PCR のみで SN 転移陽性の症例ではほとんど骨髓の PCR でも陽性であった。

50. 研究課題：超音波ガイド下吸引細胞診、core-needle 生検の導入による診断技術の向上

参加研究者：大崎昭彦，金 隆史，峠 哲哉

目的：乳腺腫瘍の良悪性判定の精度向上と、エコーでのみ描出される非触知病変、嚢胞内腫瘍、微小娘結節、乳管内進展巣などの診断を可能にするため、超音波ガイド下吸引細胞診を導入し診断技術の向上をはかる。また、neoadjuvant chemotherapy の効果判定、薬剤規定因子の探索のための検体採取と open biopsy の頻度を減す目的で core-needle 生検を導入し、診療の効率化をはかる。

方法：超音波で病変を描出しながら 23G 注射針で穿刺吸引する。検体をスライドグラスに吹き付け、さらに注射

針の洗浄液も細胞診に提出．診断はパパニコロウ染色とギムザ染色にておこなった．Core-needle 生検は超音波ガイド下に16G の生検針を用いて行う．

経過：超音波ガイド下吸引細胞診は1998年 9 月より導入した．当初の正診率，感度はそれぞれ87.1% 81.8% で従来の触診のみによる吸引細胞診よりも向上した．その後症例を重ね現時点での正診率，感度はそれぞれ94.7%，93.3% にまで向上している．穿刺可能な最小腫瘍径は超音波画像上 5 mm である．超音波画像でリアルタイムに注射針先端の位置を確認できるため，嚢胞壁の小さな隆起性病変のみを穿刺したり，カラードップラーを併用して血管 を避けて穿刺することも可能になった．エコーでのみ描出される非触知病変の診断では，乳管内進展が疑われる内径約 3, 4 mm の乳管拡張部，長径 5 mm 程度の娘結節の穿刺も正確に行えるようになり，近年増加傾向にある乳房温存術の切除範囲の決定に貢献している．

51．研究課題：非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の検討

参加研究者：宮原栄治，清水克彦，平井敏弘，峠 哲哉

目的：stage II, IIIA の非小細胞肺癌の治癒切除症例の予後は不良であるが，現在まで，術後補助化学療法の有用性を示した報告は少ない．外来にて投与可能である carboplatin と weekly paclitaxel 併用補助療法の有用性を検討する．feasibility study の後に，術後補助化学療法として無治療群と比較する．

方法：非小細胞肺癌に標準的根治術がなされて術後に病理学的にリンパ節転移陽性が判明した症例に対し，feasibility study の後に，carboplatin と weekly paclitaxel 併用療法の術後補助化学療法を施行した群と無治療群をprospective に比較する．

経過：現在，feasibility study を施行中である．

52．研究課題：胸腔鏡下手術を併用した肺癌に対する minimally invasive sentinel node navigated surgery

参加研究者：宮原栄治，清水克彦，平井敏弘，峠 哲哉

目的：方法：胸腔鏡下手術は minimally invasive surgery として近年非常に注目されている手術法である．われわれは，肺癌，前縦隔の胸腺腫，後縦隔の神経原性腫瘍，食道の良性腫瘍などの縦隔腫瘍，胸膜中皮腫の診断に対して胸腔鏡下の切除を施行している．また，色素の腫瘍周囲への注入，CEA など腫瘍特異的な抗体による免疫染色，抗腫瘍免疫反応の遺伝子解析などにより，sentinel lymphnode の存在を明らかにする．そして胸腔鏡を用いた低侵襲手術と sentinel lymphnode を迅速病理検査にて判定することを組み合わせてリンパ節郭清範囲の縮小を図る．

経過：現在，肺癌に対する標準的肺葉切除術の際メチレンブルー，インドシアニングリーンを注入することにより sentinel lymphnode の存在について検討している．

53．研究課題：肺癌および乳癌における免疫学的手法によるセンチネルリンパ節の検索と解析およびその臨床応用

参加研究者：宮原栄治，山口佳之，大崎昭彦，上野秀晃，川淵義治，大下純子，大田耕司，清水克彦，檜原 淳，南 一仁，峠 哲哉

目的：方法：経過：Sentinel node navigation surgery (SNNS) は，縮小手術を目指した癌手術の理論的背景となる新しい concept であり，乳癌ではすでに臨床応用されている．しかし肺癌の領域では色素法や RI 法が実用困難なため，センチネルコンセプトはいまだ確立されていない．乳癌の郭清リンパ節を用いて，リンパ球表面マーカーの免疫染色や腫瘍障害性リンパ球の遺伝子解析により，センチネルリンパ節の免疫学的特徴を検討するとともに，肺癌におけるセンチネルリンパ節の検索に応用する．

54. 研究課題：腫瘍特異的 T 細胞受容体遺伝子導入による腫瘍免疫療法への応用

参加研究者：宮原栄治，山口佳之，川淵義治，大下純子，大田耕司，清水克彦，檜原 淳，南 一仁，峠 哲哉

目的：方法：近年，癌抗原が同定され癌に対する特異的免疫療法が始められている．癌抗原を認識し癌細胞を破壊する腫瘍障害性 T 細胞は，その T 細胞受容体（TCR）によって腫瘍を認識する．そこで TCR 遺伝子をリンパ球に遺伝子導入し腫瘍免疫療法に応用する．

経過：腫瘍抗原の一つである HER2 抗原に対する腫瘍障害性 T 細胞を誘導しその TCR 遺伝子を同定，再構築した．今後，この TCR 遺伝子をリンパ球に遺伝子導入し，腫瘍障害性の増強を確認し，臨床応用を目指す．また，癌抗原の多様性に適応できるよう，種々の腫瘍抗原に対する TCR の同定を試みる．

55. 研究課題：進行食道癌に対する術前化学放射線療法の有効性と安全性に関する研究

参加研究者：檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：近年欧米を中心に術前化学放射線療法の有効性が示され，当科においては，T 4 の疑われる例および複数個とくに 2 領域以上にリンパ節転移がまたがる例を適応として術前化学放射線療法を施行している．治療成績のみならず，術前の至適照射量，手術までの至適期間，術後合併症・術後経過への影響など，未だ明らかになっていない点についても検討を行っている．

56. 研究課題：切除不能進行食道癌に対する化学放射線療法の臨床第 I / II 相試験

参加研究者：檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：これまで切除不能進行食道癌に対し，CDDP+5FU を併用した化学放射線療法を行ってきたが，奏効率は 65% 前後と満足いく結果は得られていない．そこで Docetaxel と 5FU を併用した新しい化学放射線療法のレジメンを作成し，現在臨床第 I / II 相試験を進行中である．

57. 研究課題：手術侵襲に対する生体反応の制御に関する研究

参加研究者：檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉

目的：方法：経過：食道癌手術などの過大侵襲が生体に加わると生体は過剰反応を示し，高サイトカイン血症，全身性炎症反応症候群（SIRS）の状態となる．SIRS は多臓器不全（MOF）の準備状態とも考えられ，術後合併症などの second attack が加わると容易に MOF へと移行する．食道癌手術の周術期にステロイド，プロテアーゼインヒビターなどの薬剤を投与し，血中 IL-6，IL-8，IL-10 濃度の変化と人工呼吸管理期間や術後合併症の頻度などの術後経過，および長期予後に与える影響について検討している．

