

交 流

膵癌に対する癌免疫療法の可能性について

広島中央保健生活協同組合 生協さえき病院内科
岡 田 浩 佑

キーワード：膵癌，癌免疫療法，免疫抑制型マクロファージ，Ubenimex

I はじめに

免疫系は自己と非自己を識別し、非自己を排除するシステムである。生体は、この免疫系で自己の細胞・抗原を攻撃しないようにするための免疫抑制機構を備えており、免疫系の過剰な活性化を抑制機構が適切に抑えることによって恒常性が維持されている。1950年代異物（非自己）を排除する免疫系は、自己の変異細胞である癌細胞も排除して生体を防御するという「癌免疫監視説」(cancer immunosurveillance)¹⁾の概念が提唱された。しかし、癌免疫監視機構が存在するにもかかわらず、癌細胞は増殖し癌が発生する。この点を経時的に説明し発展させる概念が2011年 Schreiber らによって提唱された「癌免疫編集説」(cancer immunoediting)²⁾である。この概念によれば、発癌における免疫系と癌の関わりは、「排除相」「平衡相」「逃避相」と呼ばれる3相に分けられる。これは単に免疫療法のみではなく、放射線療法、化学療法でも考えておく必要がある。

膵癌は抗癌化学療法も癌免疫療法も効果が低いことが知られている。看護学統合研究に「癌診療に関して、2022年までに会いたかった研究者の二人—前田 浩先生と海老名卓三郎先生」³⁾と「膵癌治療の改善に関する一考察、特に急性非リンパ性白血病の化学療法の固形癌治療への応用の見地から」⁴⁾という二つの小論を報告した。膵癌の抗癌化学療法に関しては、難治性の原因の要因に間質が多いことが関係しているが、そのことが炎症性細胞の浸潤が多いことにつながり、マクロファージにリポソームを貪食させて、封入抗癌剤のCamptothecin (CPT) 誘導体のCPT-11が、一定の抗癌効果を発揮できることから、この薬剤が膵癌にのみ保険医療適応となっている⁵⁾。岡田がヤクルト中央研究所におけるCPT-11の開発に深く関与し⁶⁾、その細胞内標的がDNAトポイソメラーゼI型酵素であることを、当時、明治薬科大学の安藤俊夫教授らのグループと解明できた関係⁷⁾で、膵癌の抗癌化学療法の現状について点検した。

今回、癌免疫療法に関して、これまでの国内外のこの領域の展開を振り返り、特に難治性固形癌の膵癌に関して、癌免疫療法による治療成績改善の余地がないかどうか考えてみた。癌免疫療法に関する書物^{8) 9) 10)}や、日本臨床腫瘍学会が編集した癌免疫療法ガイドライン^{11) 12)}は、刻々の進歩にあわせて出版されている。

II 癌免疫療法の種類について

現在、癌免疫療法は①非特異的癌免疫療法 ②サイトカイン療法 ③養子免疫療法 ④免疫チェックポイント阻害薬 ⑤抗体療法 ⑥遺伝子治療などがある。⑦骨髄移植（造血幹細胞移植）⑦は、米国の

連絡先：岡田 浩佑

〒731-0235 広島市安佐北区可部町勝木1248-66

E-mail: kosokada@gmail.com

Thomas 先生が開発されてノーベル医学・生理学賞を受賞されたが、血液癌で graft vs leukemia (GVL) 反応を利用した最良の免疫療法であり、ヨーロッパでは固形癌の graft vs tumor (GVT) 反応を考えて、固形癌を対象にした造血幹細胞移植の特別グループ研究が盛んになった¹³⁾。膵癌に対して免疫療法の効果が低いことは、非特異的癌免疫療法、養子免疫療法、免疫チェックポイント阻害薬に関してはある程度知られており、その要因もある程度判明している。

(1) 非特異的癌免疫療法について

- 1) 癌免疫療法は米国の William B. Coley が、ペニシリンの発見 (1929年) よりも前の1891年に、皮膚感染症の丹毒に罹患した患者の肉腫が退縮した現象の観察から、細菌や細菌抽出物を利用する Mixed Toxin Therapy と称される治療を実行したことに始まる。癌免疫療法は放射線療法や抗癌化学療法より先に早くから行なわれていたことになる。岡田が米国癌部門に留学した1970年5月に、ヒューストンで開催された国際癌学会に参加した時、癌化学療法の300人収容できる小ホールには約50人座っていたが、隣の免疫療法の方は、座る席がないくらい盛況であった。それは、1969年にフランスの血液内科医の Mathe 先生¹⁴⁾ が、急性リンパ性白血病患者の皮膚に、ウシ型結核菌 BCG を接種したら白血病に効果があったということ、Lancet に報告したため、Coley の細菌そのほかを利用する治療法の見直しが一時期盛んになったからであった。
- 2) 日本でも、金沢大学の岡本 肇先生¹⁵⁾ とその弟子の越村三郎先生による溶血性連鎖球菌のペニシリンで処理した製剤である OK432 (薬品名ピシバニール) の臨床治験が始まっていた。岡田はロチェスター大学医学部の売店で、Solomon Garb¹⁶⁾ が1968年に書いた “Cure for Cancer A National Goal” という本を購入し、この書物に岡本らの1960～1966年の論文引用もあるが、12個の丹毒による癌退縮、40個の Coley 自身、42個の Coley の業績の追跡の論文などが引用文献欄にある。著者は我が国で最初の癌免疫療法剤として認可された OK432を製造販売した中外製薬の後援で、年に2回開催された「悪性リンパ腫の免疫不全とその治療に関する研究会」の第3回に、この製剤を使用して悪性リンパ腫の患者の有効例を報告した¹⁷⁾。この患者は低悪性度群の濾胞性リンパ腫の全身進行型で、全身の表在性リンパ節の腫脹と共に、皮膚にも側頭部と側頸部に5センチ径の腫瘍が2個あり、骨髓、末血もリンパ腫細胞で占められていた。側頸部の腫瘍1箇所にものみ OK432の注入を行ない、腫瘍の縮小・消失を認めた。また、遠隔部の側頭部の腫瘍・消失も認め、全身の表在性リンパ節腫脹も縮小していくのを認めた。

