

1999年4月頃より咳が出現し次第に増強し、同6月に右腎癌、多発性肺・胸膜転移と診断された。PSは0-1であり、同年8月5日に遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催され、本遺伝子治療臨床研究への適応患者との判断がなされ、同年8月17日に右腎摘出を行い腎癌細胞培養を開始し、同年9月6日にGM-CSF 遺伝子導入腎癌細胞を得た。GM-CSF 遺伝子導入細胞の安全性に問題はなかったものの、同細胞よりのGM-CSF 産生量が規準を満たさなかった為、本患者は本遺伝子治療臨床研究第2段階への適応症例ではないとの判断が、同年9月17日に遺伝子治療臨床研究審査委員会によりなされた。

4) 57歳、女性 (国立がんセンターより紹介)

1999年10月頃よりめまいを自覚し始め。同年10月30日に左腎癌、多発性肝転移と診断された。PSは0であり、同年12月6日に遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催され、本遺伝子治療臨床研究への適応患者との判断がなされ、同年12月9日に左腎摘出を行い腎癌細胞培養を開始し、同年12月27日に規定量以上のGM-CSFを産生するGM-CSF 遺伝子導入腎癌細胞を得た。同細胞の安全性が確認され、患者の2回目の同意が得られたため、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た後、2000年2月22日よりGM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞接種を開始した。

5) 50歳、男性 (国立がんセンターより紹介)

1999年11月頃より運動時の呼吸困難を自覚していたが放置、2000年7月胸部異常陰影を指摘され、精査にて左腎癌、多発性肺転移と診断された。PSは0であり、同年9月14日に遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催され、本遺伝子治療臨床研究への適応患者との判断がなされ、同年9月20日に左腎摘出を行い腎癌細胞培養を開始し、同年10月25日に規定量以上のGM-CSFを産生するGM-CSF 遺伝子導入腎癌細胞を得た。同細胞の安全性が確認され、患者の2回目の同意が得られたため、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た後、同年12月13日よりGM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞接種を開始した。

6) 58歳、男性 (山梨厚生病院より紹介)

2000年9月頃より右肩に皮下腫瘍・疼痛が出現し近医を受診したが抗炎症剤のみで経過観察されていた。2001年2月に疼痛悪化し、精査にて右腎癌、胸膜、骨、肝臓転移と診断された。PSは0-1であり、同年5月10日に遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催され、本遺伝子治療臨床研究への適応患者との判断がなされ、同年5月15日に右腎摘出を行い腎癌細胞培養を開始し、同年6月7日にGM-CSF 遺伝子導入腎癌細胞を回収した。GM-CSF 遺伝子導入細胞の安全性に問題はなかったものの、同細胞よりのGM-CSF 産生量が規準を満たさなかった為、本患者は本遺伝子治療臨床研究第2段階への適応症例ではないとの判断が、同年6月28日に遺伝子治療臨床研究審査委員会によりなされた。

GM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞の6症例の中で遺伝子導入細胞より規定量以上のGM-CSF 産生が確認された4症例に対しては、上述の如く遺伝子治療臨床研究第2段階としてGM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞 (以下ワクチン細胞と省略) の皮内接種を開始し、以下の様な臨床経過を辿っている。

(遺伝子治療臨床研究第2段階および第3段階結果)

臨床経過

1) (接種第1症例) 60歳男性、右腎細胞癌、多発性肺転移、肝臓浸潤

1998年12月10日に 4×10^7 個のGM-CSF 遺伝子導入細胞 (以下ワクチン細胞と略) の皮内接種を行い、その後2週間毎に 2×10^7 個のワクチン細胞の皮内接種を5回、さらに4回の追加接種を1999年4月27日まで行った (計10回、 2.2×10^8 細胞)。この間患者においては本遺伝子治療臨床研究を進める上で問題となるような副作用は認められなかった。下記のごとく接種後よりDTH反応 (培養自家腎癌細胞の皮内接種に対する遅延性皮膚反応) は陽性化し、患者末梢血リンパ球解析ならびに病理組織検査結果も接種により抗腫瘍免疫が誘導されたことを強く示唆する結果であった。臨床的には最大評価病変の右肺門部転移巣の増殖速度がワクチン細胞接種後に鈍化した為、「腎細胞がんの治療効果判定基準」による判定ではPD (進行) であった。10回接種後にMRIで大脳内に1cm弱の腫瘍が2個発見され腎癌の脳転移と診断されたため、それ以降の接種は行わず、共同研究施設の筑波大学医学部附属病院へ同年5月10日に転院し、脳転移腫瘍部分への γ ナイフ治療を実施した。その後第9胸椎転移病巣による腰痛が出

