



脾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

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

前広島赤十字・原爆病院血液内科
許 泰一，土肥 博雄，麻奥 英毅，岩戸 康治

前広島原爆被爆者援護事業団
鎌田 七男

キーワード：脾癌，急性非リンパ性白血病，アクリルビシン，RNA 合成阻害薬，イベルメクチン

I はじめに

脾癌の治療成績は国内外共に非常に遅れており，5年生存率がこの数10年間10～20%止まりである。それにひきかえ外科的手術の出来ない成人に多い急性非リンパ性白血病は，60年前は1年以内に全員死亡，岡田が米国癌部門に留学して帰国後，1970年代半ばでも3年以内に全員死亡という悲惨な状態であった。しかし，現在，治療成績が格段に良好な急性前骨髄球性白血病以外でも，5年生存率が50%以上となっている。脾癌診療ガイドライン2019年版¹⁾と2022年版²⁾の点検でリポソーム封入抗癌剤が追加されて，医療保険承認を受けていた。その抗癌剤はフランスのセルヴィエ社の製造販売によるCPT-11である³⁾。岡田は1970年米国留学時に恩師のThomas C. Hall教授のもとでCamptothecin (CPT)の誘導体の開発研究に従事した。マウス腹水型白血病の前臨床試験で効果があったが，臨床試験では血尿の副作用のため米国では研究が中断した。ヤクルト中央研究所がCPT誘導体の開発を手がけて，1981年から岡田はその開発に協力した⁴⁾。CPT-11が1994年に医療保険適応の承認を受け，その後，国内外で大腸癌その他の抗癌化学療法に活用されるようになった。従来，細胞毒性抗癌剤にはアルキル化剤，代謝拮抗薬，抗癌性抗生物質，微小管阻害薬，白金製剤があったが，それにDNATopoisomerase阻害薬を加える契機となった⁵⁾。

癌遺伝子，癌抑制遺伝子，DNA修復遺伝子など研究が進展し，分子標的治療薬の小分子やモノクローナル抗体が続々登場し，現在は，癌免疫療法の免疫チェックポイント阻害薬が，癌治療のパラダイムシフトと期待されて研究が展開されている。

今回，脾癌の診療や基礎研究の現状を点検した。その結果，特にわれわれが約40年前に広島大学病院原医研内科でデザインした急性非リンパ性白血病の化学療法の方式⁶⁾を振り返り，固形癌の治療，特に脾癌治療に応用可能な抗癌剤の使用方法について考えてみた。

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

II DNA Topoisomerase に関して

膀胱癌という難治性固形癌にのみ医療保険適応となったリポソーム封入抗癌剤 CPT-11が DNA Topoisomerase I 型阻害薬であり，膀胱癌に関して調べることになったが，この酵素について簡単に記述しておく。CPT-11はイリノテカン塩酸塩水和物である。

この酵素に関する研究は，1960年代の Vinograd による細菌に感染するウイルスのバクテリオファージの感染力が，DNA の分子量は変わらないのに超らせん構造をとるなどの構造の変化により左右されるという研究に始まる。中国の台湾から米国に渡った，Wang 先生は大腸菌の ω （オメガ）タンパクという細菌の DNA の I 本鎖を切断・再結合する I 型酵素（トポ I）を発見した。Gellert が細菌の DNA gyrase という DNA 2 本鎖を切断・再結合する II 型酵素（トポ II）を発見した。現在抗菌薬として広く使用されているニューキノロン類クラビット（後発薬にレボフロキサシンがある）は，DNA 二重鎖の弛緩型から正の超らせん型に構造変換するのを触媒するエネルギー ATP 依存性のトポ II（DNA gyrase）阻害薬である。

Liu 先生は台湾出身で Wang 先生の弟子だが，抗癌剤のトポ II に関する研究から始めて，1985年にコウシ胸腺細胞を用いて，DNA の電気泳動法で CPT は哺乳類の DNA 二重鎖の正の超らせん型から弛緩型に構造変換するのを触媒するトポ I の酵素作用を阻害し，Cleavable Complex（可切的複合体）と彼が名付けた段階で，DNA の構造変化を停止させることを報告した⁷⁾。

この CPT は中国の喜樹（学名 *Camptotheca accuminata*）が含む物質に抗癌効果のあることは，すでに1930年代に知られており，米国の薬草園に植え継いで，Wall, Wani らがその抗癌作用を発揮する物質の化学構造を1966年に決定し，Camptothecin と命名したものである。「現代中国の癌医療」という翻訳本に，喜樹のことが詳細に記述されている⁸⁾。

岡田は米国癌部門に留学から帰国後，広大原医研内科の2代目の内野治人教授（後に京都大学に戻り日本血液学会理事長を務められた）の指示で，純系 Wistar Furth (W/Fu) ラットの全身型白血病モデルで抗癌化学療法の基礎研究を1971年から実施していた。1975年に米国癌学会で報告し，1977年の日本血液学会英文誌に記載した^{9) 10) 11)}。

1981年からヤクルト中央研究所に協力して，この全身型ラット白血病モデルを使用して，次々に開発されてくる CPT 誘導体の中で，CPT-11が著効を呈することを認めて⁴⁾，その作用機構を解明するため，ヒト T 細胞性白血病細胞培養株の RPMI8402 を使用して，漸増的に CPT-11 と接触させて CPT-T という耐性細胞と，一挙に高濃度の CPT-11 と接触させて得た CPT-K5 という高度耐性細胞を樹立した⁴⁾。CPT-T は細胞膜の透過性が耐性の要因となるが¹²⁾，CPT-K5 は細胞核内の標的酵素の DNA レベルの変化，すなわち塩基の点突然変異によるアミノ酸の変異による耐性酵素が要因となるのではないかと考えた。内野教授が京都大学時代から巨赤芽球性貧血の研究で，ビタミン B12 と葉酸に関して詳しく，原医研内科教授着任後に岡田が白血球カタラーゼやアルカリホスファターゼの研究をしてきた経緯を聞かれて，最初に葉酸代謝の律速酵素であり，葉酸代謝拮抗薬である抗癌剤の Methotrexate (MTX, 薬品名メソトレキセート) の標的でもある，Dihydrofolate Reductase に関する研究をするように指示された。MTX 研究の第一人者である米国エール大学の Bertino 先生の論文を読んでいたため，米国留学時にフィラデルフィアの米国癌学会，ヒューストンの国際癌学会で Bertino 先生と親しく話が出来た。Bertino 先生の研究で癌細胞の MTX に対する高度耐性が，この酵素の DNA の点突然変異によるという報告を知っていた。