放射線も抗癌剤も用いずに、その後 OK432の筋注などを2年半、PSK (薬品名クレスチン) というキノコ類から抽出した薬剤の内服を3年間で部分寛解状態のままで止まっていた時に、梅沢浜夫先生が放線菌から開発した Ubenimex (ベスタチン)¹⁸⁾ を1ヶ月内服したところ、残存していた表在性リンパ節腫脹が全て消退したことから、非特異的免疫療法を行なった Coley の治療法の有効な事を確認すると同時に、ベスタチンが免疫編集説でいうところの逃避相から平衡相、平衡相から排除相という方向性を有する薬剤である可能性が考えられる。ベスタチンに関しては、東京微生物化学研究所から^{19) 20)} 解説されている。また、臨床家の畠 清彦氏の解説²¹⁾ では、2000年までに1000余の論文報告がなされたとあるが、現在この製剤は国内外で無視されている。

なお、OK432の投与で、通常は発熱の副作用のみであるが、一例高度の副作用を経験した。この患者は腹腔内の腫瘍があり外科の開腹手術を受けて、腫瘍の病理組織的検査で、悪性リンパ腫の中の濾胞性リンパ腫と診断された48歳の男性で、外来での治療を依頼された。術後に化膿性胸膜炎を生じた時に、腹腔内腫瘍の縮小傾向を示したため、抗癌剤治療ではなく、OK432の筋肉注射を行なった。これまでに経験したことがないほどの高度の口腔内頬粘膜の糜爛と亀頭の糜爛が出現した。過剰な免疫反応のためかどうか、口腔外科に紹介したが、患者が生検を拒否したため原因不明のまま、少量の Cyclophosphamide, Vincristine, Steroid の3者併用化学療法を行なった。たちまち副作用の糜爛は改善して、口腔外科再受診時に診察医が驚くほどの回復を示した。その後一度も入院することなく、73歳まで25年間、働きながら外来で間欠的な少量の3者併用化学療法を行なった。Ubenimex や PSK ではこのような高度の副作用の報告はない。

- 3) 大阪大学の山村雄一教授は、大阪大学総長になられた先生で、日本の内科学会、免疫学会、癌

学会などの学会長もされた。肺結核の空洞形成の機構を解明するために、大阪大学の赤堀四郎先生の蛋白研究所で研究をされ、九州大学の生化学教授を経て、大阪大学医学部第三内科教授になられた。東 市郎助教授（後に、北海道大学医学部生化学教授）とともに、癌免疫療法のためのBCG利用について研究され、BCG-CWS (Cell Wall Skeleton) の有効成分がMDP (Muramyl-dipeptide)²²⁾であることを解明された。しかし、副作用のため人体に対する癌免疫療法薬とはならなかった。ウシ型結核菌の乾燥 BCG・日本株（薬品名イムノブラダー）は、膀胱癌の筋肉層に非浸潤性の時期に膀胱内注入することが保険医療適応となっている²³⁾。

- 4) 日本で非特異的癌免疫療法に関する研究を最初に始めたのは、日本医科大学皮膚科の丸山千里教授であった。皮膚結核の治療のためにヒト型結核菌青山株の抽出物 Specific Substance Mycobacterium (SSM, いわゆる丸山ワクチン) の皮下注射を1944年からは始めており、抗酸菌の感染症である多摩療養所のハンセン病患者に、癌患者が少ないことに注目して1964年から癌の免疫療法を目指した。丸山先生は蛋白成分が副作用の原因となることに気がつかれて、蛋白成分のない結核菌の熱水抽出物を作製した。副作用が無いが免疫療法薬としては承認されず有償治験薬扱いとなっている^{24)~30)}。

岡田は米国癌部門留学から帰国後、純系ウィスター・ファース (W/Fu) ラットの全身型白血病モデルを作製して、 10^5 個の白血病細胞移植により14日で死亡する Rapid Growing (RG) の系で抗癌化学療法の研究^{31) 32) 33)}を行い、この方は細胞毒性抗癌剤のカテゴリーにトポイソメラーゼ阻害薬を加えることになり^{6) 7)}、長年の努力は報われた。一方、 10^5 個の移植により1ヶ月半で死亡する Slow Growing (SG) の系でSSMの実験を行なった。それは、最初の恩師の朝長正允教授が悪性リンパ腫のホジキン病により55歳で逝去され、広島悪性リンパ腫研究会を立ち上げた時に、70歳男性のホジキン病Ⅱ期の患者を診療したからである。この患者はアルキル化剤のCyclophosphamide (薬品名エンドキサン)、微小管阻害薬のVincristine (薬品名オンコビン) と副腎皮質ステロイド (Prednisolone) の三者併用化学療法で頸部のリンパ腫は消退したが、エンドキサンによる副作用の血尿が出現したために、抗癌化学療法でなくSSMの皮下注射を行なった。わずか1ヶ月の化学療法なので短期間で再増悪すると思っていたのが、なんら副作用無く14年以上寛解が持続するという著効を認めた為である。しかし、動物実験ではSSMになんらかの有効成分が含まれていることはわかったが、動物モデルでは人体の免疫系との分離が大きく、とても人体での有効例のような効果を実証することは、大変困難であることを認めた。

W/Fu ラット白血病モデルのSSM実験では、増殖速度が速いモデルも遅いモデルもいずれも効果がなく、SG (Slow Growing) でペルオキシダーゼ (PO) 反応陽性 L1005からRGでPO陰性のL1005PO⁻となり、染色体変化も追加したものから再びSGでPO陽性のL1005Mとなったモデルで、SSMの効果が認められた。ただし、 10^2 個の移植では効果を認めたが、 10^3 個の移植では効果が認められない（著者の未発表実験データ）というように、残存腫瘍細胞の量の多寡が問題となる。

SSMは40日分が5000円（現在は9000円）という安価なことから日本医科大学ワクチン療法研究施設によると、過去に少なくとも40万人以上が使用しており、3年継続が肺癌、胃癌、大腸癌などは20%に達していないが、乳癌、子宮癌、膀胱癌、悪性リンパ腫、舌癌、前立腺、甲状腺癌、腎癌は、それぞれ、4173/12704 (32.85%), 1920/7301 (26.30%), 647/2322 (27.86%), 404/1678 (24.08%), 292/1090 (26.79%), 580/2081 (27.87%), 418/1062 (39.36%), 448/2209 (20.28%)と公表されている³⁴⁾。膀胱癌は486/8072 (6.02%)と低い効果しかない。研究施設の新しいホームページでは、さらに効果が不良となっている。

