

見張りリンパ節を標的とした微小リンパ節転移診断法の確立
と新しいリンパ節転移制御療法の開発

《研究の概要》

固形癌の外科治療においては、潜在的微小リンパ節転移の存在を考慮して、術前画像診断にて転移が証明されていない症例に対しても画一的な予防的リンパ節郭清が施行されてきた。しかし、過大な侵襲を伴う根治術はしばしば治療後の生活、臓器機能に悪影響を及ぼしてきた。この問題を解決する手法として我々は見張りリンパ節 (Sentinel node, 以下 SN) 理論に着目してきた。

腫瘍から最初に直接のリンパ流を受ける SN に微小転移が初発するという仮説に基づいて、これを指標とした微小リンパ節転移診断の可能性が各種臓器で検討されてきた。これにより正確なリンパ節転移診断が可能となり、転移状況に応じた個別的、合理的癌医療が展開されるものと期待されている。本法は、主病変に色素や RI コロイドなどのトレーサー粒子を投与し、これが集積したリンパ節を SN として同定し、転移検索を行う診断法である。本研究では各種臓器特有のリンパ網に適したトレーサー粒子の最適化を行った。また、術中転移診断の精度を向上させるため、従来の病理組織学的手法を補う手法として複数マーカーを用いた real-time RT-PCR 法の製品化、実用化に向けた開発研究を行った。また、本邦における独自の臨床応用が期待される早期胃癌の分野においては、胃癌における SN 生検の最適手技を策定し、これに準拠した多施設共同研究を推進するとともに、臨床応用に向けて内視鏡手術における胃癌生検手技の開発も併せて行った。また、SN に生じた微小リンパ節転移を制御する新しい方法として、抗癌剤封入 MPC ポリマーを用いた経リンパ管的抗腫瘍化学療法の可能性をラット腸間膜 SN 転移モデルを用いて示した。これにより、SN が遠隔部位に存在し、生検が容易でない深部腫瘍において SN を標的とした新しい低侵襲治療が可能になるものと期待される。微小リンパ節転移陰性例を的確に術中診断し、合理的な低侵襲手術、縮小手術の適応とすること、あるいは SN を標的としてより効率的な集学的治療を行うことにより患者個人における生活の質が改善大幅に改善されるだけでなく、在院日数の短縮など医療経済全体に及ぼす影響も大きい。本研究では、こうした臨床応用の基盤となる多施設共同研究、また、国際的共同研究を推進した。

北川 雄光 慶應義塾大学 医学部 術中迅速転移診断法の開発、腹腔鏡下 SN 生検手技の確立、
経リンパ系的標的化学療法の開発 外科講師

河上 裕 慶應義塾大学 先端医科学研究所 局所免疫療法による SN 微小転移制御法の開発
細胞情報部門教授

久保 敦司 慶應義塾大学 医学部 各種臓器に適したトレーサー粒子の開発
放射線科教授

向井萬起男 慶應義塾大学 医学部 リンパ節微小転移巢の病理学的評価
病理診断部助教授

上田 政和 慶應義塾大学 医学部 経リンパ系的 SN 化学療法の開発
外科講師

須田 康一 慶應義塾大学 医学部 SN 理論に基づく縮小手術における各種サイトカイン動態からみ
た低侵襲性の評価、これに関連した基礎実験 外科助手

研究報告

I 研究目的

本研究の目的は、固形癌治療の合理的個別化を推進するため、見張りリンパ節 (Sentinel node, 以下 SN) における微小リンパ節転移高感度検出法を確立し、さらにこれを標的とした新しい微小リンパ節転移制御法を開発することである。腫瘍から最初に直接のリンパ流を受ける SN に微小転移が初発するという仮説に基づいて、これを指標とした微小リンパ節転移診断の可能性が皮膚悪性黒色腫や乳癌において提唱された。代表研究者らのグループは、従来は適用が困難であると考えられていた消化器癌などへ本法を応用することに成功し、その成果により多くの固形癌を対象とした研究が開始されている。本法は、主病変に色素や RI コロイドなどのトレーサー粒子を投与し、これが集積したリンパ節を SN として同定し、転移検索を行う診断法である。その実地医療への応用には各種臓器に適したトレーサー粒子の開発、複数マーカーを用いた、より精度の高い術中迅速転移診断法の開発が必要である。さらに、抗腫瘍化学療法を局所的に用いることにより、SN に生じた微小リンパ節転移を制御する方法の開発が期待される。微小リンパ節転移を現行の画像診断で検出することは困難であるため、根治的な外科治療を目的として、画一的な臓器切除、リンパ節郭清が施行されている。結果的に転移陰性例については過大な侵襲が加えられ、不要な臓器切除により術後臓器機能に障害をもたらしているのが現状である。微小リンパ節転移陰性例を的確に術中診断し、合理的な低侵襲手術、縮小手術の適応とすることで患者個人における生活の質が改善大幅に改善されるだけでなく、在院日数の短縮など医療経済全体に及ぼす影響も大きい。こうした臨床応用の基盤となる多施設共同研究、また、国際的共同研究を推進、あるいは補助することも本研究の目的とした。