親株と耐性株から精製した酵素の比較をするために，明治薬科大学田無分校の衛生化学教室の安藤俊夫教授との共同研究で，Liu 先生の説を確認することになった。後に CPT 高度耐性株のトポ I と感受性の親株のトポ I の cDNA クローニングをして比較した結果，予測したとおりの耐性細胞のトポ I の塩基の点突然変異を確認した^{13) 14)}。

その後，1986年 DNA 構造モデルの提唱でノーベル医学生理学賞を受賞された James Watson 先生が所長を務める Cold Spring Harbor Laboratory において，トポの第1回国際シンポジウムが開催されて4日間約80題の報告があった，日本からは京都大学理学部の生物物理学講座の柳田充弘教授（後年，日本

分子生物学会会長、日本文化勲章受賞)の分裂酵母の研究、三菱化成生命研究所の菊池韶彦先生(後年、名古屋大学医学部教授)と私どもの共同研究者の明治薬科大学衛生化学講座の安藤俊夫教授のわずか3題のみであった。同年、まだトポという酵素が知られていない時期に岡田の日本癌学会での報告、1987年米国ワシントンでの抗癌化学療法に関する日米科学者会議(岡田は日本代表7名の一人)、1988名古屋市中で癌治療国際シンポジウム、1989年日本臨床血液学会での教育講演(内野治人先生の座長)、1991年愛知県がんセンター生化学部に異動されていた安藤俊夫先生会長のもとでトポの国際シンポジウム(ISTOP1991)と続き、この領域の研究の展開に常に関心を抱いてきた。

Ⅲ 膵癌研究の現状と難治性である理由について

膵癌の難治性の理由は①早期発見が困難、②浸潤・転移が早い、③癌組織に間質が豊富、④癌組織にリンパ球免疫細胞が少ない、⑤がんゲノム医療時代にまだその恩恵に浴さない、⑥膵癌の多様性の問題などが論じられている。

発見時に手術可能な患者が20%、手術できても再発することが多く、そのため5年生存率が国内外で長い間10%前後であった。広島県尾道市の花田敬士医師¹⁵⁾が医師会会員の協力で、膵癌のハイリスクである慢性膵炎、飲酒、喫煙、肥満、糖尿病、膵癌家族歴などの人たちの紹介による検診時に、上部消化管の超音波内視鏡、造影剤使用のダイナミックCT、ファイン・ニードル・バイオプシーなどを駆使して、長期生存率を20%に向上させた。広島大学・広島県の協議会は早期発見研究を開始した。膵癌に限らず、固形癌は0期からの超早期発見法の研究が最も望まれる。癌の転移の研究からエクソソームの研究に転じて国立中央病院がん研究センターから現在東京医科大学に移られている落谷孝広教授の立派な解説本¹⁶⁾が出版されている。それによると、骨髓に於ける赤血球生成過程で、赤芽球の脱核の網状赤血球におけるヘモグロビン産生の役目を終えたりボソームの残骸を排出する役目をするエクソソームが、重要な細胞間の情報伝達の役割をしているとあり、また、その研究から発展して、その中のmicroRNAの測定が、主な13種類の固形癌の超早期発見に役立つと、テレビでも報道された。しかし、その後大分時間が経過した。国立中央病院がん研究センターの加藤健医師や、広島大学医学部総合薬学科に在籍したことのある、本来はアルツハイマー認知症の研究家である愛知県大府市の国立長寿医療研究センターの新飯田俊平先生を中心に研究が進みつつあるが、東洋レーヨンでキットの開発の従事者に聞くと、その検査法が世に出るにはまだまだのようである。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の石渡俊行先生は、これらとは別に膵癌の95%をカバーするmicroRNA1740がバイオマーカーとして活用可能なことを報告している¹⁷⁾。

また、膵癌の前癌状態のバイオマーカーに関する欧州と日本の研究者の共同研究成果の報告がある。膵癌の前癌病変の膵管内乳頭粘液性腫瘍の内、病理学的に高度異型を有する非浸潤癌を、血清アポリポプロテインA2アイソフォームの低下を活用して、早期に精査を加えることが可能という¹⁸⁾。

ただし、現在放射線診断学の教授と放射線治療学の教授が大学病院にあるように、膵癌の診断を専門とするグループと膵癌の治療を専門とするグループの二つが必要と考える。

マウス膵癌モデルを用いた研究が進展している。広島大学の原爆放射能医学研究所の病理部門に在籍していた理学部出身の研究者の柳原五吉(かずよし)は、各種固形癌の動物モデルの開発研究を手がけて、現在も国立がん研究センターの客員研究員として研究を継続されている。柳原氏に聞くと、現在、遺伝子改変型マウスモデルがたくさん作製されており、またヒト癌細胞培養株のxenograftも盛んに使用されているという。セルヴィエ社のリボソーム封入CPT-11も膵癌ほか各種ヒト癌細胞培養株を免疫不全のSCIDマウスに移植して開発研究を行なっている。しかし、最も知りたいことの一つである、9種類のヒト膵癌培養細胞株のxenograftの系で、間質に関する情報が製薬会社の88頁のインタビューフォーム「オニバイド」を読んでも見当たらない¹⁹⁾。

膵癌の浸潤に関して、東北大学の佐藤靖史教授が遺伝子変異型マウスを用いた研究で、Vasohibin 2(VASH2)という物質を見だし、VASH2の抑制が膵癌治療に役立つと考えている²⁰⁾。

新潟大学医学部の上村顕也教授ら消化器病グループが長年の研究の積み重ねで、2022年6月に遺伝子

変異型ラット膵癌モデルを確立された。Wistar 系ラットを使用し，膵臓から肝臓への門脈を遮断して，上腸管膜静脈からヒト膵癌遺伝子 KRAS^{G12D} をプラスミドのキャリアーで水圧法により押し込む Hydrodynamic Gene Delivery という方法を用いて，4 週余でヒト膵癌組織に類似したラット膵癌ができた²¹⁾。

