

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	千葉大学	学長名	斎藤 康	拠点番号	F04	
1. 申請分野	(F)医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点： 遺伝子治療と重粒子線治療の遺伝子解析に基づくテーラーメイド化 (Multidisciplinary Advanced Treatment Center for Squamous Cell Carcinomas of the Digestive Organ: the most suitable application of gene therapy and heavy-ion radiotherapy based on genetic evidence)					
研究分野及びキーワード	<研究分野>：癌治療>(重粒子線治療) (遺伝子治療) (免疫治療) (化学療法) (遺伝子・タンパク解析)					
3. 専攻等名	大学院医学薬学府 先進医療科学専攻、先端生命科学専攻					
4. 事業推進担当者	計 7 名					
ふりがなくローマ字> 氏 名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー) Tanzawa Hideki 丹沢 秀樹	大学院医学薬学府先進医療 科学専攻・教授	臨床分子生物学 ・歯科口腔外科学 ・医学博士	遺伝子診断法(前癌病変の発癌予測、癌 の悪性度・予後判定、微小転移推測、抗 癌剤感受性・放射線感受性判定)基準の 作成。			
Ochiai Takenori 落合 武徳	大学院医学薬学府先端生命 科学専攻・教授	外科学・遺伝子治 療学・医学博士	新規遺伝子治療法開発研究。安全で効果 的な食道癌外科的治療法の開発。高度先 進医療技術の担い手の教育・育成。 (平成19年3月31日退職により辞退)			
Tsujii Hirohiko 辻井 博彦	大学院医学薬学府先進医療 科学専攻・教授(併任)・(放 射線医学総合研究所・セン ター長)	重粒子線医学・ 医学博士	重粒子線、低エネルギー放射線の照射実 験と治療。			
Nomura Fumio 野村 文夫	大学院医学薬学府先端生命 科学専攻・教授	臨床検査医学・肝 臓病学・臨床遺伝 学・医学博士	疾患プロテオミクスによる新規マーカ ー・治療ターゲットの探索 (平成17年4月1日追加)			
Okamoto Yoshitaka 岡本 美孝	大学院医学薬学府先進医療 科学専攻・教授	耳鼻咽喉科学・頭 頸部腫瘍学・医学 博士	検体バンク、遺伝子バンク構築管理。デ ーターバンク整備・管理。 新規免疫治療法開発 微量mRNAの増幅等、全般的技術支援。			
Takiguchi Masaki 瀧口 正樹	大学院医学薬学府先端生命 科学専攻・教授	生化学・ 医学博士	新規遺伝子治療法(搭載する遺伝子、ベ クター、プロモーター等)の開発研究。			
Tagawa Masatoshi 田川 雅敏	大学院医学薬学府先端生命 科学専攻・客員教授(非常勤)・(千葉県がんセンター研 究局・病理部長)	遺伝子治療学・ 医学博士				
Shimada Hideaki 島田 英昭	大学院医学薬学府先端生命 科学専攻・講師	消化器外科学・遺 伝子治療学・医学 博士	腫瘍特異的分子マーカーの探索。 (平成19年12月31日退職により辞退)			
Seki Naohiko 関 直彦	大学院医学薬学府先端生命 科学専攻・准教授	遺伝子機能解析 学・医学博士	cDNAライブラリー作成。cDNAマイクロア レイ作製・改良。データー解析。			
5. 交付経費(単位：千円) 千円未満は切り捨てる ()：間接経費						
年 度(平成)	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	合 計
交付金額(千円)	175,000	137,300	142,000	133,130 (13,313)	130,000 (13,000)	717,430

6. 拠点形成の目的

【背景と拠点形成の必要性】

消化器扁平上皮癌は年間約4万人が発症し、その約半数が死亡している。現在、人口の高齢化に伴って症例数が増加している。口腔・咽頭・食道領域の癌は診断や治療のアプローチが共通であり、包括的に診療・研究することができる。口腔・咽頭・食道は構音・咀嚼・嚥下などの必須機能を司るため機能温存も考慮した次世代の最先端多戦略的治療（重粒子線治療/遺伝子治療/化学療法/免疫療法等）が望まれている。個々の症例の遺伝子解析による治療感受性診断には研究拠点が必要である。

