

研究の分類・属性

外科系・その他

研究の概要

加速器を利用した病院設置可能なホウ素中性子捕捉療法(BNCT)システムを開発し、前向き臨床試験を行い、BNCTの臨床的意義を確立することを目指す。そのために、1)PET/CTを利用した腫瘍中ホウ素濃度計測システムを導入、2)加速器の開発、3)中性子発生ターゲットの開発を行い、4)物理学および生物学的評価後、5)臨床試験を行う。最終的にはBNCTシステムの薬事承認を目指す。

研究経費

87,014 千円

研究班の組織

嘉山孝正	国立がん研究センター理事長	研究総括
伊丹純	国立がん研究センター中央病院放射線治療科科長	事務総括・BNCTの線量反応関係の研究
西尾禎治	国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子繊維学開発部粒子線生物学室室長	加速器BNCT中性子場の物理的特性の研究
中釜斉	国立がん研究センター研究所長	加速器BNCT中性子場の生物学的特性の研究
荒井保明	国立がん研究センター中央病院放射線診断科科長	PETによるBNCT効果予測
藤原康弘	国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科科長	BNCTの臨床試験体制構築の研究

成田善孝	国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科副科長	脳腫瘍に対するBNCTの研究
山本弘史	国立がん研究センター中央病院薬剤部長	ホウ素薬剤の臨床応用の研究
平塚純一	川崎医科大学放射線科(放射線治療)教授	頭頸部がんに対するBNCTの研究
上田聖	京都府立医科大学名誉教授・国立舞鶴病院名誉院長	脳腫瘍に対するBNCT治療の歴史の変遷の研究
河本博	国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科医員	小児腫瘍に対するBNCTを含む特殊放射線治療の研究
今堀良夫	京都府立医科大学非常勤講師・CICS社社長	BNCT加速器の開発
益谷美都子	国立がん研究センター研究所ゲノム安定性研究分野 分野長	BNCTの生物学的効果と至適化の研究
松村 保広	国立がん研究センター東病院臨床開発センターがん治療開発部部長	BNCTを目的とする抗組織因子抗体付加PEGリポソームの開発

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、ホウ素が熱中性子・熱外中性子と非常に高率に核反応を起こし飛程が $9\mu\text{m}$ 程度の α 線を放出する現象と、ホウ素化フェニルアラニン(BPA)などのホウ素化合物が人体投与後選択的に悪性腫瘍内に集積される現象を利用して、悪性腫瘍を治療する方法である。BNCTにより通常の放射線治療では難治性の悪性脳膠腫、悪性黒色腫、再発頭頸部がんなどで効果が示唆されてきた。しかし、熱中性子・熱外中性子源としては原子炉を利用するしかなかったため、BNCTで治療可能な患者は限られ、その臨床的意義は確立されていない。国立がん研究センター中央病院では加速器を熱中性子・熱外中性子源とする加速器BNCTシステムを導入を計画している。当研究においては、世界初である病院設置型加速器BNCTシステムの開発、安全性評価、臨床試験の計画策定、臨床試験を行い、わが国発の技術としての加速器BNCTを確立させ、難治性脳腫瘍、悪性黒色腫、再発頭頸部がんなどに対する新治療を開発する。さらに加速器BNCTシステムの一環として、PETを用いて腫瘍へのホウ素集積程度とBNCT効果予測法の研究も行う。当初、悪性脳膠腫、悪性黒色腫、再発頭頸部がんなどのうちPET検査で腫瘍へのホウ素集積が確認された患者を加速器BNCTの対象とし、加速器BNCTシステムの薬事承認に必要な基礎データを集積する。この世界で初めての試みである病院設置型加速器BNCTシステムの確立により、国立がん研究センターの豊富ながん患者での前向き臨床試験が可能となる。また、加速器BNCTはがん治療におけるブレイクスルーとなる可能性があり、膀胱がん、悪性中皮腫などの難治性のがんでも臨床試験を行い、加速器BNCTの適応拡大も目指す。これらの臨床試験により難治性がんにおける加速器

BNCT の効果が示されれば、従来の治療が無効であった世界中の難治性がん患者の福音となる。そのため、国立がん研究センターには世界中からの患者が加速器 BNCT を求めて集まることが期待される。また、世界初の技術であるため、わが国発の医療技術として世界的市場を展望して研究開発を行うことも必要である。

第1年次

(到達目標)