南江堂が2020年に出版した「膵臓を診る医師のための膵臓病理テキスト」²²⁾の中に，東京大学医学部消化器病内科の伊地知秀明先生が，遺伝子変異型マウス膵癌モデルについて長年研究しており，難治性の理由に膵癌組織に間質が多いこと，リンパ球免疫細胞が少ないことを記述している²³⁾。間質が多いことは抗癌剤が癌細胞に接触しにくいことから抗癌化学療法の効果を発揮する上で障害になると思われるが，間質に炎症性細胞が多く，例えばマクロファージ (Mφ) は，免疫活性型か免疫抑制型かどちらでもリポソームを貪食してくれればそれで良い。ヤクルト中央研究所は20年前まで国内のリポソームの研究者に CPT-11 の封入剤の作製を依頼したが成功しなかった。CPT-11 は prodrug で，肝臓でカルボキシルエステラーゼによる活性体の SN38 になることが必要であるが，Mφ のカルボキシルエステラーゼで CPT-11 から SN38 に転換できるので，間質があることが有利となる。

なお，前田 浩先生の Drug Delivery System (DDS) の Enhancement of Permeability & Retention (EPR) の原理を利用した SMANCS というネオカルチノスタチン (NCS) という東北大学医学部細菌学の石田名香雄教授が放線菌から開発された細胞毒性抗癌剤 (微小管阻害薬に属する) に，疎水性高分子を結合させてリポドールに溶解した製剤の肝動脈から動注して肝臓内腫瘍の治療法を報告した。その後の前田 浩先生は同じく DDS で EPR の原理を利用した p-THP という製剤の研究を行なった²⁴⁾。共同研究者の外科医の松村保広医師は間質を標的とする Cancer Stroma Targeting: CAST 療法のため開発された，不溶性フィブリンに対するモノクローナル抗体 (MoAb) に結合させた抗癌剤による治療を目指す研究を行なっている²⁵⁾。DDS に関する研究は盛んに行なわれている²⁶⁾。

新・臨床腫瘍学の DDS に関する解説では，ポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) で修飾したリポソームは，通常のリポソームが網内系組織に取り込まれやすく血中滞留性が悪いのに対して，電気的に中性で抗原性の低い PEG の修飾で血中滞留性がよくなり，EPR 効果による腫瘍集積性もよくなる。このような網内系細胞へのトラップを回避した安定化は一般的にステルス効果と称される，CPT-11 封入リポソーム「オニバイド」は，PEG リポソームが使用されており，ロイコボリン・5-FU との併用療法でゲムシタビン治療歴のある転移性膵癌患者の生存期間を有意に延長したことから，承認・臨床応用されているという²⁷⁾。しかし，CPT-11 が最もよく利用される大腸癌に適応がない理由の説明がない。

膵癌の間質が豊富で Mφ がリポソーム封入抗癌剤を貪食することを利用して，消化器系の癌に適応のあるリポソーム封入 Doxorubicin (薬品名ドキシル，これも PEG 修飾リポソームであるが) やオニバイドのような DNA 合成阻害剤を使用後に，後述するような RNA 合成阻害作用の強い Aclarubicin (ACR) のリポソーム封入剤を作りタイミングよく使用することは出来ないであろうか。

リンパ球免疫細胞が少ないことは，免疫療法を行なううえでは障害になりうる。免疫編集の概念で排除相，平衡相，逃避相というのがあるが，癌に対する攻撃部隊の免疫担当細胞が少なければ，免疫チェックポイント阻害薬のような逃避相から平衡相に導く免疫療法も，膵癌に効果を発揮できないと思われる。1944年に日本医科大学の皮膚科学の丸山千里教授が皮膚結核の治療のためにヒト型結核菌青山株の熱水抽出物を開発して，これを SSM (Special Substance Mycobacterium, 通称丸山ワクチン) と称したが，1964年に癌免疫療法を目指して癌患者に投与を開始した。日本医科大学ワクチン療法施設の顧問である免疫学者の高橋秀実教授は樹状細胞の免疫抑制型から免疫活性型の転換の研究²⁸⁾ から始めた。この SSM に含まれる有効成分や免疫療法的効果を発揮する作用機序が，高橋秀実教授らのグループにより，英文学術誌に報告されている^{29) 30)}。それによると，副作用がなく安価なこの SSM は免疫チェックポイント阻害薬が逃避相から平衡相へ誘導するのと同じ方向性を有する製剤であるという。3年継続例が20~30%の固形癌が有る中で，膵癌の3年継続例は6%と成績不良である³¹⁾。

癌細胞を直接攻撃するための養子免疫療法の中で，東北大学の石田名香雄教授の門下の免疫学者である海老名卓三郎先生は，BAK (Biological Response Modifier Activated Killer Cell) 療法を行なった。

CD56陽性細胞でNK細胞と $\gamma\delta$ T細胞が含まれている。CD8陽性 Killer T細胞の獲得免疫にたよらず、自然免疫の活用を目指している。癌患者から採血し培養して100億個に増やした細胞を1ヶ月に1回患者に点滴静注する方法で、悪性黒色腫や腎細胞癌などの延命効果96ヶ月と効果があると報告しているが、膵癌は20ヶ月と極端に悪い³²⁾。免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性機序の要因の一つに制御性Tリンパ球 (Regulatory T cell : Treg) や骨髄由来性抑制細胞 (Myeloid derived suppressor cell : MDSC) を癌細胞が招き寄せるとあるが、膵癌の間質の中のMφは、骨髄由来性の免疫抑制型Mφかも知れない。膵癌の生存期間を左右する免疫抑制型細胞の存在意義について、癌研究会の膵癌専門病理研究者の高松学先生から貴重な文献を教えていただいた³³⁾。すなわち、免疫抑制細胞の多寡により膵癌患者の生存期間の長短が左右されるという。

がんゲノム時代を迎えて、血液癌や乳癌、大腸癌そのほか遺伝子の変化に基づく研究が進展して、治療成績の向上に寄与している。膵癌の遺伝子変異に関する研究では、ビッグ4というのが知られている³⁴⁾。すなわち、癌遺伝子のKRASと癌抑制遺伝子に属するCDKN2A, TP53, DPC4 (SMAD4) の4つである。膵癌のほとんど(98%)がKRAS変異を有し³⁵⁾、TP53ほか代表的な付加変異が入り癌化するという。