【研究対象】

個別の診療科の対象である口腔、咽頭、食道の癌を「消化器扁平上皮癌」として包括して研究・治療の対象とする。

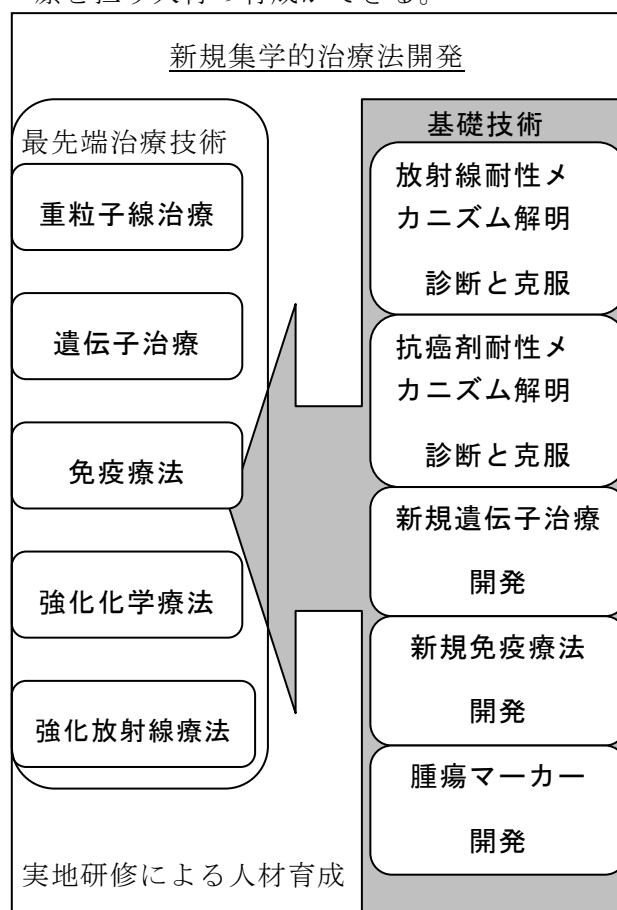
【目的】

- 1) 千葉大学、放射線医学総合研究所、千葉県がんセンターにおける研究・治療、および、それぞれの大学院生、若手研究者の交流・教育を協力して行なうための教育プロジェクト、教育システムを構築する。
- 2) 低侵襲で効果的な次世代の集学的治療（重粒子線治療/遺伝子治療/免疫療法/化学療法等）を発展・開発する。
- 3) 現在食道がんで行なっている p53 遺伝子治療の対象を咽頭癌と口腔癌に拡大し、臨床的・遺伝子学的効果を評価する。
- 4) 新規遺伝子治療の研究開発を行なう。
- 5) 個々の症例における重粒子線治療などの治療法の適応を遺伝子解析情報に基づいて決定する。
- 6) 前癌病変の遺伝子解析により発癌リスクを評価して癌予防法を開発する。また、有用な新規腫瘍マーカーを同定し、早期癌診断や患者の治療効果判定や再発管理に用いる。
- 7) 遺伝子解析による癌の質的評価を行ない、最適な治療法の選択基準を作成し、それに基づいて多施設臨床研究を行なう。
- 8) 癌遺伝子診断・治療を実践できる人材を育成する。

以上の目的のために、オープンな研究・教育・治療のプラットフォームを大学院、附属病院に構築する。

【期待できる効果・結果】

- 1) 3つの性格の異なる施設による教育を共同で行なうことにより、大学院生、若手研究員に広い視野を与えることができる。
- 2) 食道・咽頭・口腔は、構音、咀嚼、嚥下など人間の生活に重要な機能を共同で司る重要臓器であるため機能温存治療が強く望まれる。この目的のため、次世代の治療法として重粒子線治療ならびに遺伝子治療・腫瘍融解型ウイルス治療などの新規治療法や、放射線治療や化学療法を併用して治療耐性となった癌を克服するための強化療法の開発が進む。
- 3) 個々の癌の質的評価（悪性度判定など）による最適な治療法の選択により、治療成績の向上が期待できる。
- 4) 早期癌や微小癌の発見に有用な腫瘍マーカーや、治療効果判定や再発管理に有用な腫瘍マーカーの開発が見込まれ、癌の予防法や治療・再発管理法が格段に進歩することが見込まれる。
- 5) 癌遺伝子医療に伴う種々の合併症や偶発症に対して、的確に対応できる高度遺伝子医療を担う人材の育成ができる。



7. 研究実施計画

【重粒子線・放射線治療】

3) 重粒子線至適照射法の開発と各種放射線照射による遺伝子発現変化の検討：

- ・ 食道癌に対する新規重粒子線治療 I/II 相臨床研究を行い、安全性と治療効果に関して検討する。
- ・ 頭頸部癌に対する新規重粒子線治療 I/II 相臨床研究を行い、安全性と治療効果に関して検討する。
- ・ 新規抗癌剤併用重粒子線治療法の開発を行う。
- ・ 新規遺伝子治療併用重粒子線治療法の開発を行う。
- ・ 放射線耐性・感受性メカニズムを解析し、照射前での放射線治療効果予測法を開発する。
- ・ 上記耐性・感受性メカニズムを利用した、新規放射線強化療法や治療耐性となった癌を克服するための強化治療法を開発する。

【遺伝子治療・ウイルス治療】

1) p53 遺伝子治療：

- ・ p53 アデノウイルス遺伝子治療・第 I/II 相臨床試験を行う。
- ・ 適応範囲を拡大した臨床研究計画を申請する。
- ・ p53 遺伝子治療と放射線治療、化学療法との併用療法の臨床研究計画を申請する。
- ・ 咽頭癌・口腔癌に対する治療研究を開始する。
- ・ p53 遺伝子治療と放射線治療、化学療法との併用治療の治療研究を開始する。

2) 新規遺伝子治療法の開発

- ・ 消化器扁平上皮癌に対するウイルスベクターの感染効率を向上させた新規 p53 ウイルスベクターを開発する。
- ・ NK-4 遺伝子を用いた新規遺伝子治療法を開発する。
- ・ まったく新しい遺伝子を用いた新規遺伝子治療法を開発する。
- ・ 腫瘍融解型ウイルスを用いた消化器扁平上皮癌の新規治療法を開発する。

【免疫療法】

- ・ 新規免疫細胞療法・第I/II相臨床試験を実施する。

【化学療法】

- ・ 抗癌剤の耐性・感受性メカニズムを解析し、実際の臨床に使用できる、新規抗癌剤治療効果判定法を開発する。
- ・ 上記抗癌剤耐性・感受性メカニズムを利用し、治療効果を高めて抗癌剤耐性を克服した新規強化療法を開発する。