58. 研究課題：GFP 遺伝子導入癌細胞を用いた癌転移モデルを用いた研究

参加研究者：檜原 淳，和田幸之，上野秀晃，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：GFP（green fluorescent protein）は発光オワンクラゲ由来の緑色蛍光蛋白質で，生体内での細胞標識に応用可能である．これを遺伝子導入し標識した癌細胞を用いることにより，従来の癌転移モデルよりも詳細に生体内での癌細胞の増殖，転移を観察することが可能となる．この GFP システムを応用した癌転移モデル（尾静脈投与，同所性移植）を確立し，将来的には薬剤の転移予防効果，治療効果を判定するために用いる予定である．

59. 研究課題：食道癌周術期における栄養管理に関する研究

参加研究者：檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉

目的：方法：経過：食道癌患者においては術前より経口摂取困難な症例が多く，手術時すでに低栄養状態となっている場合が少なくない．さらに過大な手術侵襲が加わるうえに7日間前後の絶飲食期間を乗り切らなければならないため，栄養管理には細心の注意を要する．食道癌周術期における脂肪乳剤投与の効果や経管栄養の有用性につき検討している．

60. 研究課題：肝癌に対する経皮的低出力マイクロ波凝固療法

参加研究者：井上秀樹，大田耕司，川淵義治，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：肝腫瘍凝固療法は，原発性肝癌に対する低侵襲治療として広く認められつつある．我々は，マイクロ波凝固療法用の細径の深部電極針を開発し，低出力での凝固効果を確認した．この方法を，原発性，再発性肝癌に対しては低侵襲治療として，転移性肝癌に対しては集学的治療の一環として施行している．原発性肝癌20例，再発肝癌11例，転移性肝癌12例に施行し，現在も症例を重ねている．

61. 研究課題：肝細胞癌に対する動注化学療法

参加研究者：井上秀樹，大田耕司，川淵義治，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：肝細胞癌に対する治療として，系統的肝切除術，局所凝固療法，化学塞栓療法などが腫瘍の数や大きさ背景肝の機能に応じて選択されているが，いずれの治療法に対しても抵抗性となった症例を経験する．我々は，インターフェロン α の週三回の皮下注と5-FUの持続動注を組み合わせた化学療法を治療抵抗性肝癌に対して施行している．この際に，末梢血単核球の各種細胞表面マーカーやLAK活性NK活性を測定し，本療法の免疫系への関与を調べている．

62. 研究課題：機能温存胃切除術における残胃機能の検討

参加研究者：大田耕司，田邊和照，吉田和弘，峠 哲哉

目的：方法：経過：胃癌に手術においても迷走神経温存胃切除術，幽門輪温存胃切除術など機能温存手術が行われるようになり，術後愁訴や体重減少に有効であるという報告は認められるものの，科学的に本術式の有用性を検討した論文は少ない．我々は胃切除術後に腹部超音波をもちいて胃の拡張の排泄能，十二指腸胃逆流につき検討を行っている．また同時に13Cヤカプセル法による直接間接胃排泄試験を行い機能温存胃切除術と従来の胃切除術の残胃機能の検討を行っている．

原著

1. 峠 哲哉，吉田和弘：細胞増殖因子．消化器外科学レビュー 2003，pp15-23, 総合医学社，東京，2003．
2. 峠 哲哉：外科療法．臨床腫瘍学，pp147-154, 癌と化学療法社，東京，2003．
3. 山口佳之，峠 哲哉：免疫療法．胃癌診療の基本．(三輪晃一，平山廉三編集)，pp 234-239，中山書店，東京，2003．
4. Tominaga, T., Koyama, H., Toge, T., Miura, S., Sugimachi, K., Yamaguchi, S., Hirata, K., Monden, Y., Nomura, Y., Toi, M., Kimijima, I., Noguchi, S., Sonoo, H., Asaishi, K., Ikeda, T., Morimoto, T., Ota, J., Ohashi, Y., Abe, O.: Randomized Controlled Trial Comparing Oral Doxifluridine Plus Oral Cyclophosphamide With Doxifluridine Alone in Women With

- Node-Positive Breast Cancer After Primary Surgery. *Journal of Clinical Oncology*, 21(6), 991-998 , 2003 (I)
- 5 . Kim, R., Tanabe, K., Emi, M., Uchida, Y., Inoue, H., Toge, T.: Inducing cancer cell death by targeting transcription factors. *Anti-Cancer Drugs* 14: 3-11, 2003(I)
- 6 . Kim, R., Murakami, S., Toge, T.: Effects of introduction of dThdPase cDNA on sensitivity to 5'-deoxy-5-fluorouridine and tumor angiogenesis. *Int. J. Oncol.* 22: 835-841, 2003(I)
- 7 . Kim, R., Osaki, A., Toge, T.: Feasibility and therapeutic efficacy of weekly 1-h low-dose paclitaxel infusion for relapsed breast cancer. *Oncol. Rep.* 10: 145-150, 2003(I)
- 8 . Kim, R., Toge, T.: Clinical relevance of meta-analysis of survival benefit when deciding treatment of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Anticancer Res.* 23: 1843-1846, 2003(I)
- 9 . Kim, R., Tanabe, K., Uchida, Y., Emi, M., Toge, T.: Effect of Bcl-2 antisense oligonucleotide on drug-sensitivity in association with apoptosis in undifferentiated thyroid carcinoma. *Int. J. Mol. Med.* 11: 799-804, 2003(I)
- 10 . Kim, R., Osaki, A., Kaneko, M., Inai, K., Toge, T.: Factors that influence the incidence of microscopic carcinoma in frozen section and preserved specimens from patients with carcinoma after breast-conserving surgery. *Oncol. Rep.* 10: 1321-1328, 2003.
- 11 . Kim, R., Tanabe, K., Emi, M., Uchida, Y., Toge, T.: Death receptor-dependent and -independent pathways in anticancer drug-induced apoptosis of breast cancer cells. *Oncol. Rep.* 10: 1925-1930, 2003.
- 12 . Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., Uchida, Y., Toge, T.: Chemosensitivity testing for gastrointestinal cancer: survival benefit potential and limitations. *Anti-Cancer Drugs* 14: 715-723, 2003(I)
- 13 . Yamaguchi, Y., Miyahara, E., Ohshita, A., Kawabuchi, Y., Ohta, K., Shimizu, K., Minami, K., Hihara, J., Sawamura, A., Toge, T.: Locoregional Immunotherapy of Malignant Effusion from Colorectal Cancer using the Streptococcal Preparation OK-432 plus Interleukin-2. Induction of Autologous Tumour-Reactive CD4+ Th1 Killer Lymphocytes. *Br. J. Cancer*, 89, 1876-1884, 2003(I)
- 14 . Yoshida, K., Tanabe, K., Fujii, D., Oue, N¹., Yasui, W¹., Toge, T. (¹Department of Molecular pathology, Hiroshima University) Induction mechanism of apoptosis by troglitazone through peroxisome proliferator-activated receptor-γ in gastric carcinoma cells. *Anticancer Research* 23: 267-274, 2003. (I)
- 15 . Yoshida, K., Tanabe, K., Ueno, H., Ohta, K., Hihara, J., Toge, T., Nishiyama, M. Future prospects of personalized chemotherapy in gastric cancer patients: results of a prospective randomized pilot study. *Gastric Cancer* 6 (suppl 1) : 82-89, 2003.
- 16 . Ito, R¹., Oue, N¹., Zhu, X¹., Yoahida, K., Nakayama, H¹., Yokozaki, H¹., Yasui, W¹. (¹Department of Molecular pathology, Hiroshima University) Expression of integrin-linked kinase is closely correlated with invasion and metastasis of gastric carcinoma. *Virchows Arch*, 442, 118-123, 2003.
- 17 . Zhang, J¹., Ito, R¹., Oue, N¹., Zhu, X¹., Kitadai, Y¹., Yoshida, K., Nakayama, H¹., Yasui, W¹. (¹Department of Molecular