広島大学医学部病理学教室の田原栄一教授はMolecular Pathologyが専門で、広島市で日本病理学会と日本癌学会の会長を務められて、定年退官後現在も毎年広島がんセミナーを開催して、ゲノム医療に詳しい専門家の解説を読む機会もあった。国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科奥坂拓志先生の「膵がんにおける個別化医療」講演資料³⁶⁾に、POLO試験³⁷⁾における無増悪生存期間および全生存期間の図の引用と、米国膵癌患者会PanCANの実施したThe Know Your Tumor (KYT) 試験³⁸⁾の文献を挙げて、膵癌もゲノム医療の有望な面を指摘されている。POLO試験は、生殖細胞系列BRCA遺伝子陽性膵癌患者におけるDNA修復酵素のpoly (ADP-ribose) polymerase (PARP) の阻害剤オラパリブの効果に関する臨床試験であり、KYT試験は26%の膵癌患者に治療の標的となりうる遺伝子異常を認めるという報告である。

癌ゲノム医療に関する谷内田真一教授の解説³⁴⁾では、これらの報告に対して、KRASのみ癌遺伝子で、POLO試験の結果ではゲノム医療により無増悪生存期間では効果があるように見えるが、従来の細胞毒性抗癌化学療法と全生存期間に差異を見いだせず、現在の状況は膵癌の早期発見、外科的切除、術後補助化学療法が重要という。膵癌診療ガイドライン2022年版²⁾には、遺伝要因関与の大きい膵癌も含み、遺伝子検査に基づく個別化医療のアルゴリズムの図もあり、今後各種癌はゲノム医療の方向に進むと思われる。

ゲノム医療以前の急性非リンパ性白血病の治療は、まだ分子標的薬登場以前であり、特に新規な有力な抗癌剤が登場したわけではなく、主として感染・出血・栄養対策などのいわゆる支持療法の進歩に基づく治療成績の向上という面が大きいので、本格的なゲノム医療、個別化医療実現の前段階に、膵癌治療に応用可能な面がないか、再点検が必要である。

IV 主な固形癌の治療に使用される代表的レジメンの細胞毒性抗癌剤

膵癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌など、それぞれの専門領域で癌の診療ガイドラインが作成されている。また、日本臨床腫瘍研究会編集の臨床腫瘍学I, IIが癌と化学療法社から1999年発行³⁹⁾であったが、日本臨床腫瘍学会編集の新臨床腫瘍学、がん薬物療法専門医のために改定第6版が南江堂から2021年に発行された⁴⁰⁾。標準的治療にあげられている細胞毒性抗癌剤を見ると、アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、白金製剤、微小管阻害薬およびDNAトポイソメラーゼ阻害薬があるが、DNA合成阻害の効果を期待するものがほとんどである。DNA合成阻害薬使用後に、急性非リンパ性白血病にわれわれが40年前に開始した、Anthracycline系抗癌性抗生物質Aclarubicin (ACR) のようなDNA合成阻害より10倍以上RNA合成を阻害する特長を有する薬剤の使用が望まれる。

V 急性非リンパ性白血病の治療方法

急性非リンパ性白血病（Acute non-lymphocytic leukemia：ANLL）の治療方法については、1983年に当時、名古屋大学出身の血液内科医師の木村禧代二国立がんセンター病院の副院長が代表世話人を務める中外製薬が後援の「悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会」で「広島地区における悪性リンパ腫および類縁疾患の治療」の題名で、広島の研究会の仲間を代表して岡田が報告した。その記録は1984に小冊子となっている⁶⁾。

- 1) 当時、全国的に実施されていた ANLL 寛解導入療法に微小管障害薬 Vincristine (VCR) (薬品名 Oncovin) の0.5mg/day の4日間点滴静脈注射を加えた。0.25mg ずつ午前、午後と分けて2時間かけてゆっくり点滴静注す。許 泰一の発想によるものであり、Mitotic Index が全国版では day1 (抗癌剤投与開始日) の投与開始前の骨髓検査から day5 (抗癌剤投与の5日目) の検査による平均値が0.25から0.04と低下する。一方、許 泰一の考案した当時の日本の標準的寛解導入療法に VCR を加えた治療では0.32から0.85と増加する。すなわち、細胞分裂、DNA 合成を増加させる状態にして、DNA 合成障害の細胞毒性抗癌剤の効果を上げて、切れ味を高めることが出来た。

BH-AC (ピリミジン代謝拮抗薬 Cytosine Arabinoside の徐放薬), Daunorubicin (抗癌性抗生物質でⅡ型トポイソメラーゼ阻害作用がある), Oncovin (微小管障害薬), 6MP (プリン代謝拮抗薬 6-Mercaptopurine), Prednisolone (副腎皮質ステロイド) の5剤使用の寛解導入療法を B-DOMP と称した。

後年、急性白血病治療に関与する医療機関の共同臨床研究グループの JALSG (Japan Acute Leukemia Study Group) が、B-DOMP と標準治療の比較研究の結果、寛解導入には必ずしも効果が優れているとまでは言えない結果となった。ただし、治療前の白血病細胞 10^{12} 個から 10^6 個に低下させた状態で完全寛解と見えるが、同じく寛解でも程度の差がいくらかあるのではないかと期待される。

- 2) ACR (アクリルピシン) (薬品名アクラシノン) は、現在、造血器悪性腫瘍の悪性リンパ腫、急性白血病の他に、固形癌の胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌に医療保険適応が承認されている。この ACR を我々は、寛解導入療法後の地固めや維持強化療法に挿入した。この ACR は梅沢浜夫 (1914-1986) 先生が1973年に放線菌のⅠ種から開発された抗癌性抗生物質である。梅沢先生は日本文化勲章受章者であり、わが国の抗生物質研究の第一人者であった。抗結核薬の Kanamycin や抗癌剤の Bleomycin を開発された。

