

平成 22 年 4 月 14 日現在

研究種目：基盤研究(C) (2)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591467

研究課題名（和文） 難治性消化器癌に対する重粒子線と抗血管新生療法併用治療の基礎的検討

研究課題名（英文） To examine the effect of the antiangiogenic agents on carbon-ion radiotherapy for refractory digestive cancers

研究代表者 山田 滋 (YAMADA SHIGERU)

独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・医長

研究者番号：80311380

研究成果の概要：マウスの異なる放射線感受性を示す2種類の腫瘍を用いて、 γ 線および炭素イオン線照射に対する抵抗性は血管新生が増強することにより獲得されることさらに抗血管新生阻害投与により、この抵抗性が失われることを示した。さらに難治性のヒト食道癌・膵臓癌においても抗血管新生阻害剤(Bevasizumab, Ad-NK4)は重粒子線治療に対し増感作用が認められたが、正常組織に対する影響はなかった。これらのことより重粒子線治療の併用療法として抗血管新生阻害剤が期待された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医学薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療・抗血管新生療法・重粒子線

1. 研究開始当初の背景

1994年より開始された重粒子線治療により、2006年までに2400人のがん患者が治療され高い抗腫瘍効果が示されてきた。しかし、膵臓および食道癌などの難治性消化器癌では満足すべき成績が得られていないのが現状である。抵抗性である理由の一つに、これらの腫瘍は超低酸素であることが示されている(Koong AC: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000)。一方、VEGF, HGF等の血管新生物質は腫瘍の異常血管を造成することにより、血管の透過性を増加させ、巨大分子が血管外に漏出することで間質圧を上昇させ、結果的に血管

はつぶれて腫瘍を低酸素にすることが知られている。培養癌細胞では、重粒子線は線量依存性にVEGFの発現を増やすことが示されている(Ando S: Int. J. Radiat. Biol. 2000)。さらに、臨床では食道癌・膵癌・大腸癌患者において血中VEGFである群は放射線治療に抵抗性であることが報告されている(Shimada H: Br J Cancer. 2002)。すなわち、重粒子線にてVEGFなどの血管新生物質が誘導されるが、これにより腫瘍細胞が抵抗性を獲得していると推察された。以上より血管新生を阻害することにより、重粒子線の治療効果が高められると期待された。血管新生は成人においては、創傷治療以外ではほとんど起こらないため血

管新生阻害薬の副作用はほとんどなく、VEGF・HGFを中心とする血管新生反応を抑制すれば、消化器難治性癌に対する重粒子線治療において副作用を増やすことなしに抗腫瘍効果を増強することが可能であると期待される。

2. 研究の目的

難治性消化器癌に対する重粒子線と抗血管新生療法併用治療の基礎的検討を行い臨床応用することを目標とする。そのために(1)マウス移植腫瘍を用いてすでに臨床で使用されている血管新生阻害剤(抗 VEGF 抗体, 抗 VEGF-R 抗体, COX-2 阻害剤)や平成 18 年度より臨床試験が認可された腫瘍の血管新生阻害作用を有する新しいタイプの遺伝子治療剤である NK-4 (Ad. CMV-NK4, HGF の競合阻害作用を有する)の重粒子線に対する増感作用を検討し、最も増感効果の高い投与タイミング・量等の条件を決定する。(2)また移植腫瘍の血管数・アポトーシスの割合および VEGF・VEGF-R 等の血管新生物質の発現を調べ、増感機序を解明する。

3. 研究の方法

(1) マウスと腫瘍

C3H/HeMsNrs 雄マウス 12-16 週齢およびヌードマウス Balb/c-nu/nu 雄マウス 8-12 週齢を用いた。マウスは SPF (specific pathogen-free) 棟で生産および維持した。腫瘍は C3H マウスに対してはマウス扁平上皮癌 SCCVII、マウス線維肉腫 NFSa を用い、ヌードマウスに対してはヒト食道扁平上皮癌 TE-2 および TTn、さらにヒト膵臓癌 Panc-1 を用いた。腫瘍細胞はマウス腫瘍においては C3H マウスの右後足の皮下に 1×10^6 個/ 10μ l 移植した。また、ヒト培養腫瘍においては *in vitro* で培養した腫瘍細胞は 5×10^6 個/ 100μ l 移植した。腫瘍は長径 7.5 ± 0.5 mm の大きさで照射した。この大きさになるのには NFSa, SCCVII で 7 日間で、ヒト腫瘍では 14-18 日であった。