- pathology, Hiroshima University) Expression of thrombospondin-1 is correlated with microvessel density in gastric carcinoma. Virchows Arch 442: 563-568, 2003.
- 18 . Ito, R¹., Nakayama, H¹., Yoshida, K., Kuraoka, K¹., Motoshita, J¹., Oda, N¹., Oue, N¹., Yasui, W¹. (¹Department of Molecular pathology, Hiroshima University) Expression of osteoprogenin correlates with aggressiveness and poor prognosis of gastric carcinoma. Virchows Arch 443: 146-151, 2003.
- 19 . Oue, N¹., Oshimo, Y¹., Nakayama, H¹., Ito, R¹., Yoshida, K., Matsusaki, K¹., Yasui, W¹. (¹Department of Molecular pathology, Hiroshima University) DNA methylation of multiple genes in gastric carcinoma: association with histological type and CpG island methylator phenotype. Cancer Sci. 94: 901-905, 2003.
- 20 . Oshimo, Y¹., Nakayama, H¹., Ito, R¹., Kitadai, Y²., Yoshida, K., Chayama, K²., Yasui, W¹. (¹Department of Molecular pathology, Hiroshima University, ²Department of Internal Medicine, Hiroshima University) Promoter methylation of cyclin D2 gene in gastric carcinoma. International Journal of Oncology 23: 1663-1670, 2003. (I)
- 21 . Kuniyasu, H¹., Ohmori, H¹., Sasaki, T¹., Sasahira, T¹., Yoshida, K., Kitadai, Y²., Fidler, IJ³. (¹Department of Pathology, Nara Medical University, ²Department of Internal Medicine, Hiroshima University, ³MD Anderson Cancer Center) Production of Interleukin 15 by human colon cancer cells is associated with induction of mucosal hyperplasia, angiogenesis and metastasis. Clinical Cancer Research 9: 4802-4810, 2003. (I)
- 22 . Hihara, J., Hirai, T., Inoue, H., Ueno, H., Yoshida, K., Toge, T.: Mechanism of surgical oncogenesis and its regulation. International Congress Series 1255: 317-320, 2003.
- 23 . Goodison, S. ^{*1}, Kawai, K. ^{*1}, Hihara, J., Jiang, P. ^{*2}, Yang, M. ^{*2}, Urquidí, V. ^{*1}, Hoffman, R.M. ^{*2}, Tarin, D. ^{*1} (^{*1} Cancer Center, Univ. of California at San Diego, ^{*2}AntiCancer Inc., USA) : Prolonged dormancy and site-specific growth potential of cancer cells spontaneously disseminated from nonmetastatic breast tumors as revealed by labeling with green fluorescent protein. Clinical Cancer Research 9:3808-14, 2003.
- 24 . Ueno, H., Yoshida, K., Hirai, T., Kono, F., Kambe, M., Toge, T. Quantitative detection of carcinoembryonic antigen messenger RNA in the peritoneal cavity of gastric cancer patients by real time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. Anticancer Research 23: 1701-1708, 2003.
- 25 . Hamai, Y., Oue, N., Mitani, Y., Nakayama, H., Ito, R., Matsusaki, K., Yoshida, K., Toge, T. and Yasui, W.: DNA hypermethylation and histone hypoacetylation of the HMTF gene is associated with reduced expression in gastric carcinoma. Cancer Science, 94(8), 692-698, 2003.
- 26 . Hamai, Y., Oue, N¹., Mitani, Y¹., Nakayama, H¹., Ito, R¹., Matsusaki, K¹., Yoshida, K., Toge, T., Yasui, W¹. (¹Department of Molecular pathology, Hiroshima University) DNA hypermethylation and histone hypoacetylation of the HMTF gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma. Cancer Science 94: 692-698 , 2003 .
- 27 . 峠 哲哉 : 助手の術者に対する配慮 . 消化器外科 , 26(10) , 1491-1495 , 2003 .
- 28 . 峠 哲哉 : 特集によせて— Sentinel node navigation surgery の今日・明日— . 日本外科学会雑誌 , 104(11) , 745-746 , 2003 .

29. 峠 哲哉：特集にあたって．癌治療と宿主，15(4)，6-7，2003．
30. 佐伯俊昭，戸井雅和，峠 哲哉，笹野公伸，野口眞三郎，渡辺亨，池田正，田部井敏夫，高塚雄一，木村盛彦，高嶋成光：乳がん薬物療法の現状（内分泌療法）．乳癌の臨床，18(5)，457-469，2003．
31. 平井敏弘，大田耕司，檜原 淳，吉田和弘，峠 哲哉：LES 温存による胃全摘後の逆流性食道炎を防ぐ工夫．消化器外科，26，155-160，2003．
32. 金 隆史，吉田和弘，大崎昭彦，平井敏弘，峠 哲哉：転移性腫瘍に対する化学療法の治療成績．広島医学 56: 67-73, 2003.
33. 金 隆史，恵美 学，田邊和照，峠 哲哉：制癌剤の新しい視点，制癌剤の効果増強，遺伝子併用療法，アンチセンス．Surgery Frontier 10: 94-100, 2003.
34. 金 隆史，峠 哲哉：がん研究にける個別化と EBM, 臨床腫瘍学 3rd edition, 癌と化学療法社：139-146, 2003.
35. 山口佳之，南 一仁，峠 哲哉：大腸癌の診断と治療．術前・術後におけるインフォームド・コンセント．日本臨床，61，564-568，2003．
36. 山口佳之，川淵義治，大下純子，峠 哲哉：全血アッセイによる CEA ペプチドスクリーニング．日消外会誌，36，171，2003．
37. 山口佳之，峠 哲哉：免疫反応と遺伝子解析．Surgery Frontier, 10, 45-48, 2003.
38. 吉田和弘，田邊和照，藤井大輔，上野秀晃，峠 哲哉：胃癌における PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) γ 発現の意義．日本外科系連合会誌，28，195-199，2003．
39. 吉田和弘，峠 哲哉：胃癌肝転移．肝胆膵，46，609-616，2003．
40. 吉田和弘，峠 哲哉：消化器癌化学療法における DIF の役割．コンセンサス，2，105-107，2003．
41. 吉田和弘，大田耕司，檜原 淳，田邊和照，南 一仁，山口佳之，峠 哲哉：胃癌化学療法における second line としての Weekly Docetaxel の有用性．癌と化学療法，30，1927-1932, 2003.
42. 宮原栄治，山下芳典，清水克彦，平井敏弘，峠 哲哉：感染を契機に発見され，胸腔鏡補助下に切除した先天性気管支のう胞の1例．日本呼吸器外科学雑誌，17，25-29，2003．
43. 宮原栄治，清水克彦，世戸芳博，峠 哲哉：CT 検診にて長期経過が観察可能であった小型肺腺癌の3例．広島医学，56，420-422，2003．
44. 檜原 淳，峠 哲哉：食道癌治療ガイドライン - 日本食道疾患研究会・編 2002年12月版 - ．広島医学，56，465-469, 2003.
45. 檜原 淳，峠 哲哉：癌細胞転移モデル作製法．Surgery Frontier，10, 300-303, 2003.