【腫瘍マーカー・診断法】

- ・ 前癌病変と早期癌における遺伝子発現パターン、ならびにタンパク発現状態から、発癌初期に特異的に発現する遺伝子やタンパクを同定する。
- ・ 同定した遺伝子やタンパクに関して、多施設共同研究で臨床での発癌予測マーカー、あるいは早期診断マーカーとしての有用性を検討する。
- ・ 癌における遺伝子発現状態のマイクロアレイ解析やプロテオーム解析により、新規分子治療標的や、癌の質的評価法の新規マーカーを検索・同定する。
- ・ microRNA解析により、本領域悪性腫瘍に対する新規分子標的を同定する。
- ・ 癌の悪性度評価法を開発する。特に、易転移性判定法を開発を行う。
- ・ 放射線感受性・耐性メカニズムを研究し、実際の臨床に用いることが出来る放射線治療効果予測法を開発する（重粒子線治療と重複）。
- ・ 抗癌剤感受性・耐性メカニズムを研究し、実際の臨床に用いることが出来る抗癌剤治療効果予測法を開発する（化学療法と重複）。

【中間評価以降の重点注意事項】

- ・ 各臨床試験における対象症例数に関し、安全性試験としては10例以上、効果判定試験としては20例以上を基準として設定した。
- ・ 重粒子線治療、遺伝子治療、化学療法などの新規併用療法の開発を促進した。
- ・ エンドポイントの評価と設定を単なる臨床的な生存期間の延長などの現象だけで評価せずに、可能な限り病理学的所見や生化学

的・免疫学的所見等により行うようにした。

8. 教育実施計画

1) 実践的教育：

本拠点は、消化器扁平上皮癌の遺伝子診断と遺伝子治療ならびに重粒子線治療を実施して、次世代の集学的治療法を確立するためのものである。このため、遺伝子解析に基づいた大規模共同研究による遺伝子診断法、遺伝子治療、重粒子線治療の臨床研究を行なう。この過程で以下のような事項を実践的に習得する。

- ・ 遺伝子解析技術
- ・ 遺伝子治療技術
- ・ 遺伝子解析法、遺伝子治療法開発技術
- ・ 遺伝子治療技術・遺伝子治療臨床研究の管理運営方法
- ・ 遺伝子解析・治療を実施するための倫理
- ・ 遺伝子解析・治療を実施するための社会的ルール
- ・ 大規模共同研究に必要な環境整備法
- ・ 遺伝子的偶発事故、合併症の際の対処法

2) 千葉大学、放射線医学総合研究所、千葉県がんセンターの協力関係の確立：

3施設間で大学院生や若手研究者が積極的に交流するとともに、セミナーや技術講習会を共同で開催する。

定期的な3施設共同の公開セミナーを開催し、多くの研究者による共同指導を大学院生や若手研究者に行う。

3) 寄附講座の増設と大学院講義への貢献：

有能な研究者を集め、新しい最先端領域の研究講座を新設すると共に、大学院における教育を担当し、大学院生に最先端医療技術を理解させる。

4) 重粒子線治療、遺伝子解析、遺伝子治療などのシンポジウム、技術講習会の開催：

国際的な拠点形成を効率的に行なうため、遺伝子診断や遺伝子治療の分野の優秀な研究者を国内外から招聘し、シンポジウムや教育集会を行なう。国際的スタンダードでの研究発表討議を経験・習得することに意義がある。また、発展途上国の研究者に門戸を開き、遺伝子医療技術や重粒子線治療など最先端医療に対する理解を深めると共に、本拠点が世界から患者や研究者を集められる国際的な研究教育拠点として認められることを目指す。

また、マイクロアレイ技術やプロテオミクス技術などの最新技術に関する技術講習会や、研究会を開催する。

5) 学術研究集会への大学院生や若手研究者の派遣

大学院生や若手研究者を積極的に国際研究集会に派遣し、さらに、海外のトップクラスの研究室や企業に派遣する。同時に、海外からも大学院生やポストドクを積極的に受け入れ、国際的スタンダードの研究拠点を形成する。

6) 研究費支給（COE特別奨励賞）

若手研究者の研究を支援するばかりでなく、その発想や独自性を育成するために、3施設内における研究課題の募集とコンペを行い、優秀者に研究費の補助を行う。

7) COEフェロー、リサーチアシスタントなど若手研究者や大学院生の雇用

若手研究者や大学院生が研究に専念できるように、雇用を積極的に行う。この際、国際的な視点から、外国人の採用も積極的に行う。

8) 留学・就職支援

積極的にCOEプログラム修了に対して留学先や就職先を支援する。

【期待される効果】

この教育計画により、真に高度遺伝子医療を行なえる人材が創出できる。すなわち、単に企業や製薬会社等のプロトコルに従って高度遺伝子医療を患者に対して行なうだけではなく、自分自身で患者の遺伝子学的状態を評価し、遺伝子学的に治療法を選択し、治療中・後の患者の状態を遺伝子学的に把握・評価できる人材が育成される。この結果、最先端医療が安全に効率良く行なわれ、万一の合併症や偶発症の際であっても病態把握と原因究明が遺伝子学的にも可能となる。

さらに、世界で唯一の重粒子線治療センターにおいて最新の治療技術を学び、その基礎的な理解と臨床実践により、次世代の最先端多戦略医療を効率良く行なうことができる人材が創出される。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

a) 拠点形成達成度：1(目的は十分達成した)