日本医科大学免疫学の高橋秀実教授^{35)~37)}は、SSMの有効成分はリポアラビノマンナン (LAM) というリポグリカンと樹状細胞の受容体 Dectin-2との結合と共に、脂肪酸であるミコール酸が、樹状細胞の共刺激分子であるCD80/86を活性化させることにより、免疫抑制型の樹状細胞 (Tolerogenic Dendritic Cell) を免疫活性型の樹状細胞 (Immunogenic Dendritic Cell) に変換し、CD8陽性細胞が癌細胞を攻撃できるようにするというSSMが効果を発揮する作用機構を解明し

た。しかし、SSM は免疫治療薬として承認されていない。もし、自己注射が可能であれば癌患者にはそうとう恩恵となる可能性がある。なお、結核菌に対する樹状細胞の受容体 Dectin-2 を解明したのは、京都大学農学部出身で九州大学生体防御研究施設の山崎 晶教授（現在、大阪大学微生物研究所分子免疫部門教授）のグループであった^{38) 39)}。

また、帝京大学内科教授の服部隆信先生は、多数の SSM 治療経験があり、丸山ワクチンの家族の会が主催する「丸山ワクチンを考える会」での講演で、癌患者の痛みに対して丸山ワクチン使用患者は、モルヒネほか鎮痛剤の使用が不必要であったと述べている。SSM は鎮痛効果とともに食欲改善効果もある。それに関する研究がすでに報告されている。順天堂大学医学部麻酔科教室に在籍した町俊夫先生⁴⁰⁾ が、医学博士号の論文で内在性オピオイドのエンケファリンの測定法を確立した。癌組織が放出するアミノペプチダーゼという酵素は、このエンケファリンの分解酵素であり、東京都臨床総合医学研究所生理活性部門の羽里忠彦主任ら⁴¹⁾ が、SSM はアミノペプチダーゼの阻害作用を有しており、ストレスに対して副腎や脳から分泌されるエンケファリンの保持に働くという。フランスの Mathe 先生⁴²⁾ は梅沢浜夫先生の開発された Ubenimex（ベスタチン）の多彩な作用に関する報告をして、その一つにアミノペプチダーゼとエンケファリンの関係について SSM と同様な所見を認めている点、注目に値する。

このほか、非特異的癌免疫療法を目指したキノコ類に由来する PSK（現在、材料不足のため製造販売中止）、レンチナンなども免疫療法薬として承認された。また、ベスタチンも非特異的癌免疫療法薬として、急性非リンパ性白血病の一疾患にのみ抗白血病剤との併用という条件付きで承認されている。しかし、局所的な放射線療法とこれらの非特異的免疫療法剤の併用は、過去の Coley の業績からも考えられるが、全身のリンパ球の DNA 合成を阻害するような抗癌剤と非特異的免疫療法剤の併用は、たとえ僅かな生命延長効果があったとしても、本来の免疫療法を目指したものと言えないであろう。不思議なことに、Biomodulation の書物⁴³⁾ では、ほとんどが抗癌化学療法と癌免疫療法との併用について記述されている。

- (2) サイトカイン療法、例えばインターフェロン投与も、一時期行なわれた。現在の分子標的治療薬の口火を切り劇的な治療成績改善を来した慢性骨髄性白血病は、それ以前にインターフェロンが保険医療適応となり骨髄移植（造血幹細胞移植）とともに使用された時期があった。成人 T 細胞白血病の高度進行した患者に、 α インターフェロン単独皮下注射で軽快し、外来で 3 年 8 ヶ月この皮下注射で経過を観察できた患者がいた⁴⁴⁾。

多発性骨髄腫には、 α インターフェロンの自己注射が承認されている。多発性骨髄腫の骨の破壊のための疼痛に対して、この α インターフェロンの鎮痛効果のあることに関して、早くから我が国でインターフェロンの研究を精力的に実行した、京都府立大学医学部の岸田綱太郎教授の後継者が、フランスのパスツール研究所日本分室で、約 900 名インターフェロン治療を継続しているが、鎮痛効果と、アミノペプチダーゼやエンケファリンなどとの関係は不明のままである。

- (3) 養子免疫療法について

1970 年にワシントンで第 1 回の米国免疫学会が立ち上がり、日本でも 1971 年に第 1 回の日本免疫学会が立ち上がっている。自然免疫と獲得免疫の二重構造で生体防御が行われているが、獲得免疫の液性免疫である抗体・免疫グロブリンの研究が先行していた。しかし、細胞性免疫の研究が盛んになってきた。癌細胞を攻撃できる免疫担当細胞を患者から採取し、培養して増殖して癌患者に戻す治療法を、米国で盛んに行ない、日本にも普及してきた。日本輸血学会も日本輸血・細胞治療学会と名称変更した。① LAK (Lymphokine Activated Killer Cell) 療法、② 樹状細胞療法、③ 樹状細胞 + ペプチド療法、④ BAK (Biological Response Modifier Activated Killer Cell) 療法、⑤ NKT 療法、⑥ CAR-T 療法などがある。高額な CAR-T 以外の多くは、医療保険の承認が得られず、民間療法か自由診療の範囲内に止まっている。

広島大学病院輸血部内の岡田の元で、薬学出身の楠 洋一郎修士（広島原医研血液部門の当時大北 威教授の大学院生在籍、後年広島放射線影響研究所免疫部部長）が白血球から産生した Interleukin-2 (IL-2) で、T 細胞クローニングの仕事による医学博士号取得を目指していたため、

同じく IL-2 を使用する原医研外科（峠 哲哉教授）の山口佳之先生（現在、川崎医科大学臨床腫瘍学教授）らの固形癌を対象とする LAK 療法を注目していたが、腎臓癌の 1 例くらいしか有効例が認められなかった。

1973年に樹状細胞を発見した Steinman（受賞 3 日前に死亡）を含む自然免疫の研究者 3 名は、2011年に「樹状細胞と獲得免疫におけるその役割の発見」⁴⁵⁾ でノーベル医学・生理学賞を受賞し、抗原提示能のある樹状細胞の自然免疫と獲得免疫の橋渡し役が認められた。単球から樹状細胞を培養して増やし患者に戻し輸注する治療も行なわれるようになった。

NKT 細胞は NK（Natural Killer）の細胞表面マーカーと T 細胞受容体を有する細胞の存在を、千葉大学免疫学の谷口 克（まさる）先生が、1986年に世界で最初に発見され、山中伸弥教授が再生医学の研究でノーベル医学・生理学賞を受賞された iPS 細胞から NKT 細胞や T 細胞を得て治療法を行なう研究が進みつつある⁴⁶⁾。