II 研究計画および材料と方法

計画 1 : 各種臓器に適したトレーサー粒子の開発

既存の RI コロイド粒子の特性を解析し、調整法の最適化を各種臓器ごとに行う。現在、研究

途上にあるスズコロイドの調整法と粒子径の関連、スズコロイドとフチン酸の体内動態の比較を進める。またリンパ節中のマクロファージに存在する受容体に特異的に反応する新規トレーサー (Lymphoseek) についてその特性を解析し、従来のトレーサーとの比較を行う。

計画 2 : 複数マーカーを用いた術中迅速転移診断法の開発

これまでの検討から、通常の組織学的検索法で転移が証明されなかったが、RT-PCR 法で上皮特異的マーカーであるサイトケラチンの発現が認められるリンパ節をさらに精査すると、微小転移が検出される場合があることが判明した。さらに、各種臓器癌でその生物学的悪性度と相關する複数のマーカーの発現を検索するため、迅速かつ定量的 RT-PCR 法を開発する。また、リンパ節検体からの核酸抽出方法を確立し、内部標準を設定した信頼度の高い定量評価法を確立する。

計画 3 : SN に移行する特殊粒子を用いた局所抗腫瘍化学療法の開発

ラット腸間膜 SN モデルを用いた基礎的検討により、MPC ポリマーに封入した抗癌剤が SN に効率よく集積することが判明した。現在、ラット腸間膜 SN 転移モデルを用いた治療実験に着手している。一定の大きさの粒子が局所リンパ管に移行し、SN に到達して集積する原理を応用し、SN に形成された癌微小リンパ節転移巣を標的とした局所抗腫瘍化学療法を開発する。

計画 4 : 消化器癌に対する SN マッピング標準手技の確立と多施設共同研究の推進

これまでの実施成績から消化器癌における本法の標準手技を策定する。特に最も臨床応用が近い胃癌については多施設共同試験を遂行する。

計画 5 : 腹腔鏡下胃癌 SN 生検に関する手技の確立

消化器癌の中でも、SN 理論を応用した縮小手術の実用化が最も近いと考えられる胃癌について、安全かつ確実な内視鏡下 SN 生検の手法を確立する。

III 研究成果

計画 1 : 各種臓器に適したトレーサー粒子の開発

臨床的検討により乳癌では、テクネシウム : スズ比 1:4 の小粒子が適していることが判明した。また消化器癌ではやや粒子径の大きな、テクネシウム : スズ比 1:1 ないし 1:2 の粒子が最適であることが判明した。

また 99m テクネシウムスズコロイドと 99m テクネシウムフチン酸の比較について胃癌症例を中心に検討した。フチン酸はテクネシウムスズコロイドに比して調整が簡便であるという利点を有するものの、粒子径がやや小さく胃癌では 2 次リンパ節まで流出することが懸念された。術中迅速診断に供する SN 個数が不必要に増加することは、医療経済上も好ましくないものと考えられる。

リンパ節中のマクロファージに存在する受容体に特異的に反応する新規トレーサー (Lymphoseek) は、粒子径が小さいためリンパ移行性に優れ、短時間で注入部位から SN に排出されることが判明した。また、SN 中のマクロファージに特異的に結合するため SN に停滞し 2 次リンパ節へ移行しないことも判明した。この特性により、SN 検索時に問題となる投与部位か

らの shine through が大幅に軽減され、腹腔鏡下の SN 同定などに際して有用であると考えられた。これまで本邦において米国カリフォルニア大学との共同研究により胃癌を対象にスズコロイドとの比較試験を行うべく、準備を進めてきたが GMP grade の製剤確保が課題となっていた。

米国において GMP grade の製剤確保が可能となったため当施設倫理委員会に申請準備中である。

計画 2：複数マーカーを用いた術中迅速転移診断法の開発

リンパ節検体破砕システムであるマグナライザーを導入し、さらに標的核酸特異的なキャプチャープローブを導入したことにより、抽出効率は約 20%向上した。CK19, CK20, CEA, SCC について real time RT-PCR システムを開発した。CK19, CK20, CEA, SCC については、real time RT-PCR システムがほぼ完成し、製品化への準備段階に入っている。現在抽出時間 35 分、核酸増幅時間 35 分となっているが、術中迅速診断に向けてさらなる迅速化を推進している。一方、CK19 については予想以上に高感度であり、RT-PCR 陽性例で病理学的転移が証明できない症例が多数出現した。現在、カットオフラインの最終設定を行っている。