1970年米国ヒューストンで開催された国際癌学会に、肺の扁平上皮癌その他で著効を奏した Bleomycin について、梅沢博士が講演されるというので、抗癌剤開発に関心のある薬学者が聴講に集合する状況があった。しかし、この薬剤は悪性リンパ腫に使用すると効果があるが、副作用として間質性肺炎・肺線維症の発症する頻度が高く、われわれはこの抗癌剤の静注時には常に副腎皮質ステロイドの併用静注を行なった。米国癌部門留学後、東京の微生物化学研究所の梅沢博士に、1対1で3時間指導を受けて、抗癌剤の開発には分子標的を見つける事が大事であると教えられ、国内外になかった新規の抗癌性抗生物質 ACR と放線菌からリンパ球膜酵素の阻害作用のある免疫賦活薬 Ubenimex (薬品名バスタチン) の2つの薬剤を頂いた。当時は広島大学病院原医研内科以外では広島記念病院でも白血病治療を行なっていたが、既存の抗白血病剤が効かなくなり増悪の一途を辿る急性非リンパ性白血病患者に ACR とステロイドの併用静注を14日行なったところ、寛解に再導入できたので、広島原医研内科でも寛解導入療法後の地固めと維持強化療法に挿入することにした。

トポⅡを阻害する作用を有する抗癌剤には、Anthracycline 系抗癌性抗生物質である Daunorubicin (DNR), Doxorubicin (DXR), Mitoxantrone (MIT) や、植物の葉の葉脈の主成分であるポドフィロトキシンにグルコースをつけた Epipodophyllotoxin 系の VP16などが含まれる。CPT-11の仕事が契機となり安藤俊夫教授はデンマークのトポⅠの研究グループとの共同研究を行い⁴¹⁾、また、トポⅠやトポⅡ⁴²⁾の解説を行なった。しかし、梅沢浜夫先生が開発された ACR に関しては、新臨床腫

瘍学のトポの解説⁴³⁾に含まれておらず、デンマークのトポの研究グループが1990年～1992年に研究結果を報告した。それによると、ACRはトポⅡ阻害作用があるが、DNR、DXR、VP16などのトポⅡ阻害薬のAntagonistであり^{44) 45) 46)}、使用するタイミングが大事であるが、われわれのデザインは理にかなっていた。

また、千葉県癌センター化学療法部の小黒昌夫博士は独特な測定法で抗癌剤の効果を研究していたが、CPT-TとCPT-K5を用いた研究で、DNR、DXR、VP16などの主にDNA合成阻害作用を有するトポⅡ阻害剤が、トポⅠ阻害剤とCollateral Sensitivityを呈するのに、ACRには認められず⁴⁷⁾、この抗癌剤がDNA合成阻害作用よりも、RNA合成阻害作用が10倍以上強いことと関係があるのかも知れない。

3) High-Dose Methotrexate Leucovorin 救援療法の変法、HD-MTX・VCR療法を維持強化療法に挿入することの意味

1974年米国のYaffeら⁴⁸⁾が骨肉腫の患者が、下肢切断を行なっても肺転移のため短期間後に死亡する状態を、葉酸代謝拮抗薬のメソトレキセート(MTX)の大量投与を行ない、血中濃度を測定して一定時間後にLeucovorinを投与すると、正常細胞には少量のLeucovorinを取り込むことが出来て障害を救援できるのに、癌細胞は取り込むことが出来ずに救援できないという、高度の選択的毒性を発揮する方法を報告した。VCRがあった方がMTXの取り込みがよく、polyglutamateの細胞外流出の抑制作用があるということよりMTXの効果をねらったと、土肥博雄が討議の場で説明した。

前記の「悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会」で「悪性リンパ腫の寛解維持療法」という題名で、1891年から米国のWilliam B. Coleyが放射線療法も抗癌化学療法もない時代に、Bacteria & bacterial productを利用した、Mixed Toxin療法を始めて、癌免疫療法の始祖と呼ばれているが、わが国でも中外製薬が溶血性連鎖球菌をペニシリン処理した製剤、OK432(薬品名ピシバニール)の治験を行っていたので、悪性リンパ腫の使用経験を報告した。その記録は1979年のこの研究会第3集に記録されている⁴⁹⁾。Coleyの免疫療法が有効であった癌腫に、悪性リンパ腫、悪性黒色腫(メラノーマ)と共に骨肉腫がある。従って、MTX大量療法は抗癌効果だけではなく、また、髄膜白血物の予防という見地からのみではなく、免疫療法的な効果を伴う可能性があると考えて、維持強化療法に挿入した。

実際に急性非リンパ性白血病の治療を分担した許泰一のB-DOMPによる寛解導入療法後に、VCR、Cyclophosphamide(アルキル化剤、薬品名Endoxan)、6MPとPrednisoloneのVEMPという4剤併用療法、ACR、HD-MTX、またB-DOMPというふうにA、B、C、Dの完全な間欠的・交代的寛解維持療法を行なった

当時の国内で一般に実施されていた治療成績と大差があり、二重盲検法や比較対照試験を行なうことは非倫理的と考えた。後に、米国のM. D. Anderson Cancer CenterでEmil Frei III医師と共に癌の臨床グループのリーダーである、Emil J. Freileich医師が広島を訪問され、広島原爆資料館をご案内し、広島赤十字・原爆病院の施設を見学され、許泰一と急性非リンパ性白血病の治療成績を説明したら、自分たちの成績よりも良いといわれた。患者の治療成績向上のためには、Historical Controlでも良い実例であろう。広島赤十字・原爆病院血液内科では、悪性リンパ腫および造血幹細胞移植をそれぞれ診療分担する医師がいて、許泰一は白血病診療に専念し、定年退職時の記念講演会では優れた治療成績を報告した。

世界で初めての癌の遺伝子治療といわれる、東京大学医科学研究所の脳外科、藤堂具隆教授⁵⁰⁾の、単純ヘルペスウイルスの3箇所遺伝子を不活化したものを、脳腫瘍に注入する医療保険適応が脳腫瘍に承認されたケースや、京都大学医学部放射線科出身の小林久隆医師が米国NCIで20年がかりで開発した、頭頸部癌に医療保険適応となった癌光免疫療法⁵¹⁾なども、Historical Controlの成功例である。

岡田は、癌研究の臨床と基礎からコメディカル教育に従事することになり、11年在籍した呉大学看護学部における最終講義⁵²⁾で医学の10大発見にも触れたが、10番目の1953年のDNA構造モデル