現在、高額な CAR-T（Chimeric Antigen Receptor-T Cell）療法⁴⁷⁾ という、遺伝子組み換え技術を用いて癌細胞をより強く攻撃できるようにした T 細胞の研究が進行し。急性リンパ性白血病の CD19陽性細胞の免疫治療に保険医療適応が承認されている。米国留学でこの領域の研究をして国内、国外の特許を得て帰国した三原圭一郎講師（原医研の血液腫瘍内科）がいたが、現在、藤田医科大学の国際再生医学研究センターの教授に転進されている。固形癌に対しては、現在、CAR-T 療法が有効に働かないという。東北大学出身の海老名卓三郎先生³⁾ は、獲得免疫ではなく自然免疫の力の活用で BAK 療法を実践された。膵癌の延命効果はわずか 20 ヶ月と最低で、他の腫瘍のような 96 ヶ月とならない。

なお、Coley の時代は腫瘍の増殖速度が速くても遅くても関係なく効くものは効いたとされているが、養子免疫療法の BAK 療法を実践された海老名卓三郎先生⁴⁸⁾ は、腫瘍マーカーの代わりに血中 α -acid GP（glycoprotein）を測定して、56mg/dl 以上の癌患者よりもその未満の増殖速度が遅いと推測される癌患者に効果があったという。

（4）免疫チェックポイント阻害薬について

免疫チェックポイント阻害薬^{49) -54)} について、河本 宏教授による 2018 年度のノーベル医学・生理学賞受賞の解説がある。米国の MD Anderson Cancer Center の James Allison 先生の抗 CTLA-4 抗体が転移性悪性黒色腫に有効であること、京都大学名誉教授の本庶 佑先生の PD-1 に対する研究⁵⁵⁾ で、いずれも癌の逃避相で癌を守ってきた防壁を解除し、本来備わっていた癌を攻撃する免疫反応が増強し、癌細胞を殺傷できる。日本では、小野薬品工業株式会社が nivolumab（薬品名オプジーボ）、製薬会社の MSD が pembrolizumab（薬品名キイトルーダ）、いずれもリンパ球の PD-1 阻害モノクローナル抗体（MoAb）を悪性黒色腫から適応を拡大していき、中外製薬が atezolizumab（薬品名テセントリク）は腫瘍細胞側の PD-1 と結合する ligand（PD-L1）に対する MoAb を製造販売している。

免疫編集説によると、最初に生体に現れた変異細胞（癌細胞）は免疫原性が高いため、免疫系は異物として刺激し、免疫担当細胞が攻撃することによって排除される（排除相 elimination）。しかし、免疫原性の低い癌細胞は免疫担当細胞の攻撃にさらされないため排除されることなく長期にわたって選択的に存在し（平衡相 equilibrium）、最終的には免疫抑制機構を獲得することにより免疫監視機構から逃避して増殖することが進行し、臨床的に癌になる（逃避相 escape）。この状態ではいくら養子免疫療法を行なっても効果が得られない。それで、免疫チェックポイント阻害薬に大きな期待がかけられた。使用した患者の 20～30% に有効性を認めた。

自己免疫疾患が起きないようにする生体の仕組みを癌細胞が援用しているのを免疫チェックポイント阻害薬で解消するわけだから、原理的に副作用として 1 型糖尿病や甲状腺機能低下症ほかの自己免疫疾患を生じることがある。広島大学病院癌化学療法センターの医師が、広島医学会総会の一般演題で、約 450 例の免疫チェックポイント阻害薬を使用した時の副作用で最も多かったのは間質性肺炎であったと報告した。間質性肺炎は細胞毒性抗癌剤でも、分子標的治療薬でも副作用として生じる例があるが、Steroid で対処する必要がある。なお、SSM 研究者の高橋秀実教授は、

副作用のないSSMをベースに使用して免疫チェックポイント阻害薬の使用量を1/10量に減量して併用すれば、免疫チェックポイント阻害薬の副作用を回避できるのではないかと述べている。

抗癌化学療法の薬剤感受性試験による予測も特に効果のある手段が得られなかったと同様に、癌免疫療法も効果を予測する実効性のある測定法は得られず、免疫チェックポイント阻害薬の使用の結果から、有効な悪性腫瘍は、遺伝子変異が大きいほど有効であり、高頻度のマイクロサテライト不安定性（MSI-high）を有する固形癌に対して有効性を認めた。癌免疫療法では腫瘍特異抗原が高いかどうかの問題である。

免疫療法の効果を動物モデルでヒトのような著明な効果を確かめることは難しい。免疫チェックポイント阻害薬でも各会社共に、動物モデル用のMoAbを作製したと思うが、動物モデルと人体の免疫系の違いが大きいため、動物モデルで免疫療法の著明な効果を認めることは難しく、ヒトでの第1相試験の副作用や効果によって、これらの免疫チェックポイント阻害薬を開発したのではないかと推測する。これは、養子免疫療法でも同様ではないかと推測している。

免疫チェックポイント阻害薬に対して耐性になる機序の解明がなされている^{56) 57)}。免疫療法の効果に関係するサイトカイン、 γ インターフェロン（ γ IFN）のSignal transduction pathwayの遺伝子の変異や、HLAのdown regulationといった癌細胞側の要因の他に、癌組織内に免疫療法に対抗する抑制性細胞である制御性T細胞（Treg：regulatory T cell）や骨髄由来抑制細胞（MDSC：myeloid derived suppressor cell）を招き寄せるといった癌微小環境の関与が論じられている。特にMDSCに関しては174個の引用論文を含む詳しい解説がある⁵⁸⁾。

（5）抗体療法、特に光癌免疫療法について

Koeler, Milstein 両名が1975年のMoAbの研究でノーベル医学・生理学賞を受賞された⁵⁹⁾。これがその後の医学・医療領域に多大な貢献を果たすことになった。京都大学医学部放射線科出身の小林久隆先生⁶⁰⁾は、米国NCIで20年間研究を継続されて、腫瘍細胞の膜に結合するMoAbに水溶性物質を結合させておいて、人体に害のない近赤外線を照射すると、不溶性物質に変化して腫瘍細胞膜を破壊するが、正常細胞は傷害されることがないため免疫療法効果を発揮できるという光癌免疫療法を開発されて、頭頸部に保険医療適応となった。

これとは別に東北大学の佐藤靖史先生⁶¹⁾は膵癌の浸潤に関与するVasohibin2（VASH2）の研究で、そのMoAbが有効となることを見いだしている。

また、松村保広先生⁶²⁾は前田 浩先生とDDS（Drug Delivery System）の研究から、EPR（Enhancement of Permeability and Retention）の原理を追求されて、間質の重要性に着目してCAST（Cancer Targeting Therapy）と称する不溶性フィブリンに対するMoAbに抗癌剤を結合する治療法を考案された。