(2) 照射方法

γ 線はセシウム 137 を線源とした。137Cs は線量率が 1.3Gy/min であった。炭素イオンは Heavy-ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) シンクロトロンで 290MeV/ μ に加速されたものを用いた。炭素イオン線の Linear energy transfer (LET) は spread-out Bragg peak (SOBP) の中央で 50KeV/ μ m になるように設定した。

(3) 薬剤投与

抗 VEGF 抗体である bevacizumab は 5mg/kg/day を生理食塩水に溶解し必要量を腹腔内投与した。VEGF 受容体のチロシンキナーゼ阻害剤である Sunitinib は溶解液を胃管を用いて経口にて 40mg/kg を 4 日間連続投与

した。

(4) NK4

HGF は腫瘍の血管新生と転移に関与する因子であり、HGF と競合阻害に働く NK4 により HGF のレセプターをブロックすることで腫瘍の増大、転移を抑制出来る可能性がある。NK4 遺伝子は type 5 アデノウイルスベクターを使用して、CMVプロモーターによって制御された NK4 cDNA (Ad-NK4) を用いた。照射 24 時間前と後に、腫瘍内に計 5×10^7 pfu を 10 カ所に注射した。

(5) Tumor growth delay assay

照射後 2 月間、腫瘍径を 3 方向ノギスにて 1 日おきに測定した。腫瘍体積は腫瘍体積 (mm^3) = $\pi/6 \times$ 長さ \times 幅 \times 高さで計算した。照射時から腫瘍の増殖時の体積が照射時の体積の 5 倍になるまでの時間を算出した。さらに、この照射等の処理を行っていない腫瘍の 5 倍になる時間と照射等の治療を行った腫瘍の 5 倍になる時間の差を Tumor growth delay (TGD) 時間とした。それぞれのポイントは最低 5 匹のマウスを使用した。

(6) 腸管の放射線感受性

正常組織としてマウスの空腸腺窩細胞の放射線感受性を検討した。照射 3.5 日後にマウスの空腸を採取し空腸の腺窩細胞の腸管周上の数を数えた。また腸管死の指標とされる照射 7 日後までの生存率を検討した。

(7) 組織採取

マウスを照射 1 日前と 1 日後に屠殺し組織学的な所見を観察した。さらに照射 15 日目に免疫組織化学のため腫瘍を摘出した。腫瘍の半分はホルマリンで固定しパラフィンで包埋し、残りの半分は液体窒素で凍結保存した。

(8) 免疫組織学的解析

ホルマリンで固定しパラフィンで包埋した各腫瘍を平均 3mm の厚さの切片を作成しヘマトキシレン・エオジンにて染色した。切片は脱パラフィンし protease1 で 37 度 8 分間処理した。免疫組織染色は PECAM-1 (CD31) (大日本製薬), VEGF sc-152, sc-501, VEGF-R sc-6251 (Santa Cruz Biotechnology) にて施行した。2 次抗体による染色には Vactastain Elite ABC kit を用いた。

(9) ウェスタンブロットによるタンパク解析

ウェスタンブロットによるタンパクの解析凍結保存した腫瘍を lysis buffer (10mM Tris-HCl (pH7.4), 150mM NaCl, 1.0% TritonX-100, 10%NP40, 2mM EDTA, Protease inhibitor cocktail) とともにホモジナイズした。さらに溶解液 100 μ g のタンパク質を

12%SDS で電気泳動し、これらを nitrocellulose 膜に転写した。100ng のヒト組み替え VEGF タンパクを陽性コントロールとし、VEGF 抗体で反応させた。免疫学的同定は chemiluminescence 法を用いて染色し観察した。

4. 研究成果

(1)腫瘍増殖抑制

マウス線維肉腫 NFSa と扁平上皮癌 SCCVII においてγ線・炭素イオン線を照射しそれぞれ腫瘍増殖曲線を求め TGD を算出した。ガンマ線でも炭素イオン線でも NR-S1 および SCCVII とともに腫瘍増殖は抑制された。SCCVII は NFSa に比較してガンマ線でも炭素イオン線でも感受性が高かった。

腫瘍が照射前の大きさの5倍の体積になる時間のコントロールに対する遅延日数である TGD を算出すると SCCVII よりも NR-S1 がγ線でも有意に放射線抵抗性であった(表1)。