の提唱から，分子生物学的研究の分野が開かれて，制癌関係でも，インターネットで先進的な研究業績を知ることができようになっている。先に癌の超早期発見のための現在の腫瘍マーカーの検査よりも microRNA の検査の活用に期待したいと記述したが，癌抑制型 microRNA による抗癌核酸薬の創製を目指す研究成果を知ることにも出来る⁵³⁾。稲澤譲治教授らは2565個のヒト microRNA ライブラリー増殖アッセイから，BRD4を標的に顕著な増殖抑制効果を示す microRNA-1293と microRNA-3140-3p を同定している。この分野は熾烈な特許争いが繰り広げられている。これまで人体に応用してきた薬剤で無視されるか，あるいは人体に制癌目的以外にすでに使用され，かつ副作用が問題とならないような薬剤の Repositioning にも注目する必要がある。

1997年 Dominique Bonnet & John E. Dick⁵⁴⁾ により，白血病の幹細胞が発見された。

造血幹細胞と同様に自己複製能がありかつ細胞分化の能力も有する。これを機に13の固形癌のがん幹細胞に関する研究が進展しつつある⁵⁵⁾。細胞分裂が盛んで増殖する癌細胞は，驕進する列車のようであり，レールを外して脱線転覆させるように仕向けるのがよく，DNA 合成阻害薬で働き蜂を蹴散らすことが出来るが，女王蜂はレールが外されているのを知れば立ち止まり，修復した後に動き出すように，DNA 合成阻害薬では退治することができず，癌の再発の原因となる。固形癌のがん幹細胞に RNA 合成阻害薬がどれほどダメージを与えるかは不明だが，すくなくとも抗癌剤の癌細胞内標的は多いほど良いと考えられ，ACR を使用することは意味があるであろう。日本臨床腫瘍学会は3年ごとに先端的な臨床腫瘍学を紹介する書物を発行しているが，2021年の第6版には ACR については1行も解説がない。2024に予定される第7版には，投与のタイミングを考慮して活用すべきこの重要な薬剤についての解説が加えられることを期待する。

2015年に北里研究所で長年放線菌由来の物質の研究に従事していた大村 智先生がノーベル医学・生理学賞を受賞されて，先生の編著で一般向けの詳しい書物が発行されている⁵⁶⁾。癌の幹細胞の標的となる薬剤を探索する時，現在，COVID-19が猛威を振るう中で，抗寄生虫薬イベルメクチンの抗ウイルス作用が注目されているが，この薬剤の抗癌作用について貴重な解説が行なわれている⁵⁷⁾。イベルメクチンは，多剤耐性タンパク，Akt/mTOR および Wnt-TCF 経路，プリン作動性受容体，PAK-1タンパク質，SIN3A および SIN3B のような癌関連エピジェネティックな調節因子，RNA ヘリカーゼ活性，塩化物チャンネル受容体などいくつかの標的に作用する。北里大村智記念研究センターと岩手医科大学の共同研究で，この薬剤の抗癌作用に関する重要な解明が英文学術誌に報告された⁵⁸⁾。岩手医科大学薬学部の西谷直之教授から，イベルメクチンが Wnt/ β -catenin シグナル経路の阻害剤であると世界で初めて解明して，Wnt/ β -catenin シグナル経路は，大腸癌をはじめ各種の悪性腫瘍の病態で重要な役割を果たし，幹細胞の自己複製が，Wnt/ β -catenin シグナル経路に依存することは，世界的な共通認識となっていると教えていただいた。癌細胞に対する選択的毒性の研究ほか，前臨床試験まで開発研究の進展に注目したい。

イベルメクチンは寄生虫を殺傷出来る量ではヒト細胞を傷害せず，これまでヒトの感染者では免疫的な副作用を生じることがあるが，非感染者には副作用を生じない薬剤であることがわかっている。韓国ソウルグループがイベルメクチンとゲムシタピンの併用が膵癌に対する効果の可能性について報告をしている⁵⁹⁾。

大村 智先生の本⁵⁶⁾の中にリアル・ワールド・エビデンス (RWE) という医師主導型臨床試験と，人為的に造り上げられた「根拠に基づく医療」(EBM) について解説した記述があった。40年前に急性非リンパ性白血病の化学療法のデザインした成績を，開始してから間もない時期に，約40名のクローズドな悪性リンパ腫の研究会で報告⁶⁾して，Historical Control という言葉を用いてきたが，EBM ではない RWE という用語を使用してその有効性を報告すべき成果であった。

膵癌が難治性で癌ゲノム医療も他の固形癌のように有効に働かず，免疫編集説の立場から，抗癌化学療法も癌免疫療法もあまり有効でない理由として，膵癌の間質の免疫抑制型細胞の存在が関与することが，要因の一つでありその対策が膵癌治療成績の改善に必須と考える。癌の幹細胞の研究も大事で幹細胞の依存しているシグナル伝達経路をブロックする製剤の開発も必要となる。また，膵癌の多様性が難治性の要因の一つであれば，国内外の研究者のさらなる努力が必要となる。

VI おわりに

膵癌は抗癌化学療法の効果が低い。膵癌は免疫療法の効果が低い。膵癌はゲノム医療の効果が低い。癌ゲノム医療、個別化医療が膵癌治療に貢献する前の段階で、遺伝子変異型ラット膵癌モデルやマウス膵癌モデルを使用して、抗癌化学療法や癌免疫療法の前臨床試験で有効な治療法の検討により、ヒト膵癌の治療成績の向上に資する道が開かれていると考える。ただし、抗癌化学療法の研究は可能であるが、ラットやマウスとヒトの免疫には解離が大きく、癌免疫療法の研究でヒトの末期・高度進行癌に効果を発揮するような結果を得ることは困難な面がある。

ACR は固形癌では胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌に保険適応が認められているが、ほとんど使用されることはない。1980年までに多くの臨床治療経験の報告があったが、いずれも通常の細胞毒性抗癌剤の一種と考えて、消化器系副作用の観察、心毒性に関する観察が多く、この抗癌剤の RNA 合成阻害を意識して投与のタイミングを考慮して利用することがなかった。癌の治療開始時には DNA 合成阻害作用を重視して使用するのが当然であるが、そのあとの時期に挿入してみてもいいか。