（6）遺伝子治療について

癌診療に従事する研究者で、外科医は癌の手術、放射線科医は放射線療法、内科医は抗癌化学療法か癌免疫療法か集中的に研究するのが普通である。しかし、最近東京大学医科学研究所の脳外科医の藤堂具隆教授ら⁶³⁾は、単純ヘルペスウイルスの3箇所の遺伝子を不活性化したものを、脳外科手術で取り残しのある腫瘍塊に注入することで、1年後にそれまで約15%の生存者を90%にまで改善する、遺伝子治療を研究して脳腫瘍に保険医療適応の承認を受けている。悪性腫瘍細胞の中でのみこのウイルスが増えて細胞障害を起こすのに、正常細胞内では増えることができず正常細胞は全く障害されない。そのため免疫療法的効果を起こせるという。

（7）骨髄移植（造血幹細胞移植）、末梢血幹細胞移、臍帯血バンク⁶⁴⁾

米国のThomas博士が骨髄移植の功績で1990年ノーベル医学・生理学賞を受賞されたが、それ以前に日本血液学会で講演を行なったのが契機で、我が国でも1976年から骨髄移植が金沢大学医学部、大阪府立成人病センター、名古屋第一日赤病院などで一斉に開始された。岡田は米国癌部門に留学した時に、腎臓移植センターの研究も手伝っていたが、原医研内科の第3代目の藏本淳教授の指示により、1977年広島大学病院に正式に認可された輸血部の初代の副部長を務めて、輸血医療の基盤整備と同時に、広島地域に骨髄移植（造血幹細胞移植）を定着させる責務を果た

すことになった。高度の無菌環境が必要なので、個室でベッド周辺をカバーする垂直層流式のクリーンブースを設計して設置し、1年間試行して感染対策に有効であることを確認した後、高度悪性度群のリンパ芽球性リンパ腫2例の骨髄移植を実施した。2例共に1年後に原疾患の再発を生じた。骨髄移植を行なう前の完全寛解状態の質の改善が重要であることになった。

現在、急性リンパ性白血病CD19陽性の型に対しては、CAR-T療法も行なわれているが、一方、抗体療法で二つのMoAbの製剤blinatumomab（CD19・CD3二重特異性T細胞誘導抗体、薬品名ビーリンサイト）⁶⁵⁾が移植の前に使用されている。CD19に結合するMoAbと、CD3に結合するMoAbを同時に有することにより、T細胞を引きつけて微小残存病変MRD（Minimal Residual Disease）を、すこしでも減少させることにより、移植の成績を向上させる為である。ヨーロッパの固形癌を対象とする2008年頃の造血幹細胞移植は、膵癌も含めて、この残存腫瘍細胞が多いために成功していないようである。

Ⅲ 難治性固形癌の代表格の膵癌に対する免疫療法の可能性について

手術可能な固形癌は、難治性固形癌の膵癌をはじめ、0期からの超早期発見法の開発が最重要であることは当然だが、膵癌の手術不能例であっても、抗癌化学療法や免疫療法ほか治療手段を考える必要がある。

現在、癌ゲノム医療の時代となり、白血病や悪性リンパ腫などは層別化医療となり、ゲノム医療で難治性悪性腫瘍の克服を考える時代となっている。膵癌はそのほかの固形癌がゲノム医療により治療成績の向上が期待される中、患者はまだゲノム医療の恩恵に浴さないままである⁶⁶⁾。膵癌の早期発見と手術で5年生存率40%を目ざしたいという研究者もいる。

マウスやラットの動物モデルでは人間の悪性腫瘍と異なり、少ない遺伝子の変異で膵癌のような悪性腫瘍^{67) 68)}を生み出すことが出来る。我々が純系W/Fuラットの全身型白血病モデルの前治療実験で、CPT-11が手のひらに乗せて差し出せば、誰にでも一目瞭然に分かる著効を認め⁶⁾、実際に小児癌を含む11種類の悪性腫瘍の保険医療の承認が得られたようなことは、動物の膵癌モデルの特に免疫療法の実験では簡単ではないことが予想される。

- ① 免疫チェックポイント阻害薬が膵癌に対しては成績が良くない理由は何か。
- ② 丸山ワクチンが膵癌に対して成績が良くない理由は何か。
- ③ BAK療法は膵癌に対して成績が良くない理由は何か。

これらの要因を考えると、膵癌に関して長期に生存できる例と、短期の生存で終わる例についての知見が参考になる⁶⁹⁾。すなわち、免疫抑制性細胞の存在である。免疫チェックポイント阻害薬の耐性機構の要因の一つに、制御性T細胞（Treg）や骨髄由来抑制細胞（MDSC）を癌細胞が組織内に招き寄せるというのがある。膵癌では、これら抑制性細胞が少ないほど長期の生存が可能なのである。短期間しか生存できない膵癌の豊富な間質に認められるマクロファージは免疫抑制型かも知れない。近年がんの免疫的微小環境やマクロファージの機能に関して報告^{70) 71)}がある。免疫抑制型マクロファージ（悪玉マクロファージ）に関する対策の開発が望まれる。膵癌の多様性の問題が難治性の大きな要因である可能性もある。

放射線療法や抗癌化学療法よりも前に行なわれた、1891年William B. ColeyのMixed Toxin療法の成功例と失敗例を点検し、近年の免疫編集説の逃避相から平衡相、平衡相から排除相のことを考える時、今回記録したホジキン病と濾胞性リンパ腫の非特異的免疫療法と、急性単球性白血病例で10年後の再発⁷²⁾を経験したことから、悪性腫瘍は免疫的な排除相までをどのように実現するかが問題となる。

これまで、「2020までに会いたかった二人の研究者、前田 浩先生と海老名卓三郎先生」の小論³⁾で、前田先生のDDS（Drug Delivery System）の研究からEPR（enhancement of Permeability and Retention）の原理と共同研究者の松村保広先生の間質を標的とするCAST（Cancer Stroma Targeting）療法の研究を記述し、リポソーム封入抗癌剤「オニバイド」が膵癌にのみ保険医療適応の承認を得ていることから、膵癌の化学療法に関するリポソーム封入抗癌剤の開発を考えてきた。しかし、癌細胞が免疫抑制性細胞