46. 檜原 淳, 上野秀晃, 峠 哲哉: Sentinel node navigation surgery の現状と展望 - 各種 tracer の特性蛍光ビーズ (fluorescent microsphere) . 日本外科学会雑誌, 104, 762-764, 2003.
47. 大田耕司, 山口佳之, 峠 哲哉: 転移性肺腫瘍に対する樹状細胞と癌抗原ペプチドを用いて誘導した活性化自己リンパ球移入療法. 日本臨床, 61, 646-650, 2003 .
48. 大田耕司, 吉田和弘, 檜原 淳, 峠 哲哉: QOL を考慮した胃癌手術 - LES 温存胃全摘術 - . 広島医学, 56, 639-641, 2003 .
49. 清水克彦, 吉田和弘, 平井敏弘, 峠 哲哉: 開腹方法の違いによる胃癌術後イレウスの発生頻度に関する検討. 日本臨床外科学会雑誌, 64, 801-804, 2003 .
50. 清水克彦, 山下芳典, 峠 哲哉: 慢性閉塞性肺疾患の肺切除術に与える影響と断端補強剤の有用性に関する検討. 広島医学, 56, 381-384, 2003 .
51. 清水克彦, 山下芳典, 平井敏弘, 峠 哲哉: 末梢腫瘍性病変に対する胸腔鏡下肺生検時におけるマーキングの必要性に関する検討. 日本内視鏡外科学会雑誌, 8, 474-478, 2003 .
53. 南 一仁, 山口佳之, 大下純子, 川淵義治, 清水克彦, 大田耕司, 檜原 淳, 宮原栄治, 峠 哲哉: 抗原提示細胞への腫瘍 RNA 遺伝子導入に関する基礎的検討. 癌と化学療法, 30(11), 1813-1816, 2003 .
53. 大下純子, 山口佳之, 南 一仁, 宮原栄治, 川淵義治, 清水克彦, 大田耕司, 檜原 淳, 峠 哲哉: TRiDAK (Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer) 細胞の誘導. 癌と化学療法, 30, 1809-1812, 2003 .
54. 浜井洋一, 棚田 稔, 青儀健二郎, 石崎雅浩, 久保義郎, 大住省三, 栗田 啓, 佐伯英行, 高嶋成光: 消化器外科術後肺塞栓症の5例. 日消外会誌, 36(2), 166-170, 2003 .
55. 松浦一生, 野間浩介, 馬場信年, 高永甲文男, 峠 哲哉: 気腫性胆嚢炎を併発した胆嚢捻転症の 1 例. 日臨外医会誌, 64, 1450-1454, 2003 .
56. 松浦一生, 野間浩介, 峠 哲哉: 虫垂軸捻転にて発症した虫垂粘液嚢腫の 1 例. 日臨外医会誌, 64, 1948-1951, 2003 .
57. 山口智仁, 鴻江俊治^{*}, 池田泰治^{*}, 岡村 健^{*}(^{*}国立病院九州がんセンター消化器外科): 大腸癌肝転移の外科療法. 癌転移 - 基礎と臨床アップデート - . 日本臨床, 61, 増刊号8, 585-588, 2003 .
58. 沖田理貴, 大住省三, 高嶋成光, 佐伯俊昭, 青儀健二郎: 腫瘍マーカー上昇後30 ヶ月間再発巢の同定をしえなかった再発乳癌の1症例. 乳癌の臨床, 18, 159-162, 2003 .
59. 沖田理貴, 亀田 彰, 向田秀則, 平林直樹, 久松和史, 多幾山 渉, 林 雄三^{*}, 立山義朗^{*}(^{*}病理部): 小腸転移による腸重積で発症した肺大細胞癌の 1 例. 日本胸部臨床, 62, 464-470, 2003 .
60. 沖田理貴, 佐伯修二, 向田秀則, 久松和史, 平林直樹, 亀田 彰, 多幾山 渉, 林 雄三^{*}, 立山義朗^{*}(^{*}病理部): 横行結腸間膜原発巨大脂肪腫の1例. 日消外会誌, 36, 1708-1712, 2003 .

B. 学会発表

- 1 . Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., Uchida, Y., Osaki, A., Toge, T.: Therapeutic efficacy of antisense HER-2 and Bcl-2 in combination with anticancer drugs in breast cancer -A comparative preclinical study on antitumor effect between Herceptin, antisense HER-2 and Bcl-2-. 39th. Annual Meeting of Am. Soc. of Clin. Oncol. Chicago, 2003.
- 2 . Kim, R., Tanabe, K., Emi, M., Uchida, Y., Inoue, H., Toge, T.: Antisense therapy targeting antiapoptotic protein for enhancement of drug-sensitivity in solid tumors. 94th. Annual Meeting of Am. Assoc. for Cancer Research, Washington, 2003.
- 3 . Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., Toge, T.: Antisense therapy targeting antiapoptotic protein, Bcl-2 for enhancement of chemotherapeutic effect in solid tumors. 9th. Annual Meeting of Jpn. Soc. of Gene Therapy, Tokyo, 2003.
- 4 . Yoshida, K.¹, Hirabayashi, N.², Takiyama, W.², Ninomiya, M.³, Takakura, N.³, Sakamoto, J.⁴, Nishiyama, M.⁵, Toge, T.¹,
Results Of A Combination Phase I Study Of S-1 And Docetaxel With Advanced Or Recurrent Gastric Cancer 5th International Gastric Cancer Congress, May, Rome, 2003.
¹Dep of Surg Oncol and ⁵Dep of Translational Cancer Res, Res Inst for Rad Biol and Med, Graduate School of Med Sci, Hiroshima Univ. ²Dep of Surg, Hiroshima City Asa Hosp, ³Dep of Surg, Hiroshima City Hosp, ⁴Dep of Epidemiol and Clin Res Inform Managemetn, Kyoto Univ, Grad School of Med, Faculty of Medicine
- 5 . Yoshida, K.¹, Hirabayashi, N.², Takiyama, W.², Ninomiya, M.³, Takakura, N.³, Sakamoto, J.⁴, Nishiyama, M.⁵, Toge, T.¹,
Results Of A Combination Phase I Study Of S-1 And Docetaxel With Advanced Or Recurrent Gastric Cancer American Society of Clinical Oncology, May, Chicago, 2003.
¹Dep of Surg Oncol and ⁵Dep of Translational Cancer Res, Res Inst for Rad Biol and Med, Graduate School of Med Sci, Hiroshima Univ. ²Dep of Surg, Hiroshima City Asa Hosp, ³Dep of Surg, Hiroshima City Hosp, ⁴Dep of Epidemiol and Clin Res Inform Managemetn, Kyoto Univ, Grad School of Med, Faculty of Medicine
- 6 . Goodison, S.^{*1}, Kawai, K.^{*1}, Hihara, J., Jiang P.^{*2}, Yang M. ^{*2}, Urquidi, V.^{*1}, Hoffman, R. M.^{*2}, Tarin, D.^{*1}(^{*1}Cancer Center, Univ. of California at San Diego, ^{*2}AntiCancer Inc., USA) Isogenic cell lines cloned from HT29 human colon carcinoma provide new metastatic gene hunting tools. 94th Annual Meeting of AACR, Tronto, Canada, 2003.
- 7 . Tanabe, K., Yoshida, K., Toge, T.: The effect of OPRT induction for enhancement of drug-sensitivity to 5-FU in gastric cancer cells. 5th Annual Meeting of Int. Gastric Cancer Association, Rome, 2003.
- 8 . Ukon, K., Tanimoto, K., Noguchi, T., Hiyama, K., Toge, T., Fukushima, M., Nishhiyama, M.: Mechanisms of transcriptional regulation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene. 94th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington D.C., 2003.
- 9 . 金 隆史, 田邊和照, 恵美 学, 内田陽子, 井上秀樹, 峠 哲哉:胃癌細胞に対するアンチセンス Bcl-2による抗癌剤感受性の増強とその機序. 第75回日本胃癌学会, 東京, 2003.
- 10 . 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 内田陽子, 大崎昭彦, 峠 哲哉: 乳癌に対する HER-2, Bcl-2を分子標的とした抗癌剤効果増強とその意義. 第1回日本臨床腫瘍学会, 福岡, 2003.
- 11 . 金 隆史, 田邊和照, 恵美 学, 平井敏弘, 峠 哲哉: 甲状腺未分化癌に対するアンチセンス Bcl-2, HER-2による抗癌剤効果増強. 第31回中国四国甲状腺外科研究会. 米子, 2003.