これまでの固形癌の標準治療の細胞毒性抗癌剤の中には、ACR のような特に RNA 合成阻害作用の抗癌剤が含まれていないので、急性非リンパ性白血病の化学療法に使用して奏功したと思われる ACR の使用が、もし膵癌に対してリポソーム封入剤が有効であれば、そのほかの固形癌の治療にも波及出来るかも知れない。また、国内の血液内科医が ACR の価値を見直す契機となるかも知れないと考える。

また、最近抗寄生虫薬のイベルメクチンが、癌の幹細胞に対する貴重な抗癌剤となりうる可能性について知ることができた。

謝 辞

第13回の約40名（病理学者、臨床医）の「悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会」で、「広島地区の悪性リンパ腫および類縁疾患の治療」と題して、岡田が報告し第13集にも記録してあるが、広島悪性リンパ腫研究会を立ち上げて多くの協力者のおかげで臨床研究を遂行でき、急性非リンパ性白血病の治療は、現在も許泰一の後輩医師たちにより、修正を加えながら継続出来ている。以下当時の分担の状況を記し謝意にかえさせていただきます。

広島地区の非ホジキンリンパ腫の国際分類（Working Formulation）による解析：

土肥博雄，齋藤 紀，大滝 慈（広島原医研内科，生物統計）

難波紘二（広島総合科学部，呉共済病院，臨床病理）

羽田良洋，小山 矩（国立呉病院，広島放射線科）

広島悪性リンパ腫研究会全員

腫瘍細胞の細胞表面および細胞内マーカー：今村展隆，土肥博雄（広島原医研内科）

悪性リンパ腫の免疫的指標：齋藤 紀，楠洋一郎（広島原医研内科，血液）

悪性リンパ腫および急性リンパ性白血病の治療：土肥博雄

急性非リンパ性白血病の治療：許 泰一（広島原医研内科）

また、今回膵癌をはじめとする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) 日本膵臓学会，膵癌診療ガイドライン委員会編：膵癌診療ガイドライン2019年版，金原出版株式会社，2019年，東京。
- 2) 日本膵臓学会，膵癌診療ガイドライン改定委員会編：膵癌診療ガイドライン2022年版，金原出版株式会社，2022年，東京。

- 3) 小林 智, 上野 誠: 膀胱がん3) 切除不能膀胱がんに対する二次薬物療法: ナノリポソームリノテカン登場後, どう変わったか? 腫瘍内科, 29(3): 334-339, 2022.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 岡田浩佑: 広島地区における悪性リンパ腫および類縁疾患の治療. 悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会, 第13集, 61-103, 1984.
- 7) Hsiang YH, Herzberg R, Hecht S, Liu LF: Camptothecin induces protein-linked DNA Breaks via mammalian DNA topoisomerase I. J. Biol. Chem. 260: 14873-14878, 1985.
- 8) 近藤宏二監修, 杉 充胤編訳: 現代中国の癌医療, 緑書房, 1977, 東京.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Okada K, Teratani M, Takahashi A, Uchino H, Ohkita T: Chemotherapy of N-Nitrosobutylurea -induced W/Fu rat myeloid leukemia. Acta Haematol. Jap. 40: 107-118, 1977.
- 12) 今村展隆, 楠洋一郎, 河内千恵, 水野尚士, 水野章子, 岡田浩佑, 藏本 淳: Camptothecin (CPT-11) の耐性機構に関する検討—CPT-11耐性株の樹立と SN38の核内取り込み低下. 医学のあゆみ. 143: 721-722. 1987.
- 13) Tamura H, Kohchi C, Yamada R, Ikeda T, Koiwai O, Patterson E, Keene JO, Okada K, Kijeldsen E, Nishikawa K, Andoh T: Molecular cloning of a cDNA of a camptothecin-resistant human DNA topoisomerase I and identification of mutation sites. Nucleic Acids Res. 19: 69-75, 1990.
- 14) Andoh T, Tamura H, Kohchi C, Yamada R, Ikeda T, Koiwai O, Yasui Y, Nishizawa M, Okada K: Mechanism of a camptothecin resistance in mammalian cells: Mutation in topoisomerase I gene and its implication in enzymatic function. p229-235.
In Andoh T, Ikeda H, Oguro M Ed: Molecular Biology of DNA Topoisomerases and its Application to Chemotherapy. CRC Press, Inc., 1993, Tokyo.
- 15) 花田敬士, 清水晃典, 南智之: 膀胱癌早期発見への取り組み—地域医療連携システムの構築—. 消化器病学会雑誌. 115(4): 327-333, 2018.
- 16) 落谷孝広: 「がん」は止められる。指令物質をコントロールする医療革命. KAWADE 夢新書, 2020.
- 17) 石渡俊行: なぜ膀胱がんは難治性なのか? 膀胱がんの早期発見にむけた研究, 膀胱がんの浸潤転移を抑制するための研究, 膀胱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.
- 18) Felix K, Honda K, Nagashima K, Kashi A, Takeuchi K, Kobayashi T, Winterkopf S, Gaida MM, Dang H, Brindle N, Kaiser J, Buechler MM, Strobel O: Noninvasive risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasia with malignant potential by serum apoprotein-A2-isoform. Int. J. Cancer, 2021. Nov. 14, doi: 10.1002/ijc.33875
- 19) 医薬品インタビューフォーム, 抗悪性腫瘍剤オニバイド, 日本標準商品分類番号87424, 2020年8月