計画 3：SN に移行する特殊粒子を用いた局所抗腫瘍化学療法の開発

臨床で実際に用いられている青色色素 Lymphazurin を用いて、ラット腸間膜 SN モデルがきわめて再現性の高い SN モデルであることを確認した。ラット腸間膜 SN 転移モデルを用いて、PTX 封入 MPC ポリマーを盲腸粘膜下層に投与した場合の SN 微小転移制御効果を検討した。粘膜下層投与群の SN 内 PTX 濃度は投与 6 時間後において静脈内投与群の約 9 倍と有意に高値を示した ($p < 0.05$)。さらに粘膜下層投与群では投与 24 時間後においても SN 内 PTX 濃度は保持され、その濃度はヒト癌細胞株 A431 における IC50 を上回っていた。抗腫瘍効果の検討では粘膜下層投与群では静脈内投与群に比して有意に SN およびその他の流域 LN 重量が低値を示した ($p < 0.05$)。また投与 4 週間後においては粘膜下層投与群の生存率は静脈内投与群に比して高値であった。 ($p < 0.05$)。難水溶性抗癌剤を高濃度内包可能な本ポリマーは、局所注入群において SN への移行性・停滞性に優れており、経静脈的全身投与群に比して高い SN 集積性が観察された。さらに SN 及び同リンパ流域 LN における有意な腫瘍発育抑制効果が認められ、今後 SN を標的とした局所化学療法への応用が期待される。現在、本研究概念の応用として MPC ポリマーに鉄磁性体を封入し、交流磁場による SN 限局微小転移制御を行う手法の開発に着手している。

計画 4：消化器癌に対する SN マッピング標準手技の確立と多施設共同研究の推進

これまでの臨床研究から、早期胃癌を対象とした SN マッピング標準手技を策定した。将来の内視鏡手術への応用を視野に入れ、RI/色素併用法を採択した。RI 法においては 99m テクネシウムスズコロイドを用い、前日に内視鏡により病変周囲粘膜下層 4 点に各 0.5 ml 注入する方法を用いた。色素は、米国食品衛生局において認可された青色色素 Lymphazurin を採用し、術中内視鏡を用いて RI 法と同様に注入することとした。現時点で最も安定した胃癌 SN 同定法として内視鏡下色素・RI 併用法プロトコールを策定し、これによる SN 同定と SN を指標としたリンパ節転移診断に関して多施設共同研究を開始した。現在 12 施設より 215 例の登録を完了している。現時点の偽陰性率は 4%で、従来の単施設研究の結果とほぼ匹敵する結果が得られている。本年度中に解析、論文化を行う予定である。

計画 5：腹腔鏡下胃癌 SN 生検に関する手技の確立

SN 生検併用胃癌腹腔鏡下手術を 65 例に施行した。SN basin dissection を先行させることにより幽門保存手術の適応決定が可能であることが判明した。胃大彎側に SN basin が限局する症例において SN 転移陰性例を対象に胃局所切除術が可能であると考えられた。一方、胃小彎側 SN basin の腹腔鏡下サンプリングには技術的課題が残されていることが判明した。

IV 考察

現行の RI 法 SN 生検において 99m テクネシウムスズコロイドを使用する方法は、粒子径を各種臓器特性に応じて調節することが可能であり、実用上妥当であることが示された。よりリンパ移行性、SN 集積性が高く、主病変投与部位からの Wash out が良好なトレーサーとして Lymphoseek の臨床応用が期待される。

臨床実地に供することが可能な複数マーカーを用いた RT-PCR 法による微小転移同定の基本プロトコールが完成した。今後この手法を用いて消化器癌を対象とした多施設共同試験を開始準備中である。

本研究により、抗癌剤封入 MPC ポリマー局所投与による経リンパ管的局所抗腫瘍化学療法の可能性を示唆する基礎的データが得られた。この手法が臨床応用された場合、SN が複数遠隔部位に存在するような消化器癌の新しい微小リンパ節転移制御法として有用である可能性が期待される。胃癌における RI/色素併用法による SN 生検の妥当性が多施設共同研究により示されつつある。このエビデンスに基づいて胃癌においても乳癌と同様の縮小手術、低侵襲手術への臨床応用が可能になることが期待される。