・優れた業績がある3施設が協力し、さらに、理化学研究所免疫アレルギーセンターの支援も得られた。1施設では揃えることの出来ない優秀な人材を集めることが出来た。

・永続的拠点形成として、医学研究院内に6研究領域からなる1講座を有する新部門「先端腫瘍治療医学」を設置した。

・新設講座に対応させ、病院内に「臨床腫瘍部」を設立した。「臨床腫瘍学特論」という講義を開講した。平成19年採択されたがんプロフェッショナル養成プラン（主幹：千葉大学、筑波大学と埼玉医科大学との共同事業）を本組織が担当し、がん専門家の教育を行うこととした。（総責任者はCOE拠点リーダーの丹沢秀樹）

・医学部内と医薬系総合研究棟7階にCOE研究拠点を整備した。平成20年に医学部附属病院に増設した新病棟内に先進医療のための「未来開拓センター」（645㎡）を開設した。

・3種類のCOE連携寄附講座を設置した。また、1寄附講座（「機能ゲノム学講座」）を大学院の正式な講座とし、COEを担当させた。

b) 研究達成度：1（目的は十分達成した）

・実施した臨床研究は4種類である。目標症例数以上を実施し安全性の確認を行った。前臨床試験において治療有効症例を散見した。特に、「胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線による術前短期照射の第I/II相臨床試験」では、安全確認だけでなく有効性確認に必要な目標症例数を上回る治験が出来た。さらなる治療効果増強と新規治療法のために、線量増加試験も行え、しかも、評価を摘出標本による病理評価、遺伝子評価で行えたので、格段の進歩を得た。

・新規遺伝子治療臨床研究を2種類（「消化器扁平上皮癌に対するNK-4遺伝子治療・第I/II相臨床試験」、「消化器扁平上皮癌に対する抗癌剤併用p53アデノウイルス遺伝子治療・第I/II相臨床試験」）を現在、申請中である。

・COE研究により開発・申請した特許は45件である。これらの特許を基にした実用化事業の内、保険収載は1件、科学技術振興機構（JST）独創的シーズ委託事業に採択されたものが2件、さ

らに、医薬品開発に関し、企業と共同研究中の医薬品開発事業が3件ある。

c) 人材育成達成度：1（目的は十分達成した）

・多数の若手研究者や大学院生を研究と研究的臨床に、その企画段階から参加させて育成した。

・大学院生の教育研究職への進路は、千葉大学助教3名、国内他大学助手1名、企業研究員3名、米国 NIH・大学のポスドク7名、職員

（Associate Professor, Assistant Professor, Assistant）3名、その他、多数の大学院修了者が先進医療の担い手として大学病院を中心とした地域拠点病院のスタッフとして就職した。

・大学院生に対する学会等の表彰も10件（1件は国際学会）あった。

d) 外部評価委員会：

・平成16年2月28日第1回外部評価委員会では、COE計画に関し多くの建設的助言を頂戴した。平成19年12月8日第2回評価委員会においては、本プロジェクトの成果、並びに今後の活動を継続させるための本拠点の計画に関し、非常に高い評価を得た。特に、21世紀COEプログラムでは困難であった多施設の共同事業形態、ナショナルセンターや傑出した研究所を取り込む形での人材育成システム構築に関して、特筆すべき成果として評価された。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

・多数の若手研究者や大学院生を放医研や県がんセンターに派遣し、研究と研究的臨床に従事させた。

・臨床研究の計画段階から、若手研究者を参加させて育成した。

・特に、大学院生や若手研究者の独立性や創造性を育成するため、毎年、COE特別奨励賞により多数の大学院生の研究を補助した。

・大学院生に対する学会等の表彰も10件あり、そのうち、1件は国際学会であり、また他の1件は当該学会の最高表彰であった。

・COEフェロー、リサーチアシスタントの卒後進路として、千葉大学助教3名、国内他大学助手1名、海外研究所・大学ポスドク7名、海外研究所・大学職員（Associate Professor, Assistant Professor等）7名、企業研究員3名が挙げられ、その他、多数の大学院修了者（97名）が先進医療の担い手として大学病院や地域拠点病院のスタッフとして就職した。

・さらに、COE研究は千葉大学亥鼻キャンパス内のイノベーションプラザにおいても企業が

研究室を開設し、臨床研究を展開し、COE参加大学院生（2名）も卒業後、研究員として雇用された。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

【実施臨床試験の結果】

・「胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線による術前短期照射の第I/II相臨床試験」：T1b-T3の胸部食道扁平上皮癌を対象に8回／2週の術前短期炭素イオン照射後、切除手術を行い効果を病理学的に判定した。20症例以上を目的とし、さらに、安全性確認後には照射線量を増加させた。26例の術前照射・手術が終了し、Grade3以上の有害事象は認めなかった。照射野内再発(-)、生存率は1年89%、2年82%。6例で照射線量を増加させたが有害事象の増強無く、病理学的効果が非常に高くなった。更なる新規治療法（早期食道癌の重粒子線照射による根治療法、進行食道癌の併用療法など）開発に向けた有用なデータを得た。

・「頭頸部癌に対する重粒子治療・第I/II相臨床試験」：シスプラチンと重粒子線の同時併用治療の安全性試験で症例数10例を目指した。現在までの実施数は10例(stage IIIが7例、stage IVが3例)、観察期間は0.3～30.9ヵ月（中央値12.9ヵ月）。重篤な副作用は無かった。今後効果判定のために症例数を20例まで増加させる。

・「頭頸部癌に対する免疫細胞療法・第I/II相臨床試験」：安全性、免疫応答の確認を目的として再発進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象にNKT細胞のリガンドである α Galactosyl Celamideをパルスした抗原提示細胞の鼻粘膜下投与試験を行った。現在9症例が終了し、少量の抗原提示細胞鼻粘膜下投与により高率に抗腫瘍免疫応答が抹消血液中に確認され、有害事象もGrade 2以下であった。臨床効果はstable 5例、progressive 3例、partial response 1例であり、免疫応答を惹起することと安全性が確認できた。今後、抗腫瘍効果を効率的に得るための研究に移行する予定である。