- 改定版（第3版）。
- 20) 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。
 - 21) 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>.
 - 22) 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。
 - 23) 伊地知秀明：膵癌モデルからの考察，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。
 - 24) 奥野修司：「副作用のない癌治療革命 抗がん剤」の誕生。文芸春秋，2016年，東京
 - 25) Matsumura Y: 35 years of discussion with Prof. Maeda on the EPR effect and future Directions. *Journal of Controlled Release*. 348: 966-969, 2022.
 - 26) 西山伸宏：DDS を基盤とした革新的がん治療法の開発。堀田知光，宮園浩平企画：特集 がん研究 10か年戦略の成果と課題—基礎から実用化までをつなぐ研究開発。医学のあゆみ，271(9)：865-869，2019。医歯薬出版株式会社，東京。
 - 27) 安永正浩：4 ドラッグデリバリー・システム (DDS)。222-226。日本臨床腫瘍学会編：新・臨床腫瘍学 改訂第6版 2021。
 - 28) 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。
 - 29) Tomita Y, Watanabe E, Shimizu M, Negishi Y, Kondo Y & Takahashi H: Induction of tumor-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes from naive 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.
 - 30) Ishii K, Shimizu M, Kogo H, Negishi Y, Tamura H, Morita R, Takahashi H: A combination of checkpoint blockade and α-galactosylceramide elicits long-lasting suppressive effects on murine hepatoma cell growth in vivo. *Immunobiology*, 225: 1-9, 2020.
 - 31) 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。
 - 32) 海老名卓三郎：がんと共に生きて長生きする最新免疫治療。現代書林。2019年，東京。
 - 33) 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.
 - 34) 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。
 - 35) Suzuki T, Masugi Y, Inoue Y et al, GTK Pancreatic Cancer Study Group in Japan: KRAS variant allele frequently, but not mutation positivity, associates with survival of patients with pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 3(9): 3079-3109. 2022. Sep. 11. DOI: 10.1111/cas.15398.
 - 36) 奥坂拓志：膵がんにおける個別化医療。P9-12。第9回公益財団法人広島がんセミナー 先端のがん薬物療法研究会 2021. 1. 10.
 - 37) Golan T, Hammel P, Reni M et al: Maintenance Olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New. Engl. J. Med*. 381: 317-327, 2019.
 - 38) Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D et al: Molecular profiling of patients with pancreatic cancer:

- Initial results from the Know Your Tumor Initiative. Clin. Cancer Res. 24: 5018-5027, 2018.
- 39) 日本臨床腫瘍研究会編：臨床腫瘍学. Clinical Oncology, I. Principles of oncology, 1-884. II. Practice of oncology. 885-2031. 癌と化学療法社. 1999, 東京
- 40) 日本臨床腫瘍学会編集：新臨床腫瘍学，改訂第6版，南江堂，2021年，東京.
- 41) Kjeldsen E, Bonven BJ, Andoh T, Ishii K, Okada K, Bolund L, Westergaard O: Characterization of a Camptothecin -resistant human DNA topoisomerase I. J. of Biol. Chem. 263, 3912-3916, 1988.
- 42) 安藤俊夫, 岡田浩佑, 小黒昌夫：DNA トポイソメラーゼの生物機能とその化学療法に於ける意義. 癌と化学療法. 15：1-14, 1988.
- 43) 高橋 信：D. トポイソメラーゼ阻害薬. 260-265. 日本臨床腫瘍学会編；新・臨床腫瘍学 改訂第6版, 2021.
- 44) Jensen PB, Sorensen BS, Demant EJF, Sehested M, Jensen PS, Vindeloev I, Hansen HH: Antagonistic effect of aclarubicin on the cytotoxicity of etoposide and 4'-(9-acridinyl-4-amino) methanesulfon-m-aniside in human small cell lung cancer lines and topoisomerase II-mediated DNA cleavage. Cancer Res. 50: 3311-3316, 1990.
- 45) Jensen PB, Jensen PS, Demant EJF, Friche E, Sorensen BS, Sehested M, Vindeloev I, Hansen HH: Antagonistic effect of aclarubicin on daunorubicin-induced cytotoxicity in human small cell lung cancer cells: relationship to DNA integrity and topoisomerase II. Cancer Res. 51: 5093-5099, 1991.
- 46) Sorensen BS, Sinding J, Andersen AH, Alsner J, Jensen PB, Westergaard O: Mode of action of topoisomerase II -targeting agents at a specific DNA sequence uncoupling the DNA binding, cleavage and religation events J. Mol. Biol. 228: 778-786, 1992.
- 47) Oguro M, Seki Y, Okada K, Andoh T: Collateral drug sensitivity induced in CPT-11 (a novel derivative of Camptothecin) resistant cell lines. Biomed. & Pharmacother. 44: 209-216, 1990.
- 48) Yaffe N, Frei E, Traggis D, & Bishop Y: Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. New Engl. J. Med. 291: 994-997, 1974.
- 49) 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に関する研究会, 第3集, 48-84, 1979.
- 50) 藤堂具紀, 伊藤博崇：革新的がん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.
- 51) 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.
- 52) 岡田浩佑：最終講義, 私と教育と診療と研究 看護学統合研究 12(1)：1-23. 2010.
- 53) 稲澤譲治：BET ファミリー遺伝子 BRD4を標的とする癌抑制型マイクロ RNA 抗癌核酸薬の創製. 東京医科歯科大学難治疾患研究所. 科学研究費助成事業. 研究成果報告書 2021年5月.
- 54) Dominique Bonnet, John E. Dick: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nature Medicine 3(7): 730-737, 1997.
- 55) 平尾 敦：10 がん幹細胞 47-49, 日本臨床腫瘍学会編 信・臨床腫瘍学 改訂第6版 2021.
- 56) 大村 智編著, 大村 智, 八木澤守正, 花本秀明, 鉄田 徹, 城 寿督, 向野賢治, 上野高史, 平畑光一, 馬場錬成：「イベルメクチン 新型コロナ治療の救世主になる得るか」河出新書, 2021.
- 57) Junrez M, Schoinik-Caberera A, Duenas-Gonzalez A: The multitargeted drug ivermectin; from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. Am J Cancer Res, 8(2): 317-331. 2018.
- 58) Yonezawa H, Ikeda A, Takahashi R, Endo H, Sugawara Y, Goto M, Kanno M, Ogawa S, Nakamura K, Ujiie H, Iwatsuki M, Hirose T, Sunazuka T, Uehara Y, Nishiya N : Ivermectin represses Wnt/ β -catenin signaling by binding to TELO₂, A regulator of phosphatidylinositol 3 kinase-related kinases. iScience. 2022 Mar 7; 25(3): 103912. Doi: 10.1016/j.isci.2022.103912. Ecollection 2022 Mar 18.

- 59) Lee DE, Kang HW, Kim SY, Kim MJ, Jeong JW, Hong WC, Fang S, Kim HS, Lee YS, Kim HJ, Park JS: Ivermectin and gemcitabine combination treatment induces apoptosis of pancreatic cancer cells via mitochondrial dysfunction. *Front. Pharmacol.* 26 August 2022. *Sec. Pharmacology on Anti-Cancer Drugs*. Volume 13-2022 <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.934746>.