12. 金 隆史, 田邊和照, 恵美 学, 内田陽子, 大崎昭彦, 峠 哲哉: 乳癌センチネルリンパ節シンチグラフィーにおける internal mammary node の臨床的意義. 第15回内分泌外科学会, 京都, 2003.
13. 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 内田陽子, 大崎昭彦, 峠 哲哉: 乳癌に対する HER-2, Bcl-2を分子標的とした抗癌剤効果増強とその機序. 第11回日本乳癌学会. 新潟, 2003.
14. 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 内田陽子, 峠 哲哉: 胃癌に対するアンチセンス Bcl-2による抗癌剤効果増強の前臨床的検討. 第28回日本外科系連合学会, 東京, 2003.
15. 金 隆史, 大田耕司, 峠 哲哉: 消化器癌化学療法におけるクリニカルパスの導入とその有用性の検討. 第58回日本消化器外科学会総会, 東京, 2003.
16. 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 大崎昭彦, 峠 哲哉: 乳癌細胞に対するアンチセンス c-Jun による抗癌剤感受性の増強. 第62回日本癌学会, 名古屋, 2003.
17. 金 隆史, 田邊和照, 恵美 学, 内田陽子, 峠 哲哉: 固形癌に対するアンチセンス療法: Bcl-2を分子標的とした癌化学療法の効果増強と臨床応用, 第41回日本癌治療学会, 札幌, 2003.
18. 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 峠 哲哉: 甲状腺未分化癌に対する分子標的治療, 第36回甲状腺外科研究会, 京都, 2003.
19. 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 峠 哲哉: 胃癌細胞に対するアンチセンス Bcl-2による抗癌剤効果増強の前臨床試験, 第65回日本臨床外科学会, 福岡, 2003.
20. 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 峠 哲哉: 胃癌細胞に対するアンチセンス Bcl-2を用いた抗癌剤効果増強の前臨床的検討, 第16回日本バイオセラピー学会学術集会総会, シンポジウム2, 分子標的治療, 富山, 2003.
21. 金 隆史, 恵美 学, 田邊和照, 内田陽子, 井上秀樹, 峠 哲哉: 胃癌に対するアンチセンス Bcl-2を用いた抗癌剤効果増強に関する前臨床試験. 第36回制癌剤適応研究会, 岡山, 2003.
22. 金 隆史, 峠 哲哉: 胃癌術後補助化学療法の有効性と今後の課題. 東京がん化学療法研究会月例会, 東京, 2003.
23. 金 隆史, 大崎昭彦, 峠 哲哉, 金子真弓, 井内康輝: 乳房温存術の断端陽性に及ぼす諸因子 - 乳癌の局所進展における HER - 2蛋白発現の意義. 第33回広島乳腺疾患研究会. 広島, 2003.
24. 金 隆史, 大崎昭彦, 峠 哲哉: 進行乳癌に対する Neoadjuvant chemotherapy (NAC) の臨床的意義. 第16回中国四国乳腺疾患研究会, 広島, 2003.
25. 金 隆史, 大田耕司, 吉田和弘, 峠 哲哉: 高度進行・再発胃癌に対する CPT-11の臨床効果. CPT-11 FORUM IN HIROSHIMA, 広島, 2003.
26. 金 隆史, 峠 哲哉: M.D. アンダーソンがんセンターにおける乳がんをモデルとした集学的治療とチームアプローチ - 患者ベネフィットの向上を目指して -. 九州・沖縄薬物療法研究会, 福岡, 2003.

26. 山口佳之, 川淵義治, 大下純子, 大田耕司, 清水克彦, 南 一仁, 檜原 淳, 宮原栄治, 峠 哲哉: 再発消化器癌に対する活性化自己リンパ球移入療法の up-to-date. 第58回日本消化器外科学会総会 [パネルディスカッション], 東京, 2003.
28. 山口佳之, 大下純子, 川淵義治, 大田耕司, 清水克彦, 南 一仁, 宮原栄治, 峠 哲哉: 活性化自己リンパ球移入療法の現状と新展開. 第21回日本ヒト細胞学会 [シンポジウム], さいたま, 2003.
29. 山口佳之, 川淵義治, 大下純子, 南 一仁, 沖田理貴, 弘中克治, 大田耕司, 清水克彦, 檜原 淳, 宮原栄治, 峠 哲哉: 樹状細胞を応用した癌に対する活性化自己リンパ球移入療法. 第41回日本癌治療学会総会 [シンポジウム], 札幌, 2003.
30. 山口佳之, 大下純子, 川淵義治, 南 一仁, 大田耕司, 清水克彦, 檜原 淳, 宮原栄治, 峠 哲哉: 個別化癌免疫療法. 第65回日本臨床外科学会総会 [パネルディスカッション], 福岡, 2003.
31. 山口佳之, 川淵義治, 大下純子, 清水克彦, 大田耕司, 南 一仁, 檜原 淳, 宮原栄治, 峠 哲哉: CD4+ キラー細胞の解析と HLA class II+ 癌細胞. 第103回日本外科学会総会, 札幌, 2003.
32. 吉田和弘, 平林直樹¹⁾, 多幾山 渉¹⁾, 二宮基樹²⁾, 高倉範尚²⁾, 坂本純一³⁾, 西山正彦⁴⁾, 峠 哲哉 (¹安佐市民病院外科, ²社会保険広島市民病院外科, ³京都大学大学院疫学研究情報管理学講座, ⁴広島大学原爆放射能医学研究所分子情報): 進行・再発胃癌に対する TS-1 と Docetaxel 併用療法の第 I 相臨床試験. 第75回日本胃癌学会総会, 東京, 2003.
33. 吉田和弘, 田邊和照, 上野秀晃, 藤井大輔, 峠 哲哉, 西山正彦 (¹広島大学・原医研腫瘍外科, 遺伝子診断・治療開発研究分野): 胃癌化療法における個別化療法の可能性第58回日本消化器外科学会総会, 東京, 2003.
34. 吉田和弘, 檜原 淳, 田邊和照, 大田耕司, 藤井大輔, 坂本純哉, 峠 哲哉: 腹腔鏡下胃粘膜下腫瘍切除のこつ. 第65回日本臨床外科学会総会, 福岡, 2003.
35. 吉田和弘, 田邊和照, 藤井大輔, 坂本純哉, 峠 哲哉, 大上直秀¹, 安井 弥¹ (¹広島大学・分子病理学): イレッサによる胃癌細胞の増殖抑制効果. 第41回日本癌治療学会総会, 札幌, 2003.
36. 吉田和弘, 田邊和照, 藤井大輔, 坂本純哉, 峠 哲哉, 大上直秀¹, 安井 弥¹ (¹広島大学・分子病理学): イレッサによる胃癌細胞の増殖抑制効果. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003.
37. 吉田和弘, 田邊和照, 藤井大輔, 坂本純哉, 金 隆史, 山口佳之, ¹西山正彦, 峠 哲哉 (¹広島大学・原医研腫瘍外科, 遺伝子診断・治療開発研究分野): 日本における胃癌の化学療法 - 生存期間の延長を期待して. 第13回日本癌病態治療研究会, 広島, 2003.
38. 吉田和弘: 食道癌, 胃癌における分子標的治療の基礎的検討. 厚生労働省班会議広島, 2003.
39. 吉田和弘: 胃癌化学療法の最近の動向. 滋賀医科大学消化器癌化学療法研究会, 滋賀, 2003.
40. 吉田和弘, 藤井大輔, 田邊和照, 水入寛純, 清水克彦, 峠 哲哉: 高度進行・再発胃癌に対する2nd line としての Paclitaxel の有用性. 広島胃癌セミナー, 広島, 2003.