- 1 高収量の F-BPA 合成経路の確立
- 2 F-BPA PET/CT の臨床試験の開始
- 3 フィンランド・京都・台湾などにおける原子炉 BNCT の研修
- 4 BNCT 用加速器の開発および中性子発生用ターゲットの開発、その他
- 5 重粒子線などを用いた放射線生物学的実験および中性子生物学的効果解析のための基盤整備

(年次評価時点の実績要点)

- 1 エンドトキシン試験・無菌試験などで質的担保を行った高品質の F-BPA を人体投与に十分な収量で産生できるシステムを開発し、自動合成装置が設計された。
- 2 BNCT の高い治療効果が見られるグリオブラストーマ由来の株 (T98G) で F-BPA の集積機序の検討を行い、F-BPA は膜中の L-System を介して細胞内に輸送されることがわかった。更に F-BPA の L-System への親和性はフェニルアラニンと比較して若干低いことが示された。
- 3 F-BPA PET/CT の臨床試験プロトコールを作成中であり、12 月中には国立がん研究センター倫理審査委員会に提出する予定である。倫理審査委員会で承認後、直ちに F-BPA PET/CT を用いた臨床試験を開始する。
- 4 フィンランド・京都・台湾で原子炉 BNCT の見学実習を行った
- 5 加速器としては直線加速器を採用し、中性子発生源としてはリチウムターゲットを開発中である。また、リチウムターゲットの自動再生の際に排出されるベリリウム7を含む放射性汚染物の貯蔵廃棄施設を設計した。BNCT 治療シミュレーションシステムを考案し、患者自動移送システムの基本概念を構築した。
- 5 重粒子線およびガンマ線を用いての相対的生物学的効果 (RBE) の検証系を作成するとともに、PARP 阻害剤の放射線増感作用について研究を進めた

研究成果と考察

第1年次評価時点

本年度における成果は以下のごとくである。

- 1) フィンランド・ヘルシンキ大学における原子炉 BNCT の実際を見学研修を行った。ヘルシンキ大学は現在世界でもつ

とも積極的に BNCT を施行している施設であり、主に頭頸部腫瘍に対する BNCT を施行している。さまざまな患者管理の工夫を実際に見学することができた。現在頭頸部腫瘍に対する Cetuximab+BNCT の臨床試験が進行中であり BNCT を中心とした臨床試験の設定の方法なども習得できた。

- 2) PET/CT のためのポジトロン放出トレーサーの F-BPA の自動合成系を設計した。さらに、半自動合成系で十分な放射能の F-BPA を生成することができた。また、無菌試験・エンドトキシン試験などで生成された F-BPA が患者に安全に投与可能であることを確認した。
- 3) グリオブラストーマ由来細胞株を用いて F-BPA のグリオブラストーマへの集積機序を解明した。F-BPA は L-System を介して細胞中に輸送されることがわかり、また L-System への親和性はフェニルアラニンより低いことが示された。
- 4) F-BPA PET/CT を患者に投与するための臨床試験プロトコールを国立がん研究センター倫理審査委員会に提出する。探索的研究として、F-BPA の体内分布を、固形がんの病期診断に一般的に用いられる FDG と比較する研究を設定し、臨床試験プロトコールをつくり 12 月中に国立がん研究センター倫理審査委員会に提出する。本年度中に、F-BPA PET/CT の臨床試験開始予定である。
- 5) 加速器 BNCT では陽子を加速して、その陽子をターゲットに衝突させることにより 10keV 未満のエネルギーの熱中性子・熱外中性子を発生させる。10keV 以上のエネルギーの速中性子は生物学的効果が大きく放射線障害が大きくなるため、ターゲットに入射する陽子エネルギーもできる限り小さいほうがよい。リチウムの陽子との衝突断面積が 2MeV 程度と比較的小さなエネルギーの陽子で最大となるためリチウムをターゲットとして採用し、陽子の加速エネルギーは 2.5MeV 程度をすることとした。また BNCT では高フラックスの中性子を必要とするため 20mA 以上の高電流を必要とする。そのため、BNCT 用加速器としては大電流を得やすい直線加速器を採用することとした。リチウムターゲットの欠点は融点が低いことであり、それを解決するためにコーン型のターゲットで冷却表面積を大きくし、更に高効率冷却システムを考案した。
- 6) リチウム薄膜をターゲットに均一に蒸着させリチウムを自動再生する方法を開発した。
- 7) リチウムターゲットは、加速器からの陽子と衝突して熱中性子・熱外中性子を生成するが、自らもベリリウム-7 に変換するためターゲットを 1 ヶ月 1 回程度の頻度で生成したベリリウム-7 を洗浄することが必要である。ベリリウム-7 は放射性同位元素であるため洗浄水は放射性障害防止法に従って貯留槽で保管することが必要である。そのため放射性汚染洗浄水の移送システムを考案し、建屋設計に反映した。
- 8) BNCT シミュレーションシステムを考案し、基本設計を行った。患者はシミュレーション室で BNCT の体位をとり、放射線画像などで確認を行った後、BNCT 治療室に自動搬送されるシステムである。