現し、放射線照射を行ったが下肢対麻痺を来した。患者ならびに家族の強い希望により同5月21日より7月7日まで70-140万単位/日の低量IL（インターロイキン）-2の全身投与を行い、最大評価病変のサイズが1ヶ月後には約30%程度縮小したが、胸水貯留やその他の小転移巣数の増加及びサイズの増大を来し、患者は平成11年7月8日に腫瘍死された。家族の承諾が得られたために剖検を同日に実施した。

（病理解剖結果）

(i) 主病診断：腎細胞癌術後増悪（右、淡明細胞癌）遺伝子治療後・放射線治療後
剖検時転移臓器：両肺（但し右肺門最大結節に接して広範囲壊死結節を認め、CD8陽性リンパ球を中心とした浸潤有り）、肝（広範な壊死をとまなう結節あり、CD8陽性リンパ球浸潤あり）、脾、十二指腸、左腎、胸膜、横隔膜、縦隔リンパ節、鎖骨下リンパ節、傍大動脈リンパ節

(ii) 副病変：左腎代償性肥大＋急性尿細管壊死、胃・十二指腸出血、両側血性胸水、慢性甲状腺炎、慢性膀胱炎、全身のうっ血傾向、心マッサージ術後状態

(iii) 直接死因：腫瘍死。

2)（接種第2症例）71歳男性、右腎細胞癌、仙骨転移

1999年6月3日に 4×10^7 個のワクチン細胞の皮内接種を行い、その後2週間毎に 2×10^7 個の皮内接種を計5回、さらに11回の追加接種を2000年2月3日まで行った（計17回、 3.7×10^8 細胞）。この間患者においては本遺伝子治療臨床研究を進める上で問題となるような副作用は認められなかった。ワクチン細胞接種に伴い、タリウムシンチグラフィにて仙骨転移腫瘍部分へのタリウム取り込み量の低下ならびにCT検査でも同部位の造影効果の減少所見を認め、腫瘍血管増生の減少が示唆されたが、治療効果の判定はNC（不変）であった。またワクチン接種前には増加していた腫瘍マーカーIAP（inactivated acidic protein）が、6回接種以降は正常化した。2000年5月11日に順天堂大学病院・整形外科において仙骨転移部分の開放生検を実施し、同部分の壊死を病理学的に確認した。なお下記のごとく同生検部分への浸潤リンパ球はDTH反応の際に認めたリンパ球と同一クローンであることが確認され、細胞障害性Tリンパ球の可能性が示唆された。患者においては、その後も無治療にて仙骨転移病巣は徐々に縮小傾向にあり、他臓器への新たな転移病巣の出現も認められず、さらには腫瘍マーカー（IAP: inactivated acidic protein）は正常レベルでその後も安定化している。平成13年12月迄PS0の状態、経過観察していたが、同年12月に右大腿骨転移病変の出現を認めた為、局所放射線照射と低量インターロイキン-2投与を開始した。その後PS0にて経過していたが、平成17年1月末頃より左腰痛を認めはじめ、MRI等の画像検査結果から左坐骨/左寛骨部位への転移と診断し、同年2月17日から3月10日にかけて30Gyの放射線照射を行った。また同年12月にはL1ならびにL4への転移と診断し、同年12月7日から28日に同部位に30Gyの放射線照射を行った。その後は腰痛等の症状は抗炎症剤の投与下にて軽快しており、安定した状態で接種開始から6年9ヶ月に至っている。今後も同患者に対する対症療法を必要に応じて継続、同患者に検出されていた細胞障害性Tリンパ球ならびに制御性Tリンパ球を中心とした免疫学的モニターを継続していく必要がある。現在東京大学医科学研究所附属病院外来にてPS0の状態経過観察中である。