線源	線量(Gy)	NFSa	SCCVII
γ線	10		3.3
	20	5.2	6.7
	30	8.5	14.3
	40	10.9	
炭素イオン線 50KeV/μm	20	7.2	
	25		8.7
	30	11.9	13.1
	35		15.3
	40	18.9	

表1. NFSa 線維肉腫と SCCVII 扁平上皮癌の腫瘍増殖遅延日数の比較 (C3H マウス)

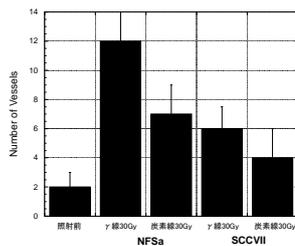


図1: CD31 陽性の腫瘍血管の数 (×200 の1視野、照射後7日)

(2)腫瘍血管数

そこでそれぞれの腫瘍血管数を比較した(図1)。照射7日後の腫瘍血管数ではγ線においても炭素イオン線においても NFSa の方が血管数が多かった。

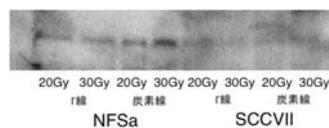


図2. 照射後の VEGF 蛋白の発現

(3) VEGF の発現

γ線照射後の VEGF の発現を検討したが、γ線でも炭素線でも NFSa 腫瘍の方が、発現が高かった。これらのことより NFSa は VEGF を発現し微小血管を新生することで、放射線抵抗性を獲得していると考えられた(図2)。

(4) Sunitinib の効果

以上のことから抗 VEGF 抗体投与にて腫瘍の増殖が抑制されるかの実験が検討されたが、マウス腫瘍にも有効な薬剤がみつからなかった。そこで VEGFR の阻害剤で臨床にも用いられている sunitinib の効果を検討した。

線源	線量(Gy)	NFSa		SCCVII	
		単独	+Sunitinib	単独	+Sunitinib
γ線	20	4.9	6	6.8	7.4
	30	7.8	11.8	13.6	14.9
炭素イオン線	30	11.4	16.2	12.7	14.9

表2. C3Hにおける Sunitinib 併用時の腫瘍増殖遅延日数の比較 (C3H マウス)

NFSa 腫瘍および SCCVII 腫瘍においてはγ線でも重粒子線でも Sunitinib 投与による増感効果が認められた。その増感の程度は NFSa の方が大きく、またγ線の方が大きかった(表2)。

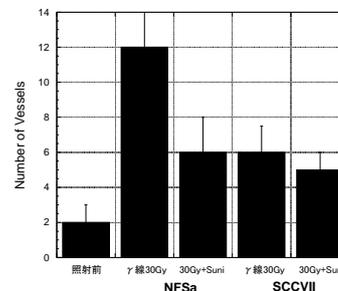


図3: Sunitinib 投与による CD31 陽性の腫瘍血管の数の変化 (×200 の1視野、照射後7日)

さらに sunitinib 投与による血管数の変化を検討した(図3)。NFSa でも SCCVII でも Sunitinib 投与により血管数は減少するが減少の割合は NFSa の方が大きかった。この結果は腫瘍増殖曲線の変化の程度と関連していた。

また sunitinib の正常組織障害を検討した。マウスの空腸クリプト細胞を用い腸管障害を検討したが、感受性に差は認められなかった。

(5) ヒト移植消化器癌における重粒子線と抗血管新生阻害剤の併用効果

臨床では抗血管阻害剤として Bevacizumab (Avastin) が承認され数多く使用されている。そこでヒト移植消化器癌について重粒子線と Bevacizumab との併用効果を検討した (図 6, 7)。

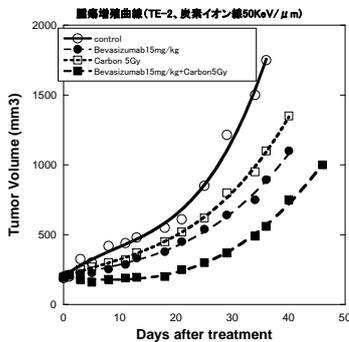


図 6. ヒト移植食道癌 TE-2 における重粒子線・Bevacizumab 併用時の腫瘍増殖曲線

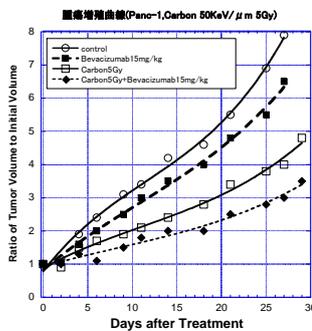


図 7. ヒト移植膵臓癌 Panc-1 における重粒子線・Bevacizumab 併用時の腫瘍増殖曲線

消化器癌としては難治性である食道癌および膵癌を検討した。食道癌および膵臓癌どちらにおいても、Bevacizumab による抗腫瘍効果が認められた。さらに bevacizumab による炭素イオン線に対する増感効果が認められたが、その程度は相加効果以上のものが認められた。