- 9) 重粒子線およびガンマ線を用いて細胞照射を行い RBE の測定を行ったが、細胞種により異なる RBE が得られ、今後の中性子場の特性を研究する上で細胞種の実験も重要であることが示された。更に放射線により障害される DNA 2 本鎖・1 本鎖切断を効率よく検出できる条件を最適化できた。更に PARP 阻害剤の放射線増感効果を検証した。
- 10) 原子炉 BNCT において、頭頸部腫瘍の再発原因の探求を行い、深部中性子線量の不足および横方向への熱中性子・熱外中性子の不足が再発原因であることが示された。今後の BNCT 治療シミュレーションに重要な知見である。

倫理面への配慮

当研究では加速器 BNCT システムを確立し、その有効性を示すために動物実験および臨床試験を行う。動物実験に際しては、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に従い、動物愛護の観点に配慮しつつ、科学的観点に基づく適正な動物実験を施行する。臨床試験に際しては、臨床試験参加患者の権利は「改正臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示 415 号）」に準拠する。試験参加患者の安全性確保について万全を期するプロトコルの作成を行い、試験の実施に際しては、国立がん研究センターでの倫理審査委員会での審査・承認を前提とする。試験参加患者には、臨床試験参加による不利益および危険性を説明し、患者の自発的同意を本人より文書で得、それを保存する。また、データ取り扱い上、患者氏名など直接個人同定が可能な情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を厳守する。また、当治療は一部のみ保険診療範囲内で行われ、有害事象発生の際には保険診療となるが、その旨も文書で同意を得る。また、遡及的研究において過去に治療された患者データを取り扱う場合は「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）」に準拠する。遺伝子組換え実験は、各研究機関の各研究機関の遺伝子組換え実験安全委員会において研究計画に対する審査を受け、承認を得た上で実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

Nemoto T, Shibata Y, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, Yamauchi K, Kimura T, Kishi H, Nishiwaki M, Aida Y, Nunomiya K, Sato M, Watanabe T, Konta T, Kawata S, Kato T, Kayama T, Kubota I.: Impact of cigarette smoking on maximal expiratory flows in a general population: the takahata study. Intern Med. 2011;50(21):2547-55.

Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Ueno H, Kayama T, Shibui S.: Reactivation of hepatitis B virus after glioblastoma treatment with temozolomide. Neurol Med Chir (Tokyo). 2011;51(10):728-31.

Daimon M, Konta T, Oizumi T, Karasawa S, Kaino W, Takase K, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Saito T, Kubota I, Kayama T, Kato T.: Higher plasma renin activity is a risk factor for total mortality in older Japanese individuals: the Takahata study. Metabolism. 2011 Oct 14. [Epub ahead of print]

Sato M, Hozawa A, Konta T, Shao L, Otani K, Narimatsu H, Sasaki S, Kato T, Kubota I, Yamashita H, Kayama T, Fukao A. : Relationship between dietary intake and microalbuminuria: findings from the Takahata study. Clin Exp Nephrol. 2011 Oct 4. [Epub ahead of print]

Nishitsuka K, Kawasaki R, Kanno M, Tanabe Y, Saito K, Honma K, Oizumi T, Daimon M, Kato T, Kayama T, Yamashita H; Funagata Study. : Determinants and risk factors for central corneal thickness in Japanese persons: the Funagata Study. Ophthalmic Epidemiol. 2011 Oct;18(5):244-9.

Sato A, Sunayama J, Matsuda KI, Seino S, Suzuki K, Watanabe E, Tachibana K, Tomiyama A, Kayama T, Kitanaka C.

M EK-ERK Signaling Dictates DNA-Repair Gene MGMT Expression and Temozolomide Resistance of Stem-Like Glioblastoma Cells via the MDM2-p53 Axis. Stem Cells. 2011 Dec;29(12):1942-1951.

Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, Yamauchi K, Kimura T, Kishi H, Aida Y, Nunomiya K, Nemoto T, Sato M, Konta T, Kawata S, Kato T, Kayama T, Kubota I. : Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. Int J Med Sci. 2011;8(7):514-22.

Chida Y, Kokubo Y, Sato S, Kuge A, Takemura S, Kondo R, Kayama T. :The alterations of oligodendrocyte, myelin in corpus callosum, and cognitive dysfunction following chronic cerebral ischemia in rats. Brain Res. 2011 Sep 26;1414:22-31.

Shinohara Y, Yanagihara T, Abe K, Yoshimine T, Fujinaka T, Chuma T, Ochi F, Nagayama M, Ogawa A, Suzuki N, Katayama Y, Kimura A, Kayama T. : Asymptomatic cerebrovascular diseases. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4 Suppl):S116-28

Sunayama J, Sato A, Matsuda K, Tachibana K, Watanabe E, Seino S, Suzuki K, Narita Y, Shibui S, Sakurada K, Kayama T, Tomiyama A, Kitanaka C. : FoxO3a functions as a key integrator of cellular signals that control glioblastoma stem-like cell differentiation and tumorigenicity. Stem Cells. 2011 Sep;29(9):1327-37.

Sakurada K, Kuge A, Takemura S, Funiu H, Kokubo Y, Kondo R, Sato S, Kayama T. : Intraoperative magnetic resonance imaging in the successful surgical treatment of an arteriovenous malformation--case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2011;51(7):512-4.

Hashimoto K, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Mayahara H, Kayama T, Shibui S. : Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and surgery followed by whole brain radiotherapy in

patients with single brain metastasis: single-center retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e475-80.

Kuge A, Sato S, Sakurada K, Takemura S, Kikuchi Z, Saito Y, Kayama T. : Technical notes on endoscopic transnasal transsphenoidal approach for clival chondrosarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011:953047.

Okamoto H, Kohno T, Kanai T, Kase Y, Matsumoto Y, Furusawa Y, Fujita Y, Saitoh H, Itami J. : Microdosimetric study on influence of low energy photons on relative biological effectiveness under therapeutic conditions using 6 MV linac. *Med Phys*. 2011 Aug;38(8):4714-22.

Okamoto H, Kanai T, Kase Y, Matsumoto Y, Furusawa Y, Fujita Y, Saitoh H, Itami J, Kohno T. : Relation between lineal energy distribution and relative biological effectiveness for photon beams according to the microdosimetric kinetic model. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2011;52(1):75-81.

Miyatake A, Nishio T, Ogino T. : Development of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei generated by proton irradiation of targets containing (^{12}C) , (^{16}O) , and (^{40}Ca) nuclei in preparation of clinical application. *Med Phys*. 2011 Oct;38(10):5818-29.

Kohno R, Hotta K, Matsuura T, Matsubara K, Nishioka S, Nishio T, Kawashima M, Ogino T. : Proton dose distribution measurements using a MOSFET detector with a simple dose-weighted correction method for LET effects. *J Appl Clin Med Phys*. 2011 Apr 4;12(2):3431.

Yamaguchi S, Ishikawa M, Bengua G, Sutherland K, Nishio T, Tanabe S, Miyamoto N, Suzuki R, Shirato H. : A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system. *Phys Med Biol*. 2011 Feb 21;56(4):965-77.

Mizuno H, Okamoto H, Fukuoka M, Hanyu Y, Kurooka M, Kohno R, Nishio T, Kumazaki Y, Tachibana H, Takahashi Y, Mori S, Masai N, Sasaki K. : Multi-institutional retrospective analysis of the inhomogeneity correction for radiation therapy of lung cancer. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2011;52(1):69-74.

Ishiguro T, Sato A, Ohata H, Sakai H, Nakagama H, Okamoto K. : Differential expression of nanog1 and nanogp8 in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Oct 31. [Epub ahead of print]

Takasu S, Mutoh M, Takahashi M, Nakagama H. : Lipoprotein lipase as a candidate target for cancer prevention/therapy. *Biochem Res Int*. 2012;2012:398697.

Atsumi Y, Fujimori H, Fukuda H, Inase A, Shinohe K, Yoshioka Y, Shikanai M, Ichijima Y, Unno J, Mizutani S, Tsuchiya N, Hippo Y, Nakagama H, Masutani M, Teraoka H, Yoshioka K. : Onset of quiescence following p53 mediated down-regulation of H2AX in normal cells. *PLoS One*. 2011;6(8):e23432.