3)（接種第3症例）57歳女性、左腎細胞癌、多発性肝転移、多発性肺転移ならびに対側腎転移

2000年2月22日に 4×10^7 個のワクチン細胞の皮内接種を行い、その後2週間毎に 2×10^7 個の皮内接種を計5回、さらに9回の追加接種を同年9月19日まで行った（計15回、 3.2×10^8 細胞）。この間患者においては本遺伝子治療臨床研究を進める上で問題となるような副作用は認められなかった。肝転移病巣の総腫瘍量の増加速度は鈍化したものの次第に増加し、治療効果の判定はPD（進行）であった。ただし、肺ならびに腎臓の小転移病巣のサイズには殆ど変化がなかった。平成12年9月29日に東京大学医科学研究所附属病院を退院後順天堂大学附属病院へ転院し、入院観察下IL-2、インターフェロン α の接種をそれぞれ検討したが、いずれも開始1週間目より肝機能異常が出現したため各投与を中止した。肝機能異常は投与中止にて改善したため、その後東大医科研附属病院と順天堂大学附属病院の両外来にて定期的に経過を観察していた。その後、肝転移病巣のサイズは徐々に増加したことから、本人の希望により民間

病院にて活性化Tリンパ球療法を受けたが改善を認めず病勢は次第に進行し、平成15年11月2日に腫瘍の全身への転移のため東京大学医科学研究所附属病院にて死亡され、家族の承諾が得られたために剖検を同日に実施した。

(病理解剖結果)

(i) 主病診断：腎癌（淡明細胞癌）、遺伝子治療後（3年11ヶ月）

左腎原発（摘出後）、同上転移：肝、右腎、両肺、脾、脳（放射線照射後）、リンパ節（左肺門、右腎門、腹部大動脈周囲）

(ii) 副病変：多発性胃潰瘍＋消化管出血、漿膜炎（浸出性心外膜炎、胸膜炎、胸水）、僧房弁閉鎖不全および三尖弁閉鎖不全症、心肥大、急性尿細管壊死初期像、

(iii) 直接死因：消化管出血による腎不全、心不全

4）（接種第4症例）50歳男性、左腎細胞癌、多発性肺転移

2000年12月13日に 4×10^7 個のワクチン細胞の皮内接種を行い、その後2週間毎に 2×10^7 個の皮内接種を計5回、2001年2月20日まで行った（計6回、 1.4×10^8 細胞）。この間患者においては本遺伝子治療臨床研究を進める上で問題となるような副作用は認められなかった。6回接種後同2月26日実施したCT検査において右前側頭葉皮質に径1cm弱の腫瘍ならびに周辺浮腫像を認めた。本臨床研究の規定に従い、それ以降の追加接種は行わず、東京大学医学部附属病院放射線科において同年3月15日に転移性脳腫瘍部位へのγナイフ治療を実施した。その後患者ならびに家族の希望により、同5月7日より東大医科研附属病院にてIL-2、35-70万単位/日の全身投与を開始した。開始後約1ヶ月目より肺腫瘍量の減少を認めはじめ、約2ヶ月目には23%の縮小を認め、IL-2投与中止後の同10月現在も約33%の減少状態が維持されている。IL-2の投与開始時に一過性に脳浮腫の悪化による痙攣発作を認めたものの、脳腫瘍・浮腫の縮小に伴いこれらの症状は全く認められなくなり、PS0-1の状態入院観察中であつたが脳腫瘍摘出を平成14年1月に東京大学附属病院で行った。その後IL-2の投与を再開し、安定した状態(PS0)で経過していたが、2004年7月に右側頭葉に約1cm径の転移病巣が診断されたため、同8月に東大病院放射線科にてγナイフ治療を実施された。その後インターロイキン-2を再開し安定した経過を辿っていたが、平成17年3月の定期的脳MRI検査において右前頭葉に1cm大の腫瘍を検出したため、同部位にγナイフを実施した。その後脳転移病巣に関しては安定した状態をたどっている。肺に当初より転移病巣があり、次第に拡大傾向にあるが、その進行は極めて緩徐である。現在接種開始より5年3ヶ月となり、IL-2の投与継続にて安定した状態(PS0)が維持されており、東京大学医科学研究所附属病院外来にて経過観察中である。今後も同患者に対する対症療法を必要に応じて継続、同患者に検出されていた細胞障害性Tリンパ球ならびに制御性Tリンパ球を中心とした免疫学的モニターを継続していく必要がある。