41. 吉田和弘, 田邊和照, 檜原 淳, 大田耕司, 金 隆史, 山口佳之, 峠 哲哉, 西山正彦(広島大学・原医研・遺伝子診断・治療開発研究分野): 胃癌術後化学療法の問題点と展望. 第回中国四国外科学会シンポジウム, 徳島 2003 .
42. 吉田和弘: 消化器癌化学療法の現状. 広島大学病院研修会, 広島, 9月, 2003 .
43. 吉田和弘: 消化器がんにおける新規抗癌剤の役割第8回神奈川慶応外科腫瘍研究会特別講演, 横浜, 2003 .
44. 吉田和弘: 胃癌治療の最近の話題. 徳山市薬剤師会講演会, 徳山, 2003 .
45. 大崎昭彦, 上野秀晃, 金 隆史, 峠 哲哉: 乳癌における最適なセンチネルリンパ節同定法と微小転移診断法の探索. 第103回日本外科学会総会, 札幌, 2003 .
46. 大崎昭彦, 上野秀晃, 金 隆史, 峠 哲哉: 99mTc- フチン酸とインジゴカルミンを用いた乳癌のセンチネルリンパ節生検と微小転移の検索. 第11回日本乳癌学会, 新潟, 2003 .
47. 大崎昭彦^{*1}, 金 隆史^{*1}, 光山昌珠^{*2}, 紅林淳一^{*3}, 園尾博司^{*3}, 西村令喜^{*4}, 古賀稔啓^{*5}, 村上 茂^{*6}, 大野真司^{*6}, 峠 哲哉[〃] (^{*1} 広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科, ^{*2} 北九州医療センター外科, ^{*3} 川崎医科大学乳腺甲状腺外科, ^{*4} 熊本市民病院外科, ^{*5} 久留米大学第一外科, ^{*6} 国立病院九州がんセンター乳腺科): 進行・再発乳癌に対する weekly Paclitaxel+UFT 併用化学療法の第1相試験. 第41回日本癌治療学会総会, 札幌, 2003 .
48. 大崎昭彦, 内田陽子, 金 隆史, 峠 哲哉: 進行・再発乳癌に対する docetaxel biweekly 投与の使用経験. 第65回日本臨床外科学会総会, 福岡, 2003 .
49. 大崎昭彦^{*1}, 金 隆史^{*1}, 内田陽子^{*1}, 峠 哲哉^{*1}, 金子真弓^{*2}, 井内康輝[〃] (^{*1} 広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科, ^{*2} 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学): 当科における乳房温存療法の成績. 第16回中国四国乳腺研究会, 広島, 2003 .
50. 宮原栄治, 山下芳典, 清水克彦, 平井敏弘, 峠 哲哉: 長期観察した両葉多発 Ground-Glass attenuation (GGA) の1例, 第20回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2003 .
51. 宮原栄治, 古川高意, 檜原 淳, 平井敏弘, 峠 哲哉: 食道癌近傍に発生した食道平滑筋腫の1例. 第57回日本消化器外科学会総会, 東京 .
52. 宮原栄治, 大下純子, 川淵義治, 大田耕司, 清水克彦, 檜原 淳, 南 一仁, 山口佳之, 峠 哲哉: 肺癌腫瘍浸潤リンパ球における腫瘍特異的 CTL の発現 - T 細胞受容体遺伝子による解析. 第41回日本癌治療学会総会, 札幌 .
53. 宮原栄治, 清水克彦, 峠 哲哉: カルボプラチン, タキソール併用療法が奏効した胸腺カルチノイドの1例. 第44回日本肺癌学会総会, 東京, 2003 .
54. 宮原栄治, 清水克彦, 峠 哲哉: natural history を追跡できた肺腺癌の4例. 第65回日本臨床外科学会総, 福岡, 2003 .
55. 宮原栄治, 山口佳之, 清水克彦, 上野秀晃, 峠 哲哉: 肺癌症例の腫瘍局所および末梢血における HER2特異

的 CTL の発現 56回日本胸部外科学会総会，東京，2003．

- 56．宮原栄治，山口佳之，大下純子，川淵義治，大田耕司，清水克彦，檜原 淳，南 一仁，峠 哲哉：シイタケ菌糸体抽出物（L・E・M）併用による癌補助化学療法時の免疫抑制改善作用．第16回 JSBT 学会，富山．
- 57．宮原栄治，清水克彦，峠 哲哉：CBDCA+weekly TAXOL 療法が奏効した胸腺カルチノイドの1例．第42日本肺癌学会中国四国地方会，下関．
- 58．檜原 淳，上野秀晃，井上秀樹，吉田和弘，平井敏弘，峠 哲哉：食道癌手術における侵襲軽減の必要性 - Surgical Oncotaxis の観点から - ．第103回日本外科学会総会，札幌，2003．
- 59．檜原 淳，上野秀晃，井上秀樹，吉田和弘，平井敏弘，峠 哲哉：気道系浸潤進行食道癌に対する食道パイパス術．第57回日本食道学会学術集会，京都，2003．
- 60．檜原 淳，井上秀樹，上野秀晃，吉田和弘，平井敏弘，峠 哲哉：食道癌切除周術期における生体反応の制御と癌の治療成績に与える影響．第58回日本消化器外科学会総会，東京，2003．
- 61．檜原 淳，上野秀晃，清水克彦，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：切除不能進行食道癌に対する放射線併用 low dose CDDP+5FU 療法の治療成績．第41回日本癌治療学会総会，札幌，2003．
- 62．檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：高齢者食道癌に対する低侵襲手術としての非開胸食道拔去術．第65回日本臨床外科学会総会，福岡，2003．
- 63．檜原 淳，川淵義治，大田耕司，鈴木崇久，水入寛純，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：食道癌周術期におけるシベレスタットナトリウムの効果．第10回外科侵襲とサイトカイン研究会，東京，2003．
- 64．檜原 淳，井上秀樹，清水克彦，上野秀晃，吉田和弘，平井敏弘，峠 哲哉：食道癌周術期における生体反応の制御 - 各種薬剤による効果の比較 - ．第7回広島生体侵襲反応研究会，広島，2003．
- 65．檜原 淳，上野秀晃，鈴木崇久，水入寛純，大田耕司，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：食道癌周術期におけるシベレスタットナトリウムの使用経験．広島 SIRS・ALI/ARDS セミナー，広島，2003．
- 66．大田耕司，吉田和弘，井上秀樹，南 一仁，檜原 淳，平井敏弘，峠 哲哉：CPT-11+CDDP 投与により癌性腹膜炎によるイレウス症状が改善した1症例．第75回日本胃癌学会総会，東京，2003．
- 67．大田耕司，山口佳之，大下純子，川淵義治，清水克彦，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：Trastuzumab による LAK の Her2陽性細胞株に対する細胞障害活性の増強，第103回日本外科学会総会，札幌，2003．
- 68．大田耕司，山口佳之，大下純子，川淵義治，清水克彦，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：Trastuzumab による LAK の Her2陽性細胞株に対する細胞障害活性の増強，第11回日本乳癌学会総会，新潟，2003．
- 69．大田耕司，井上秀樹，峠 哲哉，澤村明廣：再発あるいは転移性肝癌に対する低出力経皮的マイクロ波肝腫瘍凝固療法，第15回日本肝胆膵外科関連会議，石川，2003．
- 70．大田耕司，川淵義治，井上秀樹，吉田和弘，峠 哲哉，澤村明廣：転移性肝癌に対するマイクロ波肝腫瘍凝固