Kato S, Kubota K, Shimamura T, Shinohara Y, Kobayashi N, Watanabe S, Yoneda M, Inamori M, Nakamura F, Ishiguro H, Nakaigawa N, Nagashima Y, Taguri M, Kubota Y, Goshima Y, Morita S, Endo I, Maeda S, Nakajima A, Nakagama H. : Semaphorin 4D, a lymphocyte semaphorin, enhances tumor cell motility through binding its receptor, plexinB1, in pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 2011 Nov;102(11):2029-2037.

Uchida S, Watanabe N, Kudo Y, Yoshioka K, Matsunaga T, Ishizaka Y, Nakagama H, Poon RY, Yamashita K. : SCF β (TrCP) mediates stress-activated MAPK-induced Cdc25B degradation. *J Cell Sci*. 2011 Aug 15;124(Pt 16):2816-25.

Izumiya M, Tsuchiya N, Okamoto K, Nakagama H. : Systematic exploration of cancer-associated microRNA through functional screening assays. *Cancer Sci*. 2011 Sep;102(9):1615-21.

Tsuchiya N, Izumiya M, Ogata-Kawata H, Okamoto K, Fujiwara Y, Nakai M, Okabe A, Schetter AJ, Bowman ED, Midorikawa Y, Sugiyama Y, Aburatani H, Harris CC, Nakagama H. : Tumor suppressor miR-22 determines p53-dependent cellular fate through post-transcriptional regulation of p21. *Cancer Res*. 2011 Jul 1;71(13):4628-39.

Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Sakai E, Sugiyama M, Takahashi H, Nakajima N, Wada K, Takeda K, Nakagama H, Nakajima A. : Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1363-71.

Tokue H, Takeuchi Y, Arai Y, Tsushima Y, Endo K. : Anchoring system-assisted coil tract embolization: a new technique for management of arterial bleeding associated with percutaneous nephrostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Nov;22(11):1625-9.

Tokue H, Takeuchi Y, Sofue K, Arai Y, Tsushima Y. : Ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of an iatrogenic hepatic artery pseudoaneurysm: a case report. *J Med Case Reports*. 2011 Oct 21;5(1):518.

Hayashi H, Narumi Y, Takagi R, Takehara Y, Arai Y, Kuwatsuru R, Korogi Y, Sugimoto H, Tsushima Y, Hayakawa K, Fukuda K, Tamura S, Kuribayashi S. : Questionnaires for examinations using iodinated contrast media and their grades of recommendation: Japan Radiological Society/Japanese College of Radiology Joint Committee on Contrast Media Safety. *Jpn J Radiol*. 2011 Dec;29(10):744-8.

Fujiwara H, Sekine S, Onaya H, Shimada K, Mikata R, Arai Y. : Ring-like enhancement of focal nodular hyperplasia with hepatobiliary-phase Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging: radiological-pathological correlation. *Jpn J Radiol.* 2011 Dec;29(10):739-43.

Tokue H, Takeuchi Y, Arai Y, Sofue K, Sakamoto N, Tsushima Y, Endo K. : Feasibility of externalized peritoneovenous shunt (EPVS) for malignant ascites. *World J Surg Oncol.* 2011 Jul 21;9:82.

Sofue K, Tsurusaki M, Tokue H, Arai Y, Sugimura K. : Gd-EOB-DTPA-enhanced 3.0 T MR imaging: quantitative and qualitative comparison of hepatocyte-phase images obtained 10 min and 20 min after injection for the detection of liver metastases from colorectal carcinoma. *Eur Radiol.* 2011 Nov;21(11):2336-43.

Arai Y, Inaba Y, Sone M, Saitoh H, Takeuchi Y, Shioyama Y, Nakajima Y. : Phase I/II study of transjugular transhepatic peritoneovenous venous shunt, a new procedure to manage refractory ascites in cancer patients: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group 0201. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 May;196(5):W621-6.

Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Nakachi K, Mitsunaga S, Kondo S, Hagihara A, Shimizu S, Satake M, Arai Y. : Transcatheter arterial infusion chemotherapy with a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Jun;41(6):770-5.