・「胸部食道扁平上皮癌に対するp53アデノウイルス遺伝子治療・第I/II相臨床試験」手術不能な食道扁平上皮癌を対象。アデノウイルスベクター(Ad. CMV-p53)を用いたp53遺伝子治療を世界で初めて食道癌で実施した。非切除・前治療抵抗症例10例に対してAd. CMV-p53を腫瘍内に注入した。有害事象はGrade1-2以下であった。2007-002805、発明者：丹沢秀樹。

今後、放射線化学療法との併用治療の研究へ移行する。

【遺伝子治療と重粒子線治療併用療法の開発】

重粒子線治療と遺伝子治療の併用療法による強化療法の開発を目指して研究を行ない、以下の研究成果を発表した。

・p53遺伝子治療と重粒子線の併用療法
(Growth suppression of esophageal squamous cell carcinoma induced by heavy carbon-ion beams combined with p53 gene transfer. Int J Oncol. 2004 Sep;25(3):563-9.)

・DNA修復遺伝子Ku-80のsiRNAによる阻害法と放射線（重粒子線、X線）照射との併用療法
(Silencing Ku80 using small interfering RNA enhanced radiation sensitivity in vitro and in vivo. Int J Oncol. 2007 Jun;30(6):1477-84.)

・重粒子線照射用高率感染性新規キメラアデノウイルスの開発
(Increased infectivity of adenovirus type 5 bearing type 11 or type 35 fibers to human esophageal and oral carcinoma cells. Oncol Rep. 2005 Oct;14(4):831-5.)

【治療薬（化学物質）開発】

COE研究に基づく多くの特許の中で、治療薬（化学物質）開発に企業の注目が集まっている。

・抗癌剤耐性克服・治療効果増強剤開発：特許「シスプラチン効果増強剤および抗癌剤キット」特願2008-064581、発明者：丹沢秀樹。
PDE3B阻害剤（化学物質）により抗癌剤CDDPに対する耐性を克服できることを発見した。特に、PDE3BはCDDP無効症例の約90%でその耐性の原因として働いていることを臨床症例で確認しており、本治療薬により、CDDP無効症例の大部分に有効と見込まれる。PDE3B阻害剤の開発元である大塚製薬と共同開発に入る。

・放射線耐性克服・治療効果増強剤開発：特許「FDFR3遺伝子阻害剤の放射線照射併用による放射線の抗癌作用増強法および副作用軽減法」特願2008-066443、発明者：丹沢秀樹。
放射線耐性メカニズムとしてFDFR3遺伝子を同定し、その阻害剤（化学物質）により放射線耐性を克服し、放射線治療効果を増強できることを明らかにした。現在、企業と共同研究中。

・易転移性の判定、転移抑制剤を企業と開発：特許「Lin7cの癌の転移診断への応用」特願

固形癌の転移メカニズムとして、Lin7C抑制による細胞接着因子の発現抑制が重要であることを同定し、さらに、Lin7C抑制因子の阻害剤により転移を抑制できることをin vitro, in vivoで証明した。転移抑制剤は未だに世界で開発・成功したものは無いため注目を浴びている。

【腫瘍マーカー・診断法開発】

多くの腫瘍マーカーが開発されたが、公的に評価されたものは以下の3種類である。

- ・保険収載：「p53遺伝子自己抗体」を用いた癌診断キット（ELISA）」（発明者：島田英昭）
- ・科学技術振興機構（JST）独創的シーズ委託事業に採択：2種類

「抗癌剤利用効果遺伝子診断キット」（代表研究者 丹沢秀樹、4億2千万円）

「癌スクリーニング用癌自己抗体測定試薬」（代表研究者 島田英昭、3億8千万円）

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

- ・放医研と県がんセンターの多くのスタッフに千葉大学の客員教官となっていたいただいた。
- ・千葉大学内にCOE推進会議を設置した。
- ・月例の研究会、研究指導会を合同開催した。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

- ・外国人ポスドクの雇用（8名）を促進した。
- ・外国人リサーチアシスタント雇用（15名）を促進した。
- ・外国人大学院生（6名）を積極的に指導した。
- ・外国の研究所や大学との交流を盛んに行った。
- ・外国企業と共同研究を行った（米国Introgen Therapeutics社、Sunway社など）。

6) 国内外に向けた情報発信

- ・国際・国内シンポジウムを開催した。
- ・技術講習会（マイクロアレイ）を開催した。
- ・COE成果出版（中間、最終）、遺伝子治療の現状に関する国際出版などを行った。
- ・ホームページによる情報公開を行った。
- ・国際学会・国内学会への積極的参加をした。

7) 拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

- ・大学院生、若手研究者に重点的に配分した。
- ・コアメンバーばかりでなく、医学研究院長、学部長、評議員、各施設の責任者、事務長、事務担当者、オブザーバー（各施設の教授）によるCOE運営委員会により経費の配分を決めた。
- ・結果として、COE担当者には本経費以外にも多くの競争的資金が集まり、COE予算に加えた活用が出来た。

②今後の展望

継続的拠点活動のため、以下の処置を行った。

・医学研究院内に新部門として「先端腫瘍治療医学」を設け、その中に「低侵襲治療学」、「治療抵抗性克服治療学」、「先端科学療法学」、「先端量子治療学」、「分子標的治療学」、「予防・早期診断学」という6研究領域を持つ「臨床腫瘍学」講座を設置した。