療法，第65回日本臨床外科学会総会，福岡，2003．

71．大田耕司，川淵義治，吉田和弘，峠 哲哉，井上秀樹**，澤村明廣*：低出力経皮的マイクロ波肝腫瘍凝固療法の再発転移性肝癌に対する有用性の検討，第22回マイクロウェーブサージェリー研究会，横浜，2003．

72．大田耕司，吉田和弘，井上秀樹，檜原 淳，南 一仁，平井敏弘，峠 哲哉：術前診断困難であった上腹部腫瘍の1例，第22回広島腫瘍外科研究会，広島，2003．

73．大田耕司，吉田和弘，檜原 淳，峠 哲哉：QOL を考慮した胃癌手術 - LES 温存胃全摘術 - ，第84回広島癌治療研究会，広島，2003．

74．清水克彦，山下芳典，峠 哲哉：von Reclinghausen 病に合併した悪性神経鞘腫の孤立肺転移に対し肺葉切除を施行した1例．第20回呼吸器外科学会総会，東京，2003．

75．清水克彦，檜原 淳，上野秀晃，峠 哲哉：進行食道癌根治術後補助療法としての low-dose FP を用いた放射線化学療法の意義．第57回日本食道学会学術集会，京都，2003．

76．清水克彦，檜原 淳，上野秀晃，峠 哲哉：進行食道癌根治術後補助療法としての low-dose FP を用いた放射線化学療法の意義．第58回日本消化器外科学会総会，東京，2003．

77．南 一仁，山口佳之，峠 哲哉：Colon preparation における内服抗生物質の功罪．第58回大腸癌研究会，東京，2003．

78．南 一仁，吉田和弘，平井敏弘，峠 哲哉：胃底腺領域に発生した分化型胃癌の1例．第75回日本胃癌学会，東京，2003．

79．南 一仁，山口佳之，大下純子，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：腫瘍 RNA / 樹状細胞を用いた腫瘍特異的 CTL 誘導の基礎的検討．第41回日本癌治療学会総会，札幌，2003．

80．南 一仁，山口佳之，大田耕司，清水克彦，田邊和照，吉田和弘，峠 哲哉：Gastrointestinal stromal tumor に対する Imatinib の臨床効果．第65回日本臨床外科医学会総会，福岡，2003．

81．南 一仁，山口佳之，大下純子，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：腫瘍 RNA 導入樹状細胞の樹立と機能解析．第16回バイオセラピー学会，富山，2003．

82．南 一仁，山口佳之，大下純子，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：抗原提示細胞への腫瘍 RNA 遺伝子導入に関する基礎的検討．第24回癌免疫外科研究会，千葉，2003．

83．南 一仁，山口佳之，大田耕司，清水克彦，田邊和照，吉田和弘，峠 哲哉：Gastrointestinal stromal tumor に対する Imatinib の臨床効果．第78回中国四国外科学会総会，徳島，2003．

84．田邊和照，吉田和弘，藤井大輔，上野秀晃，平井敏弘，峠 哲哉：OPRT 遺伝子導入による胃癌細胞株抗癌剤感受性増強に関する検討．第75回日本胃癌学会総会，東京，2003．

85．田邊和照，金 隆史，井上秀樹，内田陽子，大崎昭彦，峠 哲哉：乳癌細胞株に対する antisense HER-2による

抗癌剤感受性増強の検討．第103回日本外科学会総会，札幌，2003．

- 86．田邊和照，金 隆史，恵美 学，内田陽子，峠 哲哉：antisense HER-2による乳癌細胞株抗癌剤感受性変化に関する検討．第62回日本癌学会，名古屋，2003．
- 87．田邊和照，吉田和弘，藤井大輔，峠 哲哉：進行再発胃癌に対する TS-1の臨床成績と長期生存例の検討．第65回日本臨床外科学会，福岡，2003．
- 88．田邊和照，金 隆史，恵美 学，内田陽子，大崎昭彦，峠 哲哉：乳癌細胞株における Antisense ODN, Herceptin による HER-2の modulation と抗癌剤感受性変化に関する検討．第11回日本乳癌学会，新潟，2003．
- 89．田邊和照，吉田和弘，檜原 淳，大田耕司，峠 哲哉：腹腔鏡下胃粘膜下腫瘍切除術の検討．第85回広島がん治療研究会，広島，2003．
- 90．川淵義治，山口佳之，大下純子，清水克彦，大田耕司，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：ペプチド反応性 CTL のスクリーニング．第58回日本消化器外科学会総会，東京，2003．
- 91．川淵義治，大田耕司，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：転移性肝癌に対する肝動注療法．第65回日本臨床外科学会総会，福岡 2003．
- 92．川淵義治，山口佳之，大下純子，清水克彦，大田耕司，南 一仁，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：ペプチド反応性 CTL のスクリーニング．第24回癌免疫外科研究会，千葉，2003．
- 93．鈴木崇久，佐藤幸雄，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：直腸印環細胞癌にて術後胃転移を来した 1 症例．第41回日本癌治療学会総会．札幌，2003．
- 94．鈴木崇久，田邊和照，大田耕司，吉田和弘，峠 哲哉：進行・再発胃癌に対して Docetaxel/TS-1 併用療法が奏功した1例．日本胃癌学会総会，米子，2004．
- 95．水入寛純，吉田和弘，清水克彦，田邊和照，峠 哲哉：スキルス胃癌に対し Weekly Paclitaxel が著明に奏効した一症例．第41回日本癌治療学会総会，札幌，2003．
- 96．笹田伸介，水入寛純，檜原 淳，上野秀晃，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：食道癌術後再建胃管壊死の 1 例．第56回広島医学会総会，広島，2003．
- 97．大西哲平，田邊和照，清水克彦，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉，木村昭郎：化学療法にて CR 後通過障害を来した消化管悪性リンパ腫の 2 症例．第85回広島がん治療研究会，広島，2003．
- 98．三浦奈央子，檜原 淳，上野秀晃，宮原栄治，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：食道原発 lymphoepithelioma-like carcinoma の 1 例．第78回中国四国外科学会総会，徳島，2003．
- 99．見前隆洋，清水克彦，内田陽子，吉田和弘，山口佳之，峠 哲哉：S 状結腸癌術後孤立脾転移の 1 例．第161回広島外科会，広島，2003．
- 100．藤井大輔，吉田和弘，田邊和照，上野秀晃，峠 哲哉：胃癌および食道癌細胞株を用いたPPAR γ リガンドの