(6) ヒト移植消化器癌における重粒子線と Ad-NK4 の併用効果

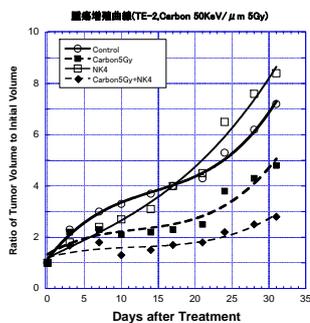


図 8. ヒト移植食道癌 TE-2 における重粒子線

線・Ad-NK4 併用時の腫瘍増殖曲線

NK4 は HGF を阻害することにより、腫瘍の血管新生と転移を抑制する作用を有する。Ad-NK4 による重粒子線の修飾作用を検討した (図 8)。Ad-NK4 単独では抗腫瘍効果は著明ではなかったが、重粒子線照射による抗腫瘍効果を著明に増加した。Ad-NK4 は遺伝子治療として臨床応用が期待されているが、今後重粒子線との併用も期待される。

γ 線および炭素イオン線照射に対する抵抗性に血管新生が与える影響を示し、さらに血管新生阻害剤が γ 線のみならず重粒子線照射に増感作用を有することを示した。

(考察) マウス NFSa は SCCVII と比較して γ 線でも重粒子線に対しても放射線抵抗性であるが、この抵抗性は照射後 VEGF を高く発現し、腫瘍血管数を増加させていることに起因しているものと考えられた。これより抗 VEGFR 抗体を投与すると放射線増感効果が得られることが示された。

抗血管新生薬である Anti-VEGF 抗体・Anti-VEGFR 抗体投与や TNP-470 を投与すると低酸素細胞の割合が減少する。興味深いことに、Anti-VEGF 抗体によって誘導される血管数の減少は、平均酸素分圧の上昇および 5mmHg 以下の低酸素領域を減少させる (Chang-Geol L: Cancer Res. 2000)。血管密度の減少にもかかわらず、酸素分圧が増加することは、組織の酸素分圧は血管の数よりも血管の質に大きく依存することを示唆している。腫瘍の酸素化の改善は、酸素を消費する腫瘍細胞や血管内皮細胞の減少によるものと説明される。血管内皮細胞の酸素消費は重要であり、これが組織の酸素分圧にもっとも影響を与えていると思われる。また、VEGF は組織間質の圧力を高く維持するのに重要な物質である。Anti-VEGF 抗体は腫瘍血管の透過性を減少し、組織間質液圧を低下させることから腫瘍の酸素濃度が上昇するとされている。さらに VEGF を照射時に阻害すると照射の殺細胞効果が増加する。VEGF は照射による殺細胞作用から血管内皮細胞を防護する作用がある。また Anti-VEGF 抗体は in vitro において血管内皮細胞に対する放射線の殺細胞効果を増加する (Gorski DH, Cancer Res. 1999) Anti-VEGF 抗体は放射線の抗腫瘍効果を増強するが、その併用効果は相加効果以上の効果が認められる。この増感効果は Anti-VEGF 抗体と放射線治療の結果として血管数が減少するし酸素濃度が上昇することによって起因する。(Yuan F, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1886) Yoshigi は in vivo で血管内皮細胞の VEGF の信号伝達を阻害することによ

り、腫瘍のアポトーシスが増加するが、正常細胞は修飾されないことを報告している (Yoshigi H, Cancer Res. 1999)。我々の研究でも血管新生阻害剤は正常組織である腸管においては放射線の修飾作用を示さなかった。これらのことより正常組織障害なしに抗腫瘍効果を示す薬剤として臨床応用が期待された。