・臨床腫瘍学講座に対応する形で、病院内に「臨床腫瘍部」を設立した。また、臨床腫瘍部と臨床腫瘍学講座で「臨床腫瘍学特論」という講義を開講し、また、平成19年採択されたがんプロフェッショナル養成プランを本組織が担当し、がん専門家の教育を行うこととした。

・COE研究拠点として医薬系総合研究棟7階に400m²の研究室、医学部内に50m²の研究施設を設置した。平成20年には増設新病棟内に先進医療を行うため、未来開拓センターを開設した。

・遺伝子治療寄附講座として、がん分子免疫治療学寄附講座を設置し、理化学研究所免疫アレルギーセンターと共同で研究・臨床治験を継続している。遺伝子解析研究を強化するために、医学研究院内に機能ゲノム学講座を開設した。

・プロテオーム解析などを中心とした分子腫瘍マーカーの研究は4年前からプロテオーム研究会に発展し、さらに、寄附講座も設置した。

③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

・医学部受験生の志望動機に「COE」を挙げるものが続出した。

・COE拠点形成を目指して意識の高い大学院生を獲得することが出来た。

・若手研究者や大学院生の創造性や独立性を尊重する機運が生まれた。

・特許や共同研究などに対する関心が高まった。

・COEコアメンバーとその率いる組織が受けた外部資金は17億円を越え、研究拠点として活発に研究教育を行ない、関連研究領域にも多大な恩恵があった。

・COE研究により開発・申請した特許は45種類にものぼり、現在、企業の注目を集めている。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	千葉大学	拠点番号	F04
拠点のプログラム名称	消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点		
1. 研究活動実績 ①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】 ・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの ※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入 波下線（ ）：拠点からコピーが提出されている論文 下線（ ）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生 ・Tomonaga T, Matsushita K, Yamaguchi S, Oohashi T, Shimada H, Ochiai T, Yoda K, Nomura F. Over-expression and mistargeting of centromere protein-a in human primary colorectal cancer. Cancer Res. 63:3511-6. 2003. ・Hamada K, Kohno S, Iwamoto M, Yokota H, Okada M, Tagawa M, Hirose S, Yamasaki K, Shirakata Y, Hashimoto K, Ito M. Identification of the human IAI3B promoter element and its use in the construction of a replication-selective adenovirus for ovarian cancer therapy. Cancer Res. 63: 2506-12. 2003. ・Shimada H, Ochiai T, Nomura F. Titration of serum p53 antibodies in 1,085 patients with various types of malignant tumors: a multiinstitutional analysis by the Japan p53 Antibody Research Group. Cancer 97:682-9. 2003. ・Hiwasa T, Shimada H, <u>Sakaida T</u>, Kitagawa M, Kuroiwa N, Ochiai T, Taniguchi M. Drug-sensitivity pattern analysis for study of functional relationship between gene products. FEBS Lett. 552: 177-83. 2003. ・Tomonaga T, Matsushita K, Yamaguchi S, Oh-Ishi M, Kodera Y, Maeda T, Shimada H, Ochiai T, Nomura F. Identification of altered protein expression and post-translational modifications in primary colorectal cancer by using agarose two-dimensional gel electrophoresis. Clin Cancer Res 10:2007-14. 2004. ・Shirakawa T, Hamada K, Zhang Z, Okada H, Tagawa M, Kamidono S, Kawabata M, Gotoh A. A Cox-2 promoter-based replication-selective adenoviral vector to target the Cox-2-expressing human bladder cancer cells. Clin. Cancer Res. 10: 4342-4348. 2004. ・<u>Seimiya M</u>, <u>Wada A</u>, Kawamura K, Sakamoto A, Ohkubo Y, Okada S, Hatano M, Tokuhisa T, Watanabe T, Saisho H, Tagawa M, O-Wang J. Impaired lymphocyte development and function in C12orf5/Stra13/DEC1 transgenic mice. Eur. J. Immunol. 34: 1322-32. 2004. ・Nakashima K, Shimada H, Ochiai T, Kuboshima M, Kuroiwa N, Okazumi S, Matsubara H, Nomura F, Takiguchi M, Hiwasa T. Serological identification of TROP2 by recombinant cDNA expression cloning using sera of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer; 112:1029-35. 2004. ・Kawamura K, <u>Bahar R</u>, <u>Seimiya M</u>, <u>Chiyo M</u>, <u>Wada A</u>, Okada S, Hatano M, Tokuhisa T, Kimura H, Honda I, Sakiyama S, Tagawa M, O-Wang J. DNA polymerase θ is preferentially expressed in lymphoid tissues and up-regulated in human cancers. Int. J. Cancer 109: 9-16. 2004. ・Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Matsuoka Y, Tsuji H, Osaka Y, Hasegawa A, Yamamoto N, Ebihara S, Konno A. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 60:358-64. 2004. ・<u>Ohtsuka S</u>, Iwase K, Kato M, Seki N, <u>Shimizu-Yabe A</u>, <u>Miyauchi O</u>, <u>Sakao E</u>, Kanazawa M, Yamamoto S, Kohno Y, Takiguchi M. A mRNA amplification procedure with directional cDNA cloning and strand-specific cRNA synthesis for comprehensive gene expression analysis. Genomics 84: 715-29. 2004. ・Masuda, K, Ouchida R, Takeuchi A, Saito T, Koseki H, Kawamura K, Tagawa M, Tokuhisa T, Azuma T, O-Wang J. DNA polymerase θ contributes to the generation of C/G mutations during somatic hypermutation of Ig genes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 13986-91. 2005. ・Tomonaga T, Matsushita K, Ishibashi M, Nezu M, Shimada H, Ochiai T, Yoda K and Nomura F. Centromere Protein H is Up-regulated in Primary Human Colorectal Cancer and Its Overexpression Induces Aneuploidy. Cancer Res. 65(11):4683-9. 2005. ・Bavoux C, Leopoldino AM, Bergoglio V, O-Wang J, Ogi T, Bieth A, Judde J-G, Pena SDJ, Poupon M, Helleday T, Tagawa M, Machado CR,			