を癌組織内に招き寄せるという考えから、マクロファージを利用するリポソーム封入剤による癌細胞への攻撃という抗癌剤投与を先行することから、逆の発想で膵癌難治性の大きな要因と思われる癌の免疫微小環境の改善を先行して実現しておいてから、抗癌剤の使用を実施することも試行する価値がある。すなわち、抗癌化学療法の効果を発揮する為には、癌の免疫微小環境が重要であることから、膵癌の長期生存⁶⁹⁾の報告から先に免疫抑制細胞を除去するかまたは免疫抑制型細胞を免疫活性型細胞に変換させておいて抗癌剤を投与することが良いとも考えられる。また標準的抗癌化学療法や、悪玉マクロファージにリポソームの封入剤のカンプトテシン誘導体 CPT-11（リポソーム封入剤は「オニバイド」）、ダウノルビシン（DNR）（リポソーム封入剤は「ドキシル」）を貪食と放出、アクリルビシン ACR のリポソーム封入剤を作り貪食・放出させた後に、免疫療法を行なう時にも同様である。いずれにしても、まず悪玉マクロファージを善玉マクロファージに転換させるか、退治するかを考える必要がある。ラット膵癌モデルでリポソーム封入ベスタチンを試して、病理組織学的な免疫抑制性細胞がどのようになるかを検討してみたい。また大量メソトレキセート・ロイコヴォリン救援療法⁴⁾が膵癌の癌組織の免疫抑制細胞に効果がないかどうか試行する価値がある。

難治性膵癌の早期発見、エクソソーム研究から microRNA 検査の活用ほか多くの努力がなされているが⁷³⁾、手術不能例でも諦めず治療法の開発が必要である。国内外で癌ゲノム医療、プレジジョン医療（精密医療）、核酸を利用するリキッドバイオプシーなど盛んに論じられている。約40年前にデザインした急性非リンパ性白血病の治療成績が、手のひらに乗せて差し出せば、誰にでも一目瞭然に分かる著効を認めたのは何故だったのか。癌幹細胞との関係はどうか振返って考えた⁴⁾。化学療法に関しては、標準的抗癌化学療法ほか上記のような方法を行ない、急性非リンパ性白血病の治療で成功したように膵癌に効果を発揮できるような地固めや維持強化療法を創出してはどうか。

免疫療法に関しては、部分寛解状態の表在性リンパ節腫脹がわずか1ヶ月のベスタチン内服で退縮した意味を振り返り、抗白血病剤との併用の条件つきで承認されたベスタチンは、果たして癌免疫療法薬を目指した目的に沿うものであるのかどうか改めて考えた。SSM と1/10量の免疫チェックポイント阻害薬の併用、BAK 療法やNKT 養子免疫療法の併用など、癌ゲノム医療の恩恵に浴する以前に、抗癌化学療法と共に癌免疫療法ほか膵癌にはまだ行なうことがある。

IV おわりに

我が国で開発された非特異的免疫療法関係の OK432 や SSM（いわゆる丸山ワクチン）関係の約45年前の自分の仕事を振り返ってみた。また、23歳年長の抗生物質研究者の梅沢浜夫先生から、3時間の対談で抗癌剤の開発には新しい分子標的の発見が大事であると教えられた。放線菌から開発された Anthracycline 系抗癌性抗生物質である Aclarubicin と免疫賦活薬を目指して開発された Ubenimex のどちらを欲しいかと問われて、両方ともいただきたいと申し上げた。現在、この二つの製剤は国内外ではほとんど無視されている。僅かの臨床現場での経験ではあるが、まだ研究の余地があると考えた。Aclarubicin については、急性非リンパ性白血病の寛解導入療法や地固め後の維持強化療法に使用して価値のある抗癌剤であると考えた。Ubenimex についても今後研究の余地があると考えており、難治性固形癌の代表格である膵癌に関して、基礎的臨床的研究を進めてみたい。

我が国の癌治療薬、たとえば分子標的治療薬ほか多くは外国からの輸入製剤に依存しているが、国内でも無視されているような製剤があり、今後、発展途上国を含む世界中で高齢化が進み、癌患者が多くなることを考えると、副作用がなく、かつ最も大事なことは安価な癌治療法の普及を考えざるをえない。

謝 辞

癌診療に従事した時期の広島大学原医研内科（現在、血液腫瘍内科）のスタッフ、広島大学病院輸血部在籍のスタッフおよび多くの情報を頂いた医療機関、研究機関および製薬会社の関係各位に感謝します。

文 献

- 1) Burnet FM: The concept of immunological surveillance. *Prog. Exp. Tumor Res.* 13: 1-27, 1950.
- 2) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ: Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331: 1565-1570, 2011.
- 3) 岡田浩佑：膵診療に関して、2022年までに会いたかった研究者の二人—前田 浩先生と海老名卓三郎先生。看護学統合研究：25(1)：21-24, 2023.
- 4) 岡田浩佑, 許 泰一, 土肥博雄, 麻奥英毅, 岩戸康治, 鎌田七男：膵癌治療の改善に関する一考察, 特に急性非リンパ性白血病の化学療法の固形癌治療への応用の見地から。看護学統合研究. 25(2)：1-13, 2023.
- 5) 小林 智, 上野 誠：膵がん3) 切除不能膵がんに対する二次薬物療法：ナノリポソーマルイリノテカン登場後、どう変わったか？腫瘍内科. 29(3)：334-339, 2022.
- 6) Okada K, Mizutani A, Kusunoki Y, Takemoto Y, Kuramoto A: Antileukemic effects of CPT-11 (a new derivative of camptothecin) on rat leukemias and the isolation of resistant human leukemic cells.
Kimura K, Ota K, Carter SK, Pinedo HM Ed: *Cancer Chemotherapy, Challenges for Future*, Vol. 4. International Congress Series. Excerpta Medica, Tokyo, p312-316, 1989.
- 7) Andoh T, Ishii K, Suzuki Y, Ikegami Y, Kusunoki Y, Takemoto Y, Okada K: Characterization of a mammalian mutant with a camptothecin resistant DNA topoisomerase I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 5565-5569, 1987.
- 8) 河上 裕編集：がん免疫療法 腫瘍免疫学の最新知見から治療法のアップデートまで。実験医学増刊号. 34(12)：2016. 羊土社.
- 9) 柴田龍弘企画：がん免疫療法？ゲノミクスで変わるがん治療。実験医学. 35(4)：2017. 羊土社.
- 10) 河上 裕編集：がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学
実験医学増刊号. 37(5)：2019. 羊土社.
- 11) 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン。金原出版株式会社. 2016.
- 12) 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン, 第2版 金原出版株式会社. 2019.
- 13) Demier T, Barkholt L, Blaise D et al: European Bone Marrow Transplantation Solid Tumors Working Party: Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells; an emerging treatment modality for solid tumors. *Nature Clinical Practice Oncology*. 5: 256-267, 2008.
- 14) Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L et al: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. i: 697-699, 1969.
- 15) 高橋守信：岡本 肇先生を偲んで。金沢大学十全医学会雑誌. 103(2)：251, 1994.
- 16) Solomon Garb: *Cure for Cancer A National Goal*. New York, springer Publishing Company, Inc. 1968.
- 17) 岡田浩佑：悪性リンパ腫の寛解維持療法. 悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会, 第3集, 48-84, 1979.
- 18) Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, Hamada M, Takeuchi T: Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by *Actinomycetes*. *J. Antibiotics*, 29(1)：97-99, 1976.
- 19) 石塚雅章：シンポジウムⅢ 表面抗原のあり方とその制癌への応用.
細胞表面酵素阻害物質の免疫応答への影響およびその制癌への応用.
癌と化学療法. 第37回日本癌学会総会特集号. 6 (Supplement I)：165-174, 1979.
- 20) 梅沢浜夫, 滝田智久：ベスタチン類の合成と生理活性. *有機合成化学*. 38(11)：1077-1083, 1980.
- 21) 畠 清彦：非特異的抗悪性腫瘍剤—その後の展開—ベスタチン. *Biotherapy*. 14(9)：887-895, 2000.
- 22) 東 市郎, 山村雄一：癌の免疫療法 (BCG を中心に) 日本医師会医学講座：444-455, 1976.
- 23) 日本泌尿器学会編集：膀胱癌診療ガイドライン2015年版. 医学図書出版株式会社, 2015.