(研究結果の公表状況)

- 1 第1回外科遺伝子治療研究会、平成11年3月25日（福岡）、谷憲三朗
「腎癌の遺伝子治療」
- 2 第25回日本医学会総会、ランチョンセミナー、平成11年4月3日（東京）
谷憲三朗「悪性腫瘍に対する遺伝子治療の現状」
- 3 谷憲三朗他「腎がんに対する免疫遺伝子治療」第87回日本泌尿器科学会総会、シンポジウム4、平成11年4月14日（大阪）
- 4 The Japan Society of Gene Therapy, 5th Annual Meeting、平成11年6月19日（東京）K. Tani, et al. “Clinical Studies of Immunogene Therapy Using GVAX Autologous GM-CSF Transduced Tumor Vaccines for Stage IV Renal Cell Cancer.”
- 5 日本ヒト細胞学会、シンポジウムI、平成11年8月26日（鹿児島）
谷憲三朗他「腎癌に対する免疫遺伝子治療：実施までの経緯と現状報告」
- 6 日本がん治療学会、特別ワークショップ、平成11年10月14日（岐阜）
谷憲三朗他、「腎癌に対する遺伝子治療」
- 7 日本遺伝子診療学会主催、市民向けフォーラム、遺伝子診断と治療の今-21世紀の主役になれるか?-、谷憲三朗、遺伝子治療：現実化への道のり、平成11年11月6日（東京）
- 8 Kawai, K., Tani, K., Asano, S. and Akaza, H. Gene-modified immunotherapy for