- Hoffmann J, Cazaux C. Up-regulation of the error-prone DNA polymerase κ promotes $\kappa 1$ pleiotropic genetic alterations and tumorigenesis. *Cancer Res.* 65: 325-30. 2005.
- Sugaya S, Nakanishi H, Tanzawa H, Sugita K, Kita K, Suzuki N. Down-regulation of SMT3A gene expression in association with DNA synthesis induction after X-ray irradiation in nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) cells. *Mutat Res.* 578 :327-32. 2005.
 - Hoshino I, Matsubara H, Hanari N, Mori M, Nishimori T, Yoneyama Y, Akutsu Y, Sakata H, Matsushita K, Seki N, Ochiai T. Histone deacetylase inhibitor FK228 activates tumor suppressor Prdx1 with apoptosis induction in esophageal cancer cells. *Clin Cancer Res.* 11:7945-52. 2005.
 - Nishimori T, Tomonaga T, Matsushita K, Satoh M, Oh-Ishi M, Koderu Y, Maeda T, Nomura F, Matsubara H, Shimada H, Ochiai T. Proteomic analysis of primary esophageal cancer reveals downregulation of a desmosome-associated protein, periplakin. *Proteomics.* 1011-8. 2005.
 - Hamana K, Uzawa K, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H. Monitoring of circulating tumour-associated DNA as a prognostic tool for oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 92:2181-4. 2005.
 - Shimada K, Uzawa K, Kato M, Endo Y, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Seki N, Tanzawa H. Aberrant expression of RAB1A in human tongue cancer. *Br J Cancer.* 92:1915-21. 2005.
 - Ishikawa E, Motohashi S, ishikawa A, Uchida T, Tanaka Y, Horiguchi S, Okamoto Y, Fujisawa T, Taniguchi M, Nakayama T. Dendritic cell maturation by CD11c-T cell and V alpha 24 + natural killer T-cell activation by alpha-galactosylceramide. *Int J Cancer* 117,265-73. 2005.
 - Matsushita K, Tomonaga T, Shimada H, Higashi M, Shioya A, Matsubara H, Harigaya K, Nomura F, Libutti D, Levens D, and Ochiai T. An essential role of alternative splicing of c-myc suppressor FIR in carcinogenesis. *Cancer Res.* 66:1409-17. 2006.
 - Shibata S, Okano S, Yonemitsu Y, Onimaru M, Sata S, Nagata-Takeshita H, Inoue M, Hasegawa M, Moroi Y, Furue M, Sueishi K. Induction of efficient antitumor immunity using dendritic cells activated by Sendai virus and its modulation of exogenous interferon- λ gene. *J Immunology* 177:3564-76. 2006.
 - Tagawa M, Kawamura K, Shimozaoto O, Ma G, Li Q, Suzuki N, Shimada H, Ochiai T. Virology- and immunology-based gene therapy for cancer. *Cancer Immunol Immunother* 55:1420-5. 2006.
 - Hasegawa A, Mizoe JE, Mizota A, Tsujii H. Outcomes of visual acuity in carbon ion radiotherapy: analysis of dose-volume histograms and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64:396-401. 2006.
 - Higo M, Uzawa K, Kawata T, Kato Y, Kouzu Y, Yamamoto N, Shibahara T, Mizoe JE, Ito H, Tsujii H, Tanzawa H. Enhancement of SOHK1 in vitro by carbon ion irradiation in oral squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol phys.* 65:867-75, 2006.
 - Arai M, Yokosuka O, Hirasawa Y, Fukai K, Chiba T, Imazeki F, Kanda T, Yatomi M, Takiguchi Y, Seki N, Saisho H, Ochiai T. Sequential gene expression changes in cancer cell lines after treatment with the demethylation agent 5-Aza-2'- deoxycytidine. *Cancer* 106: 2514-25. 2006.
 - Kuboshima M, Shimada H, Liu T L, Nomura F, Takiguchi M, Hiwasa T, Ochiai T. Presence of serum tripartite motif-containing 21 antibodies in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 97:380-6. 2006.
 - Liu TL, Shimada H, Ochiai T, Shiratori T, Lin SE, Kitagawa M, Harigaya K, Maki M, Oka M, Abe T, Takiguchi M, Hiwasa T. Enhancement of chemosensitivity toward peplomycin by calpastatin-stabilized NF- κ B p65 in esophageal carcinoma cells: possible involvement of Fas/Fas-L synergism. *Apoptosis* 11: 1025-37. 2006.
 - Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle Radiation Therapy Using Proton and Heavier Ion Beams. *J Clin Oncol.* 25:953-64. 2007.
 - Onda T, Uzawa K, Nakashima D, Saito K, Iwadata Y, Seki N, Shibahara T, Tanzawa H. Lin-7C/VEL3/MAIS-3: An Essential Component in Metastasis of Human Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 67:9643-8. 2007.
 - Ishigami T, Uzawa K, Higo M, Nomura H, Saito K, Kato Y, Nakashima D, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Kawata T, Ito H, Tanzawa H. Genes and molecular pathways related to radioresistance of oral squamous cell carcinoma cells. *Int J Cancer.* 120:2262-70. 2007.
 - Uchida T, Horiguchi S, Tanaka Y, Yamamoto H, Kunii N, Motohashi S, Taniguchi M, Nakayama T, Okamoto Y. Phase I study of a-galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells administration to the nasal submucosa in unresectable or recurrent head and neck cancer. *Cancer Immunology and Immunotherapy.* 57: 337-45, 2007.