- 24) 丸山千里：結核ワクチン（結核菌体抽出物）による皮膚結核症の治療に関する研究．日皮会誌，74：139-180，1964.
- 25) 丸山千里：結核菌体抽出物質による悪性腫瘍の治療について．日皮会誌，76：399-404，1966.
Maruyama C: On the treatment of malignant tumors with an extract from tubercle bacilli. Jpn. J. Dermatology. 76: 399-404, 1966.
- 26) Maruyama C: On the treatment of malignant tumors with an extract from tubercle bacilli (Maruyama Vaccine) with the summary and some illustrations of the clinical results in 1965-1971. Research Institute of Vaccine Therapy for Tumors and Infectious Diseases, Tokyo, Nippon Medical School, 1973, pp.1-68.
- 27) 丸山千里：丸山ワクチン，ガンを追いつめる．KK ベストセラーズ．1976.
- 28) 丸山千里：それからの丸山ワクチン．KK ベストセラーズ．1986.
- 29) 藤田敬四郎編：丸山ワクチンでガンに克つ．マキノ出版．1997.
- 30) 井口民樹，丸山茂雄：今こそ丸山ワクチンを！．KK ベストセラーズ，2012.
- 31) Okada K, Teratani M, Takahashi A, Uchino H, Kajihara H, Ohkita T: A rat myeloid leukemia model of a human disease. Hematological Characteristics of N-Nitrosobutylurea -induced W/Fu rat myeloid leukemia L1504 and L1005. Acta Haematol. Jap. 40: 72-86, 1977.
- 32) Okada K, Teratani M, Takahashi A, Mikami M, Okita H, Kamada N, Uchino H, Ohkita T: variability in differentiation stages observed in a rat myeloid leukemia and its relation to human myeloid leukemia. Acta Haematol. Jap. 40: 87-106, 1977.
- 33) Okada K, Teratani M, Takahashi A, Uchino H, Ohkita T: Chemotherapy of N-Nitrosobutylurea -induced W/Fu rat myeloid leukemia. Acta Haematol. Jap. 40: 107-1118, 1977.
- 34) https://www.nms.ac.jp/sh/vaccine/general/contents/cont01_01.html. 日本医科大学ワクチン療法研究施設のホームページ．丸山ワクチンオフィシャル WEB サイト：<https://www.nms.ac.jp>
- 35) 高橋秀実：特集 I 腫瘍免疫と癌免疫療法． α -ガラクトシルセラミドにより活性化された樹状細胞を介して誘導された CD8陽性キラー T 細胞による腫瘍制御．臨床免疫・アレルギー科 68(6)：607-611，2017.
- 36) Tomita Y, Watanabe E, Shimizu M, Negishi Y, Kondo Y & Takahashi H: Induction of tumor specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes from naïve human T cells using Mycobacterium-derived mycolic acid and lipoarabinomannan-stimulated dendritic cells. Cancer Immunology, Immunotherapy. DOI 10. 1007/s00262-019-02396-8, Sept 11, 2019. Springer.
- 37) Ishii K, Shimizu M, Kogo H, Negishi Y, Tamura H, Morita R, Takahashi H: A combination of Check-point blockade and α -galactosylceramide elicits long-lasting suppressive effects on murine hepatoma cell growth in vivo. Immunobiology, 225: 1-9, 2020.
- 38) Yonekawa A, Saijo S, Hoshino Y, Miyake Y, Ishikawa E, Suzukawa M, Inoue H, Tanaka M, Yonekawa M, Oh-hara M, Akashi K, Yamasaki S: Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of Mycobacteria. Immunity, 41 (3): 402-413, 2014.
- 39) 山崎 晶：第52回小島三郎記念文化賞．結核菌常用体群の発見と宿主免疫賦活機構の解明．モダンメディア「免疫」，63(2)：24-28，2014.
- 40) 町 俊夫：痛みとエンケファリン Enkephalin and pain control. 脳・腸管ペプチドの基礎と臨床．順天堂医学，31(3)：352-359，1985.
- 41) 羽里忠彦，小室朝子，島村真理子，片山 敬：Enkephalin 分解酵素および Aminopeptidase B S に対する SSM の抑制効果について．基礎と臨床 18(12)：6283-6286，1984.
- 42) Mathe G: Bestatin, an aminopeptidase inhibitor with a multifunctional function. Biomedicine & Pharmacotherapy, 45(2-3): 49-54, 1991.
- 43) 太田和雄監修：塚越 茂，新津洋司郎，佐々木常雄，赤沢修吾編：Biomodulation—癌薬物療法の新たな展開—．先端医学社．1994.