- renal cell carcinoma. *Contrib Nephrol* 128: 75-81, 1999.
- 9 Tani, K., Nakazaki, Y., Hase, H., Takahashi, K., Azuma, M., Ohata, J., Oiwa, M., Kitamura, R., Masunaga, A., Maekawa, T., Satoh, N., Adachi, D., Soda, Y., Watari, K., Tojo, A., Yamashita, N., Yoshikawa, H., Tomikawa, S., Eriguchi, M., Wakumoto, Y., Hanazawa, K., Shuin, T., Kawai, K., Hamada, H., Okumura, K., Akaza, H., Fujime, M., Clift, S., Ando, D., Sherwin, S., Mulligan, R., and Asano S. Progress reports on immune gene therapy for stage IV renal cell carcinoma using lethally irradiated GM-CSF transduced autologous renal cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 46 (Suppl) S73-S76, 2000
 - 10 Hase, H., Tani, K., Nagayama, H., Watari, K., Takahashi, S., Ooi, J., Shirafuji, N., Izeki, T., Nakazaki, Y., Yamashita, T., Nakamura, T., Masunaga, A., Maekawa, T., Tojo, A. and Asano, S. Case Report: The availability of TCR-V β repertoires analysis with RT-PCR methods for the early detection of pulmonary relapsed T-cell malignancy after the autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol* 64: 124-127, 2000
 - 11 Tani, K., Nakazaki, Y., Hase, H., Asano, S., et al. Clinical studies of immunogene therapy using autologous GM-CSF transduced tumor vaccines (GVAX) for stage IV renal cell cancer. *Molecular Therapy* 1: S259, 2000.
 - 12 Tanabe T., Kuwabara T., Warashina M., Tani K., Taira K., Asano S. Suppression of progression of chronic myelogenous leukemia in mice by an allosterically controlled ribozyme. *Nature* 406: 473-474, 2000.
 - 13 American Society of Gene Therapy: The 3rd Annual Meeting: June 3, 2000. Denver, Colorado Tani, K., Nakazaki, Y., Hase, H., Asano, S., et al. Clinical studies of immunogene therapy using autologous GM-CSF transduced tumor vaccines (GVAX) for stage IV renal cell cancer.
 - 14 The Japan Society of Gene Therapy: The 6th Annual Meeting: July 27, 2000. Tokyo Tani, K., Nakazaki, Y., Hase, H., Asano, S., et al. Clinical studies of immunogene therapy using autologous GM-CSF transduced tumor vaccines (GVAX) for stage IV renal cell cancer: Three cases report.
 - 15 谷憲三朗、東條有伸、山下直秀、増永敦子、佐藤典治、江里口正純、富川伸二、花澤喜三郎、濱田洋文、垣添忠生、藤目真、赤座英之、浅野茂隆。GM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞を用いた抗腫瘍免疫療法の解析：第 59 回日本癌学会総会 10 月, 2000.
 - 16 Wu MS, Tani K, Sugiyama H, Hibino H, Izawa K, Tanabe T, Nakazaki Y, Ishii H, Ohashi J, Hohjoh H, Iseki T, Tojo A, Nakamura Y, Tanioka Y, Tokunaga K, Asano S. MHC (Major histocompatibility Complex)-DRB genes and polymorphisms in common marmoset. *J Mol Evol.* 51: 214-222, 2000
 - 17 Yusa, N., Watanabe, K., Yoshida, S., Shirafuji, N., Shimomura, S., Tani, K., Asano, S., Sato, N. Transcription factor Sp3 activates the liver/bone/kidney-type alkaline phosphatase promoter in hematopoietic cells. *J Leukoc Biol.* 68: 772-7, 2000
 - 18 Wang, Z., Sumimoto, H., Tani, K., Kang, X., Nakazaki, Y., Asano, S. IL-12 synergizes with B7-1 enhance the antitumor immunity in C57BL/6 mice. *Int J Mod Cancer Therapy* 3: 51-53, 2000
 - 19 Hibino, H., Tani, K., Ikebuchi, K., Suzuki, S., Wu, M.S., Sugiyama, H., Izawa, K., Hase, H., Nakazaki, Y., Tanabe, T., Ooi, J., Izeki, T., Tojo, A., Tanioka, Y. and Asano, S. Haematopoietic progenitor cells from common marmoset as targets of gene transduction by retroviral and adenoviral vectors. *Eur J Haematol* 66: 272-280, 2001
 - 20 Ooi, J., Iseki, T., Nagayama, H., Tomonari, A., Ito, K., Shirafuji, N., Tojo, A., Tani, K., Asano, S. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with MDS-related secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 114: 834-836, 2001.
 - 21 Inazawa T, Tanabe T., Yamada H., Nakaoka T., Hashimoto Y, Yamasaki T., Kotaki