②国際会議等の開催状況【公表】

（事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数（うち外国人参加者数）、主な招待講演者（3名程度））

1）平成16年度COE国際シンポジウム

International Cancer Gene Therapy Symposium

平成16年11月27日、千葉大学医学部第2講堂

参加者数：108名（外国人参加者数：16名）

主な招待講演者：

Lee Sang-Jin（米国・University of Indiana）

Liang Min（中国・上海三維生物技術有限公司）

藤原俊義（日本・岡山大学）

2）平成16年度COE国際パネルシンポジウム

International Panel Symposium “Treatment Strategy of Esophageal Cancer”

平成16年12月10日、パシフィコ横浜

参加者数：約180名（外国人参加者数：約60名）

主な招待講演者：

J. Rudiger Siewert（ドイツ・Technische Universitat Munchen）

Liebwin Gossner（ドイツ・Mainz Universitat）

Tony Lerut（ベルギー・Catholic University, Hospital Gathuisberg）

Henrique Pinotti（ブラジル・University of Sao Paulo）

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

1) 技術講習会開催（公開）

平成15年度COE主催ゲノム医学セミナー「アレイ解析は癌研究にどこまで有効か」

平成16年3月18日、19日、 ホテル・ザ・マンハッタン（千葉市）

2) 研究会開催

千葉疾患プロテオミクス研究会（公開）

第1回：平成16年11月21日、千葉大学医学部附属病院第3講堂

第2回：平成17年11月26日、千葉大学西千葉キャンパス けやき会館

第3回：平成18年11月26日、ぱるるプラザ（千葉市）

第4回：平成19年10月14日、千葉大学西千葉キャンパス けやき会館

3) COE月例セミナー

原則として毎月第一月曜日18:30から開催

大学院生や若手研究者中心に発表（スライドは英文。スピーチは約半分が英語）。

医学研究院長、副研究員長、研究プロジェクト企画室長など、大学院医学研究院の主だった指導者、ならびに放射線医学総合研究所、千葉県がんセンターの主要研究指導者による評価・指導を3施設公開で行った。

4) 各事業推進メンバーによる研究指導、論文指導、発表指導、輪読会、抄読会

（各メンバー、ほぼ週1回ずつ施行）

5) COE特別奨励賞（リサーチ・グラント）（学内公募）

大学院生と若手研究者に対する研究費支給（各5万円）

平成16年度：大学院生7名、若手研究者2名

平成17年度：大学院生8名、若手研究者2名

平成18年度：大学院生13名（内、外国人1名）、若手研究者1名

平成19年度：大学院生10名（内、外国人2名）、若手研究者3名

6) COEフェローの採用（公募）

平成15年度： 2名

平成16年度： 4名

平成17年度： 9名（内、外国人2名）

平成18年度： 8名（内、外国人3名）

平成19年度： 4名（内、外国人1名）

5) COEリサーチ・アシスタントの採用（学内公募）

平成15年度： 9名

平成16年度： 16名（内、外国人2名）

平成17年度： 19名（内、外国人4名）

平成18年度： 17名（内、外国人5名）

平成19年度： 13名（内、外国人4名）

7) 学会旅費補助

大学院生の学会発表数（発表者のみ記載）

平成15年度： 国際学会6名、 国内学会38名

平成16年度： 国際学会11名、 国内学会29名

平成17年度： 国際学会2名、 国内学会52名

平成18年度： 国際学会22名、 国内学会67名

平成19年度： 国際学会6名、 国内学会80名

8) 留学支援（留学先紹介連絡会）

ポスドク7名（USA: NIH, North Carolina University, Michigan State University, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Indiana University, 等）

Associated professor 1名、Assistant Professor 1名、Assistant 1名（Forth Military Medical University, Xian, China, NIH, USA 等）

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的はある程度達成された

(コメント)

消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点の形成を目的として、千葉大学、放射線医学総合研究所、千葉県がんセンターの連携を中心として、消化器扁平上皮癌の治療に既存・新規戦略を実施し、一定の成果をあげ、臨床研究者の育成を図っており、評価できる。

人材育成面では、新部門として先端腫瘍治療医学を設置し、病院内に臨床腫瘍部を新設するなど組織的な対応がなされ、意識の高い大学生など、希望者を多く集めることができたとあるが、中核3機関の連携がどのように機能し、それが人材育成にどのようにインパクトを与えたのか分かり難い。

研究活動面では、重粒子線の術前照射、免疫細胞療法、p53アデノウイルスベクターによる遺伝子治療については、未だ進行中あるいは計画中であり、評価が困難な状況にある。中間評価で求められた臨床試験のエンドポイントの指摘にも応えておらず、重粒子線治療の国際的評価が、本活動を通じて飛躍的に高まったとは見受けられない。

また、予算の執行について、消耗品費がかなりの比率を占めており、人材育成にもっと予算が使われても良かったのではないかと思われる。

事業終了後の展望については、3機関の連携を再度、将来戦略として再検討することが望まれる。