- 44) 藤元哲郎, 今村展隆, 齋藤 紀, 藤村欣吾, 岡田浩佑, 藏本 淳: α 型インターフェロン単独投与が長期間著効を示した成人T細胞白血病の1例. 臨床血液, 29: 1476-1481, 1989.
- 45) Ralph M Steinman: Ann. Rev. Immunol. 30: 1-22, 2012.
- 46) 独立行政法人 理化学研究所 独立行政法人 科学技術振興機構: がん細胞を殺すT細胞を iPS 細胞化し若く元気なT細胞に再生—がん免疫療法を革新する可能性—. RIKEN, 2013. 1. 4.
- 47) 小澤敬也: がん免疫「CAR-T 療法」血液がんの実績と他がん腫への応用. がんプラス. 2018. 12 取材記事. インターネット
- 48) 海老名卓三郎: がん共生して長生きする最新免疫治療. 現代書林, 2019年, 東京
- 49) 河本 宏: 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序と開発過程. 生物の科学 遺伝73(1): 4-12, 2019.
- 50) 特集: 免疫療法の進歩と問題点. 腫瘍内科. CLINICAL ONCOLOGY. VOL. 20, No2, Aug. 2017. 科学評論社.
- 51) 特集: 次世代免疫療法と免疫チェックポイント阻害薬の副作用マネジメント. 腫瘍内科. CLINICAL ONKOLOGY. Vol. 22. No. 2, Feb. 2018, 科学評論社
- 52) 特集: 癌治療のパラダイムシフトをもたらした免疫反応の新知見. 臨床免疫・アレルギー科. CLINICAL IMMUNOLOGY & ALLERGY. Vol. 69: No. 2, Feb. 2018, 科学評論社.
- 53) 特集 I : 免疫チェックポイント療法. 臨床免疫・アレルギー科. CLINICAL IMMUNOLOGY & ALLERGY. Vol. 69: No. 6, June, 2018, 科学評論社.
- 54) 特集. 血液領域における免疫療法と抗体療法—最近の展開. 血液内科. HEMATOLOGY, VOL. 179: No. 1, July, 2019. 科学評論社.
- 55) Ishida Y, Agata Y, Shibaura K, Honjio T: Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin super-family, upon programmed cell death. EMBO J. 11(11): 3887-3895, 1992.
- 56) 大植祥弘: がん免疫における制御性T細胞の役割【さまざまな疾患・病態】. 坂口志文・堀 昌平企画. 制御性T細胞 研究の現在. 医学のあゆみ, 268(13): 1246-1252, 2019.
- 57) 大植祥弘: 薬剤抵抗性を標的とした革新的複合治療戦略の開発【免疫療法】. 医学のあゆみ, 271(9): 888-894, 2019.
- 58) Veglia F, Perego M, Gabrilovich D: Myeloid-derived suppressor cells coming of age. Nat. Immunol. 19(2): 108-119, 2018. Doi: 10. 1038/s41590-017-0022-x
- 59) Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 256: 495, 1975.
- 60) 永山悦子, 小林久隆: がん免疫療法の登場. 手術や抗がん剤, 放射線ではない画期的治療. 青灯社, 2017年, 東京.
- 61) 佐藤靖史: 進行がん患者さんにも希望を. がんの「発育・転移の制御」を目指して, 研究の継続へ. 東北大学未来科学技術共同開発研究センター. クラウドファンディング 実施概要. 2022.
- 62) Matsumura Y: 35 years of discussion with Prof. Maeda on the EPR effect and future directions. Journal of Controlled Release. 348: 966-969, 2022.
- 63) 藤堂具紀, 伊藤博崇: 革新的がウイルス療法の実用化臨床研究. 小川誠司企画: 特集: がんゲノム医療. 網羅的解析からの知見と臨床応用の展望. 医学のあゆみ, 275(5): 916-922, 2020, 医歯薬出版株式会社, 東京.
- 64) 前田嘉信: 造血幹細胞移植. 日本臨床腫瘍学会編; 改訂第6版: 230-234, 2021.
- 65) 医薬品インタビューフォーム抗悪性腫瘍剤/二重特異性抗体製剤ビーリンサイト (プリナリツモマブ遺伝子組換え). アステラスメディカルネット2022. 9 改訂第8版.
- 66) 谷内田真一: 膵臓がんのゲノム異常とそれに基づく治療戦略. 小川誠司企画: 特集: がんゲノム医療. 網羅的解析からの知見と臨床応用の展望. 医学のあゆみ, 275(5): 484-487, 2020, 医歯薬出版株式会社, 東京.
- 67) 伊地知秀明: 膵臓モデルからの考察, 中沼安二, 古川 徹, 福村由紀編集: 膵臓を診る医師のため

- の膵臓病理テキスト. 南江堂, 2020, 東京. p157-163.
- 68) Shibata O, Kamimura K, Tanaka Y, Ogawa K, Owaki T, Oda C, Morita S, Kimura A, Abe H, Ikarashi S, Hayashi S, Yooko T, Terai S: Establishment of a pancreatic cancer animal model using the pancreas-targeted hydrodynamic gene delivery method. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*. 28: 342-352. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.03.019>.
 - 69) Sadosal H, Acharjee A, Eppenberger-Castori S et al: Distinct stromal and immune features collectively contribute to long-term survival in pancreatic cancer. *Frontiers in Immunology*. Vol. 12: Article 643529, 2021.
 - 70) 菰原義弘, 竹屋元裕: がん・悪性腫瘍におけるマクロファージ. P62-68. 樗木俊聡編集: マクロファージの功罪—疾患病態誘導と制御におけるマクロファージの役割. 医学のあゆみ 2021. 4. 20 医歯薬出版株式会社
 - 71) 小林拓斗, 大塚 亮, 清野研一郎: IL34とマクロファージ. P69-74. 樗木俊聡編集: マクロファージの功罪—疾患病態誘導と制御におけるマクロファージの役割. 医学のあゆみ 2021. 4. 20 医歯薬出版株式会社
 - 72) 水野尚士, 今村展隆, 水野一枝, 水野敏之, 田中龍二, Mtasia DM, 岡田浩佑, 藏本 淳: 完全寛解10年間を経過した急性単球性白血病の1症例. *広島医学*, 43: 985-991, 1990.
 - 73) 石渡俊行: なぜ膵がんは難治性なのか? 膵がんの早期発見にむけた研究, 膵がんの浸潤転移を抑制するための研究, 膵がんの多様性の解明と新規治療法開発. 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チームプレスリリース 研究成果2022.