- H., Tani K., Asano S., and Yamashita N. Glucocorticoid-regulated expression of exogenous human growth hormone gene in rats. *Molecular Therapy* 4: 267-272, 2001.
- 22 Kuwabara, T., Tanabe, T., Warashina, M., Kang X., Tani, K., Taira, K., and Asano, S. Allosterically controllable maxizyme-mediated suppression of progression of leukemia in mice. *Biomacromolecules* 2: 1220-1228, 2001
- 23 Ooi, J., Iseki, T., Ito, K., Mori, Y., Sato, H., Takahashi, T., Ishii, N., Tomonari, A., Tojo, A., Tani, K., Asano, S. Successful unrelated cord blood transplantation for relapse after autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 43: 653-655, 2002
- 24 Tomonari A, Tojo A, Iseki T, Ooi J, Nagayama H, Ogami K, Maekawa T, Shirafuji N, Tani K, Asano S. Severe autoimmune thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Int J Hematol* 2002 (in press)
- 25 Duda, D.G., Sunamura, M., Lozonschi, L., Yokoyama, T., Yatsuoka, T., Horii, A., Tani, K., Asano, S., Nakamura, Y. and Matsuo, S. Overexpression of the p53-induced brain angiogenesis inhibitor 1 suppresses efficiently tumor angiogenesis. *Br J Cancer* 86: 490-496, 2002
- 26 Tani K., Nakazaki Y., Hase H., Takahashi K., Monna M., Soda Y., Kitamura R., Machida U., Ohata J., Watari K., Oyaizu N., Satoh N., Tojo A., Yamashita N., Maekawa T., Eriguchi M., Tomikawa S., Hanazawa K., Wakumoto Y., Akaza H., Fujime M., Kakizoe T., Mulligan R., Clift S., Ando D., Sherwin S., Asano S. Case reports on clinical studies of immunogene therapy using autologous. *Molecular Therapy* 3(5): S76, 2001. American Society of Gene Therapy. May, 2001, Seattle, Washington.
- 27 Tani K., Nakazaki Y., Hase H., Takahashi K., Monna M., Komine F., Kitamura R., Machida U., Ohata J., Soda Y., Watari K., Oyaizu N., Satoh N., Tojo A., Yamashita N., Maekawa T., Eriguchi M., Tomikawa S., Hanazawa K., Wakumoto Y., Kawai K., Azuma M., Kamada H., Okumura K., Kakizoe T., Akaza H., Fujime M., Mulligan R., Clift S., Ando D., Sherwin S., Asano S. Clonical studies of immunogene therapy using autologous GM-CSF transduced tumor vaccines (GVAX) for IV renal cell cancer: progress report. The JAPAN Society of Gene Therapy, The 7th Annual Meeting, July 5, 2001, Tokyo.
- 28 谷憲三朗、中崎有恒、東條有伸、小柳津直樹、富川伸二、和久本芳彰、河合弘二、東みゆき、垣添忠生、藤目真、赤座英之、浅野茂隆。GM-CSF 遺伝子導入自家がん細胞を用いた免疫遺伝子治療臨床研究経過報告 第 60 回日本癌学会総会 10 月。2001 (横浜)
- 29 Kawai K. Tani K. Yamashita N. Tomikawa S. Eriguchi M. Fujime M. Okumura K. Kakizoe T. Clift S. Ando D. Mulligan R. Yamauchi A. Noguchi M. Asano S. Akaza H. (2002) Advanced renal cell carcinoma treated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene therapy: a clinical course of the first Japanese experience. *International Journal of Urology*. 9(8): 462-6
- 30 Nagayama, H., Misawa, K., Tanaka, H., Ooi, J., Iseki, T., Tojo, A., Tani, K., Yamada, Y., Kodo, H., Takahashi, TA., Yamashita, N., Shimazaki, S. and Asano, S. Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim. *Bone Marrow Transplantation* 29: 197-204, 2002
- 31 Duda, DG., Sunamura, M., Lozonschi, L., Yokoyama, T., Yatsuoka, T., Motoi, F., Horii, A., Tani, K., Asano, S., Nakamura, Y., Matsuno, S. Overexpression of the p53-inducible brain-specific angiogenesis inhibitor 1 suppresses efficiently tumor angiogenesis. *Br. J. Cancer* 86: 490-496, 2002
- 32 Ohata, J., Sakurai, J., Saito, K., Tani, K., Asano, S., Azuma, M. Differential graft-versus-leukemia effect by CD28 and CD40 costimulatory blockade after graft versus-host disease prophylaxis. *Clin Exp Immunol* 129: 61-68, 2002
- 33 Tani, K. Immunotherapy using GM-CSF gene for metastatic renal cell cancer.

International Symposium: Cancer Gene Therapy. 213-223, 2002 (Eds)