意義．第75回日本胃癌学会，東京，2003．

- 101．藤井大輔，吉田和弘，田邊和照，上野秀晃，峠 哲哉：食道癌細胞株を用いたPPAR γ リガンドと各種抗癌剤の効果とその機序の検討．第103回日本外科学会総会，北海道，2003．
- 102．藤井大輔，吉田和弘，大崎昭彦，上野秀晃，峠 哲哉：食道癌細胞株を用いたCOX₂とPPAR γ リガンドと関連性の検討．第58回日本消化器外科学会総会，東京，2003．
- 102．藤井大輔，吉田和弘，田邊和照，上野秀晃，峠 哲哉：食道癌細胞株を用いたPPAR γ リガンドと各種抗癌剤の効果とその機序の検討．第51回日本癌学会総会，東京，2003．日本癌学会総会
- 104．右近 圭，峠 哲哉，西山正彦：cDNA マイクロアレイを用いたテイラード癌化学療法の開発研究：関連遺伝子の抽出と定量的効果予測のための新しいアプローチ．第103回日本外科学会総会，札幌，2003．
- 105．右近 圭，谷本圭司，野口琢矢，下国達志，大松秀明，檜山桂子，福島正和，峠 哲哉，西山正彦：ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）遺伝子転写調節に関わる因子の解析．第62回日本癌学会総会，名古屋，2003．
- 106．大下純子，山口佳之，南 一仁，宮原栄治，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，峠 哲哉：TRiDAK（Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer）細胞の誘導．第103回日本外科学会総会，札幌，2003．
- 107．大下純子，山口佳之，南 一仁，宮原栄治，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，峠 哲哉：TRiDAK（Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer）細胞の誘導．第58回日本消化器外科学会総会，東京，2003．
- 108．大下純子，山口佳之，南 一仁，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：TRiDAK（Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer）細胞の誘導．第58回日本癌学会総会，名古屋，2003．
- 109．大下純子，山口佳之，南 一仁，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：TRiDAK（Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer）細胞の誘導．第41回日本癌治療学会総会，札幌，2003．
- 110．大下純子，山口佳之，南 一仁，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：TRiDAK（Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer）細胞の誘導．第65回日本臨床外科医学会総会，福岡，2003．
- 111．大下純子，山口佳之，南 一仁，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：TRiDAK（Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer）細胞の誘導．バイオセラピー学会，富山，2003．
- 112．大下純子，山口佳之，南 一仁，宮原栄治，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，峠 哲哉：TRiDAK（Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer）細胞の誘導．第24回癌免疫外科研究会，千葉，2003．
- 113．大下純子，山口佳之，南 一仁，宮原栄治，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，峠 哲哉：腫瘍 RNA 導入樹状細胞による腫瘍特異的 CTL の誘導．第12回日本癌病態治療研究会，広島，2003．
- 114．大下純子，山口佳之，南 一仁，川淵義治，清水克彦，大田耕司，檜原 淳，宮原栄治，峠 哲哉：TRiDAK

- (Tumor RNA-Introduced Dendritic Cell-Activated Killer) 細胞の誘導 . 第21回広島がんセミナー国際シンポジウム , 広島 , 2003 .
- 115 . 恵美 学 , 金 隆史 , 田邊和照 , 内田陽子 , 大崎昭彦 , 峠 哲哉 : Bcl-2遺伝子の乳癌細胞株における抗癌剤感受性規定 . 第103回日本外科学会 , 札幌 , 2003 .
 - 116 . 恵美 学 , 金 隆史 , 田邊和照 , 内田陽子 , 大崎昭彦 , 峠 哲哉 : 乳癌細胞株に対する Antisense Bcl-2および Bcl-xL による抗癌剤感受性増強の検討 . 第62回日本癌学会 , 名古屋 , 2003 .
 - 117 . 恵美 学 , 金 隆史 , 田邊和照 , 内田陽子 , 大崎昭彦 , 峠 哲哉 : 乳癌細胞株に対する Antisense Bcl-2および Bcl-xL による抗癌剤感受性規定 . 第41回日本癌治療学会 , 札幌 , 2003 .
 - 118 . 恵美 学 , 金 隆史 , 田邊和照 , 峠 哲哉 : 乳癌細胞に対する Antisense Bcl-2 による抗癌剤感受性増強の検討 . 第36回制癌剤適応研究会 , 岡山 , 2003 .
 - 119 . 浜井洋一 , 大上直秀 , 松村俊二 , 倉岡和矢 , 伊藤玲子 , 中山宏文 , 安井 弥 : 胃癌における EGF 遺伝子プロモータ - の SNP (single nucleotide polymorphism) の検討 . 第92回日本病理学会 , 福岡 , 2003 .
 - 120 . 浜井洋一 , 大上直秀 , 三谷佳嗣 , 伊藤玲子 , 中山宏文 , 松崎圭祐 , 吉田和弘 , 峠 哲哉 , 安井 弥 : 胃癌における HMTF 遺伝子のメチル化とヒストン脱アセチル化による発現抑制 . 第62回日本癌学会 , 名古屋 , 2003 .
 - 121 . 松浦一生 , 上野秀晃 , 大崎昭彦 , 山口佳之 : 乳癌のセンチネルリンパ節における樹状細胞抗原提示能の評価 . 第5回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会 , 大阪 , 2003 .
 - 122 . 松浦一生 , 上野秀晃 , 大崎昭彦 , 山口佳之 : 乳癌のセンチネルリンパ節における樹状細胞抗原提示能の評価 . 第35回 癌とリンパ節研究会 , 札幌 , 2003 .
 - 123 . 沖田理貴 , 久保義郎 , 棚田 稔 , 栗田 啓 , 石崎雅浩 , 青儀健二郎 , 高嶋成光 : 4 型大腸癌 9 切除例の検討 . 第58回日本消化器外科学会総会 , 東京 , 2003 .
 - 124 . 沖田理貴 , 中田昌男 , 澤田茂樹 , 佐伯英行 , 栗田 啓 , 高嶋成光 : 同時性多発肺癌に対する胸腔鏡手術 . 第17回四国内視鏡外科研究会 , 松山 , 2003 .
 - 125 . 沖田理貴 , 佐伯俊昭 , 高嶋成光 , 大住省三 , 青儀健二郎 : ADM, TXT 耐性進行再発乳癌に対する weekly TXL の使用経験 . 第36回愛媛乳腺疾患懇話会 . 松山 , 2003 .
 - 126 . 沖田理貴 , 佐伯俊昭 , 高嶋成光 , 大住省三 , 青儀健二郎 : Weekly TXT による乳癌術前化学療法奏効例の検討 . 第57回愛媛外科集談会 , 宇和 , 2003 .
 - 127 . 沖田理貴 , 大住省三 , 高嶋成光 , 佐伯俊昭 , 青儀健二郎 : 進行再発乳癌に対する全身化学療法中に出現した脳転移に対し γ ナイフを施行後引き続き全身化学療法を施行し奏効した 3 例 . 第78回中国四国外科学会総会 , 徳島 , 2003 .
 - 128 . 埜本純哉 , 吉田和弘 , 田邊和照 , 藤井大輔 , 峠 哲哉 : OPRT (Orotate phosphoribosyltransferase) 遺伝子を導入した胃癌細胞株における5FU の抗腫瘍効果に及ぼす影響 . 第21回広島がんセミナー国際シンポジウム , 広島 ,

2003 .