Sofue K, Tateishi U, Tsurusaki M, Arai Y, Yamazaki N, Sugimura K. : MR imaging of hepatic metastasis in patients with malignant melanoma: Evaluation of suspected lesions screened at contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol.* 2011 Feb 23. [Epub ahead of print]

Morita S, Oizumi S, Minami H, Kitagawa K, Komatsu Y, Fujiwara Y, Inada M, Yuki S, Kiyota N, Mitsuma A, Sawaki M, Tani H, Kimura J, Ando Y. : Phase I dose-escalating study of panobinostat (LBH589) Administered intravenously to Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 2011 Oct 1. [Epub ahead of print]

Ando M, Yonemori K, Katsumata N, Shimizu C, Hirata T, Yamamoto H, Hashimoto K, Yunokawa M, Tamura K, Fujiwara Y. : Phase I and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel, administered weekly to Japanese patients with solid tumors and metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]

Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N, Hirakawa A, Hirata T, Yamamoto H, Shimizu C, Tamura K, Ando M, Fujiwara Y. : Use of squamous cell carcinoma antigen as a biomarker of chemotherapy response in patients with metastatic cervical carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Aug 8. [Epub ahead of print]

Aogi K, Masuda N, Ohno S, Oda T, Iwata H, Kashiwaba M, Fujiwara Y, Kamigaki S, Ito Y, Ueno T, Takashima S. : First-line bevacizumab in combination with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer: efficacy and safety results from a large, open-label, single-arm Japanese study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Oct;129(3):829-38.

Hirata T, Yonemori K, Ando M, Hirakawa A, Tsuda H, Hasegawa T, Chuman H, Namikawa K, Yamazaki N, Fujiwara Y. : Efficacy of taxane regimens in patients with metastatic angiosarcoma. *Eur J Dermatol.* 2011 Jul-Aug;21(4):539-45.

Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, Hirata T, Yonemori K, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Kinoshita T, Takiguchi Y, Tanzawa H, Fujiwara Y. : Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 May 12. [Epub ahead of print]

Ono M, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Hirata T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. : Second-line chemotherapy in patients with primary unknown cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011 Aug;137(8):1185-91.

Yonemori K, Tsuta K, Ando M, Hirakawa A, Hatanaka Y, Matsuno Y, Chuman H, Yamazaki N, Fujiwara Y, Hasegawa T. : Contrasting prognostic implications of platelet-derived growth factor receptor- β and vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with angiosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(10):2841-50.

Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y. : The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs.* 2011 Aug;29(4):706-12.

Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwara K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. : Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen-A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 20;29(3):337-44.

Kumagai-Takei N, Maeda M, Chen Y, Matsuzaki H, Lee S, Nishimura Y, Hiratsuka J, Otsuki T. : Asbestos induces reduction of tumor immunity. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:481439.

Tsujino K, Kashihara K, Kotani S, Hayakawa K, Imanaka K, Takada Y, Uno T, Hirata H, Kaneyasu Y, Sekiguchi K, Ogo E, Hiratsuka J, Yoden E, Soejima T. : A Survey of Patients with Inflammatory Skin Recurrence Corresponding to the Area of Previous Irradiation after Postoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *J Radiat Res (Tokyo).* 2011 Oct 14.

Jo Y, Fujii T, Hara R, Yokoyama T, Miyaji Y, Yoden E, Hiratsuka J, Nagai A. : Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy - preliminary results. *BJU Int.* 2011 Sep 20. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10519.x.

Tamada T, Sone T, Jo Y, Hiratsuka J, Higaki A, Higashi H, Ito K. : Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Aug;197(2):408-14.

Nishimura Y, Kumagai N, Maeda M, Hayashi H, Fukuoka K, Nakano T, Miura Y, Hiratsuka J, Otsuki T. : Suppressive effect of asbestos on cytotoxicity of human NK cells. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Jan-Mar;24(1 Suppl):5S-10S.

Ito Y, Mizuno T, Yoshino K, Ban HS, Nakamura H, Hiratsuka J, Ishikawa A, Ohki H. : Biological evaluation of dopamine analogues containing phenylboronic acid group as new boron carriers. *Appl Radiat Isot.* 2011 Dec;69(12):1771-3.

Maeda M, Nishimura Y, Hayashi H, Kumagai N, Chen Y, Murakami S, Miura Y, Hiratsuka J, Kishimoto T, Otsuki T. : Decreased CXCR3 expression in CD4+ T cells exposed to asbestos or derived from asbestos-exposed patients. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Oct;45(4):795-803.

Maeda M, Nishimura Y, Hayashi H, Kumagai N, Chen Y, Murakami S, Miura Y, Hiratsuka J, Kishimoto T, Otsuki T. : Reduction of CXC chemokine receptor 3 in an in vitro model of continuous exposure to asbestos in a human T-cell line, MT-2. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Sep;45(3):470-9.