- 34 Kawai, K., Tani, K., Yamashita, N., Tomikawa, S., Eriguchi, M., Fujime, M., Okumura, K., Kakizoe, T., Clift, S., Ando, D., Mulligan, R., Yamauchi, A., Noguchi, M., Asano, S., Akaza, H. Advanced renal cell carcinoma treated with granulocyte macrophage colony-stimulating factor gene therapy: A clinical course of the first Japanese experience, *Int. Journal of Urology*, 9: 462-466, 2002
- 35 Tomonari, A., Shirafuji, N., Iseki, T., Ooi, J., Nagayama, H., Masunaga, A., Tojo, A., Tani, K. and Asano, S. Acquired pulmonary alveolar proteinosis after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology* 70: 154-157, 2002
- 36 Nagayama, H., Ooi, J., Tomonari, A., Iseki, T., Tojo, A., Tani, K., Takahashi, T.A. and Asano, S. Severe immune dysfunction after lethal neutron irradiation in a JCO nuclear facility accident victim. *Int. Journal of Hematology*, 76: 157-164, 2002
- 37 谷憲三朗、中崎有恒、長谷英徳、高橋圭介、曾田泰、大岩真希、前川平、東條有伸、山下直秀、佐藤典治、江里口正純、富川伸二、小柳津直樹、和久本芳彰、花澤喜三郎、河合弘二、東みゆき、濱田洋文、垣添忠生、奥村康、藤目真、赤座英之、Shirley Clift, Dale Ando, Stephan Shirwin, Richard Mulligan, 浅野茂隆 第IV期腎癌に対する免疫遺伝子治療臨床研究結果報告 日本泌尿器科学会、東京(2002. 2. 17)
- 38 谷憲三朗、遺伝子解析の臨床的意義、第40回日本癌治療学会、東京(2002. 10. 18)
- 39 Nagayama H. Sato K. Morishita M. Uchimaru K. Oyaizu N. Inazawa T. Yamasaki T. Enomoto M. Nakaoka T. Nakamura T. Maekawa T. Yamamoto A. Shimada S. Saida T. Kawakami Y. Asano S. Tani K. Takahashi TA. and Yamashita N. (2003) Results of phase I clinical study using autologous tumor-lysate pulsed monocyte-derived mature dendritic cell vaccinations for stage IV malignant melanoma patients combined with low dose interleukin-2 *Melanoma Research* 13: 521-530, 2003
- 40 Tani, K., Azuma, M., Nakazaki, Y., Oyaizu, N., Hase, H., Ohata, J., Takahashi, K., Oiwamonna, M., Hanazawa, K., Wakumoto, Y., Kawai, K., Noguchi, M., Soda, Y., Kunisaki, R., Watari, K., Takahashi, S., Machida, U., Satoh, N., Tojo, A., Maekawa, T., Eriguchi, M., Tomikawa, S., Inoue, Y., Tahara, H., Inoue, Y., Yoshikawa, H., Yamada, Y., Iwamoto, A., Hamada, H., Yamashita, N., Okumura, K., Kakizoe, T., Akaza, H., Fujime, M., Clift, S., Ando, D., Mulligan, R., Asano, S. Phase I study of autologous tumor vaccines transduced with the GM-CSF gene in four patients with stage IV renal cell cancer in Japan. *Clinical and Immunological Findings. Mol Ther.* 10: 799-816, 2004.
- 41 谷憲三朗、橋口隆生、中崎有恒、東みゆき、浅野茂隆、GM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞接種患者において誘導された腎癌細胞に対する抗腫瘍免疫の検討、第63回日本癌学会総会シンポジウム30、福岡(2004. 9. 30)
- 42 Hashiguchi, T., Nakazaki, Y., Clift, S., Ando, D., Asano, S., Tani, K. Detection of enhanced serum antibody production to renal cell cancer proteins and identification of serological tumor antigens in patients treated with the GM-CSF gene transduced-autologous tumor vaccines. *Mol. Ther* 9: S220, 2004.
- 43 Tani, K., Nakazaki, Y., Hashiguchi, T., Takano, F., Asano, S. GM-CSF immune gene therapy of renal cell carcinoma as a translational research. 第11回日本遺伝子治療学会総会シンポジウム、東京(2005. 7. 30)
- 44 Nakazaki, Y., Hase, H., Inoue, H., Beppu, Y., Meng Xin K, Sakaguchi, G., Kurita, R., Asano, S., Nakamura, Y., Tani, K. Serial analysis of gene expression in progressing and regressing mouse tumors implicates the involvement of RANTES and TARC in antitumor immune responses. *Mol Ther* 2006 (in press)