また、ユニークな血管新生阻害作用を示す治療として、Ad-NK4 を用いた治療を検討した。血管新生阻害因子の1つであるNK4は、以下の2つの作用により抗腫瘍効果を有する。①HGF (hepatocyte growth factor) は、様々な腫瘍の増殖、浸潤、転移を活性化する作用を持つが、それと拮抗することによる抗腫瘍作用。②bFGF (basic fibroblast growth factor) や VEGF (vascular endothelial cell growth factor) などの血管新生促進因子の阻害による抗腫瘍作用。腫瘍増殖抑制のみならず転移抑制作用を併せ持つ治療薬剤は、他に存在せずユニークな治療法であり、臨床応用が期待された。本薬剤と重粒子線治療の併用を食道癌・膵臓癌で検討したが著明な増感効果が認められた。今後臨床応用可能な薬剤として大いに期待したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

- (1)Shinichiro Mori, Takeshi Yanagi, Ryusuke Hara,Shigeru Yamada,: Comparison of Respiratory-gated and -ungated Planning in Scattered Carbon Ion Beam Treatment of the Pancreas Using Four-dimensional CT, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 76(1), 303-312, 2010 査読有
- (2)Shigeru Yamada, Makoto Shinoto, Kamada, Hirohiko Tsujii: Carbon Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer, (NIRS-M-229), 11-18, 2010 査読無
- (3)Shigeru Yamada, Makoto Shinoto, Hiroshi Imada, Shigeo Yasuda, Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii, Hiroshi Tsuji: Pancreas Cancer, (NIRS-M-229), 19-27, 2010 査読無
- (4)山田 滋、篠藤 誠、鎌田 正、辻井 博彦: 直腸癌局所再発の治療 放射線治療、消化器外科、33(2)、227-233、2010 査読無
- (5)Masayuki Kano, Shigeru Yamada, Hisahiro Matsubara*: Effects of Carbon-ion Radiotherapy combined with a Novel Histone Deacetylase Inhibitor, Cyclic Hydroxamic-acid -containing Peptide 31 in Human Esophageal Squamous Cell

Carcinoma, Anticancer Research, 29(11), 4433-4438, 2009 査読有

(6)Shinichiro Mori, Ryusuke Hara, Takeshi Yanagi, Sharp Gregory*, Motoki Kumagai, Shigeru Yamada,: Four-dimensional Measurement of Intrafractional Respiratory Motion of Pancreatic Tumors Using a 256-Multislice CT Scanner, Radiotherapy and Oncology, 92, 231-237, 2009 査読有

(7)Shigeru Yamada, Makoto Shinoto, Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii: Carbon Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer, NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy, NIRS-M(225), 51-58, 2009 査読無

(8)Shigeru Yamada, Makoto Shinoto, Hirotohi Katou, Shigeo Yasuda, Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii: Pancreas Cancer, NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy, NIRS-M(225), 59-66, 2009

(9)山田 滋、篠藤 誠、鎌田 正: 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療、癌と化学療法、36(8)、1263-1266、2009 査読無

(10)山田 滋、鎌田 正、辻井 博彦: 重粒子線を用いたがん治療の現状と展望、最新医学、64(6)、1157-1162、2009

(11)山田 滋: 直腸癌術後の骨盤内局所再発に対する重粒子線治療、外科治療、101(6)、713-714、2009

(12)山田 滋、篠藤 誠、鎌田 正: 膵癌に対する術前重粒子線治療の現状と将来性、肝胆膵、59(5)、1111-1119、2009 査読無

(13)Shigeru Yamada, Takeshi Yanagi,: Carbon Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer, NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy, NIRS-M(218), 64-71, 2009 査読無

(14)Takuji Okusaka*, Yoshinori Ito*, Junji Furuse*, Shigeru Yamada: Current status of chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer in Japan, International Journal of Clinical Oncology, 13(2), 127-131, 2008 査読有

(15)Motoki Kumagai, Shinichiro Mori, Ryusuke Hara, Shigeru Yamada,: Water-Equivalent Pathlength Reproducibility Due to Respiratory Pattern Variation in Charged-Particle Pancreatic Radiotherapy, Radiological Physics and Technology, 2, 112-118, 2008 査読有

(16)Shigeru Yamada, Takeshi Yanagi: Pancreas Cancer, NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy, NIRS-M(218), 72-79, 2009 査読無

(17)山田 滋、鎌田 正、辻井 博彦: 直腸癌局

所再発に対する重粒子線治療 1、放射線科学、51(10)、17-19、2008 査読無

(18)山田 滋、原 竜介: 術前重粒子線治療の将来性、外科、70(6)、655-659、2008 査読無

(19)山田 滋、柳 剛: 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療、外科治療、99(6)、625-626、2008 査読無

(20)Hirohiko Tsujii, Masayuki Baba, Hiroshi Tsuji, Hirotohi Katou, Shingo Kato, Shigeru Yamada,: Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS, Journal of Radiation Research, 48(Suppl.A), A1-A13, 2007 査読有

(21)成島 一夫、山田 滋、安藤 興一: 食道扁平上皮癌における重粒子線と抗血管新生薬の併用効果に関する研究、放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、(HIMAC-125)、37-38、2007 査読無

(22)山田 滋、加藤 博敏: 膵癌に対する重粒子線治療、医学のあゆみ、222(1)、81-86、2007 査読無

[学会発表](計 14 件)

(1)Shigeru Yamada, Makoto Shinoto: Pancreas Cancer, II NIRS-CNAO Joint Symposium on Hadrontherapy, ミラノ, 2010.03

(2)Makoto Shinoto, Shigeru Yamada, Hirotohi Katou: A Phase I/II Clinical Trial of Carbon-ion Therapy for patients with preoperative pancreas cancer, 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, 2010.01

(3)Shigeru Yamada, Makoto Shinoto, Hiroshi Imada, Shigeo Yasuda, Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii: Carbon-ion therapy for patients with pancreas cancer, 48th Particle Therapy Co-Operative Group Meeting, Heidelberg, 2009.09

(4)Shigeru Yamada: Gastrointestinal tumors, 48th Particle Therapy Co-Operative Group Meeting, Heidelberg, 2009.09

(5)Shigeru Yamada, Makoto Shinoto: Carbon Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer, NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy, 蘭州, 2009.08

(6)加野 将之、山田 滋: 食道扁平上皮癌に対する重粒子線と分子標的治療薬の併用効果の基礎的検討、平成 20 年度HIMAC共同利用研究成果発表会、千葉市、2009.04

(7)Shigeru Yamada, Takeshi Yanagi: Pancreas Cancer, NIRS-ETOILE Joint Symposium 2009 on Carbon Ion Radiotherapy, リヨン, 2009.03

(8)山田 滋、山田 泰寿: 重粒子線治療における酸化ストレスおよび抗酸化力に関する研究、平成 20 年度HIMAC共同利用研究成果発表会、

千葉市、2009.04

(9)山田 滋、加野 将之、小池 幸子、安藤 興一: 扁平上皮癌における重粒子線の転移抑制作用に関する研究、平成 20 年度HIMAC共同利用研究成果発表会、千葉市、2009.04

(10)Shigeru Yamada, Ryusuke Hara: Carbon Ion Radiotherapy for Pancreas Cancer, NIRS-MD Anderson Symposium on Clinical Issues for Particle Therapy, ヒューストン, 2008.03

(11)加野 将之、島田 英昭*、松下 一之*、山田 滋: 食道癌に対するFIR遺伝子治療と重粒子線治療の併用効果の基礎的検討、第62回日本消化器外科学会定期学術総会、東京都、2007.07

(12)加野 将之、山田 滋: 食道扁平上皮癌における肝細胞増殖因子の炭素イオン線治療感受性への関与に関する研究、第 107 回 日本外科学会定期学術集会、大阪市、2007.04

(13)加野 将之、山田 滋: 食道癌に対する重粒子線と血管新生阻害因子NK4 の併用効果の検討、平成 18 年度HIMAC共同利用研究成果発表会、千葉市、2007.04

(14)成島 一夫、山田 滋: 食道癌扁平上皮癌における重粒子線と抗血管新生薬の併用効果に関する研究、平成 18 年度HIMAC共同利用研究成果発表会、千葉市、2007.04

[図書](計 1 件)

(1)Kouichi Tokue*, Hirotohi Katou, Shigeru Yamada, Tadashi Kamada, Yasu, Hirohiko Tsujii: Gastrointestinal Malignancies, Proton and Charged Particle Radiotherapy, 229-241, 2007

[その他]

(1)山田 滋: がんプロフェッショナル養成プラン・インテンシブコース 重粒子線治療、がんプロフェッショナル養成プラン・インテンシブコース 重粒子線治療推進研修、前橋市、2009.06

(2)山田 滋: 固形癌に対する重粒子線治療の現状について、横浜市立大学がんプロフェッショナル養成プランセミナー -がん治療最前線-、横浜市、2009.02

(3)山田 滋: 再発大腸がんを切らずに治す重粒子線治療、市民公開講座「進行・再発大腸がんの治療」、名古屋市、2009.02

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 滋(YAMADA SHIGERU)

独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子線科学センター・医長

研究者番号:80311380