V 研究成果の発表

<書籍>

1. 北川雄光：食道癌の SNNS. 食道外科の要点と盲点 (Knack & Pitfalls シリーズ 幕内雅敏 監修・幕内博康 編集), 文光堂, 2003
2. 北川雄光, 北島政樹：消化器癌センチネルリンパ節生検のコツ. 消化器外科診療二頁の秘訣 (北島政樹 編), 金原出版, 2004
3. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubo A, Kitajima M: Sentinel Lymph Node Mapping in Esophageal and Gastric Cancer. Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer, (Edt. Leong S, Kitagawa Y, Kitajima M), Springer Science, 2005
4. Kitajima M, Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubo A: Credentialing of nuclear medicine physicians, surgeons and pathologists as a multidisciplinary team for selective sentinel lymphadenectomy. Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer, (Edt. Leong S, Kitagawa Y, Kitajima M), Springer Science, 2005
5. 北川雄光, 北島政樹：食道癌治療の最前線 センチネルノードナビゲーションサージャリー (SNNS). 消化器病セミナー 99 (幕内博康 編), へるす出版, 2005
6. 北川雄光, 北島政樹, 谷村慎哉, 林秀樹：センチネルリンパ節検索. イラストレイテッド腹腔鏡下胃切除術 (「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」班/腹腔鏡下胃切除術研究会), 医学書院, 2005
7. Kitagawa Y, Saha S, Kitajima M: Cancers of the gastrointestinal tract. Radioguided

Surgery: A Comprehensive Team Approach, Springer Science, 2005(in press)

8. 北川雄光, 北島政樹: センチネルノードと外科手術. Annual Review 消化器 (戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野彰, 幕内雅敏 編), 中外医学社, 2006

<雑誌>

1. Kitagawa Y, Kitajima M: Impact of sentinel node navigation in laparoscopic surgery for malignant diseases. WebSurg , 2003
2. 北川雄光, 熊井浩一郎, 久保田哲朗, 大谷吉秀, 古川俊治, 才川義朗, 吉田昌, 藤井博史, 久保敦司, 向井萬起男, 石井誠一郎, 一色聡一郎, 納賀克彦, 北島政樹: 胃癌一内視鏡外科の進歩により早期癌の治療法の個別化はどこまで進んだか. 消化器内視鏡 15(6):829-836, 2003
3. 藤井博史, 北川雄光, 山下範太郎, 尾川浩一, 本村信篤, 久保敦司: リンパシンチグラフィによるセンチネルリンパ節の画像化ー食道癌症例での検討を中心にー. メディカルレビュー 89:10-14, 2003
4. 北川雄光, 久保田哲朗, 大谷吉秀, 熊井浩一郎, 石井誠一郎, 北島政樹: 腹腔鏡下胃切除術における sentinel node navigation surgery. 手術 57(7):673-678, 2003
藤井博史, 北川雄光, 久保敦司: Sentinel lymph node navigation surgery RI 法. カレントセラピー, ライフメディコム, 名古屋 21(7):12-16, 2003
5. 藤井博史, 北川雄光, 池田正, 神野浩光, 谷川瑛子, 塩谷彰浩, 中村佳代子, 中原理紀, 北島政樹, 久保敦司: 放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節ナビゲーション. 映像情報 Medical 35(12):960-966, 2003
6. Ikeda T, Jinno H, Kitagawa Y, Kitajima M: Emerging Patterns of Practice in the Implementation and Application of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients in Japan. Journal of Surgical Oncology 84(3):173-175, 2003
7. 北川雄光, 藤井博史, 久保敦司, 北島政樹: センチネルリンパ節の同定と navigation surgery (NS)ー消化器癌ー. 日本臨牀 61(8):335-340, 2003
8. 北川雄光, 小澤壯治, 藤井博史, 久保敦司, 北島政樹: 各臓器癌における SNNS の現状とその成績 食道癌. 日本外科学会雑誌 104(11):781-784, 2003
9. 青木真彦, 才川義朗, 熊井浩一郎, 鳥海史樹, 吉水信就, 吉田昌, 古川俊治, 北川雄光, 大谷吉秀, 久保田哲朗, 北島政樹: 胃癌M癌リンパ節転移陽性例の検討. Progress of Digestive Endoscopy 63(2):41-45, 2003
10. 北川雄光, 小澤壯治, 藤井博史, 久保敦司, 北島政樹: Sentinel node navigation surgery の食道癌治療への応用. コンセンサス癌治療 2(4):220-223, 2003
11. 北川雄光, 北島政樹: Sentinel node navigation による固形癌低侵襲手術. 外科治療 90(1):1-6, 2004
12. 北川雄光, 北島政樹: センチネルリンパ節研究の歴史と概要. 癌と化学療法 Japan Journal of Cancer Chemotherapy 31(1):121-123, 2004
13. 北川雄光, 小澤壯治, 才川義朗, 北島政樹: 食道癌に対する内視鏡下手術の適応と限界. Modern Physician 24(1):60-63, 2004
14. 北川雄光, 大谷吉秀, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 古川俊治, 才川義朗, 吉田昌, 藤井博史,

- 久保敦司, 向井萬起男, 北島政樹: 早期胃癌に対する EMR 適応拡大の問題点と将来展望—sentinel node navigation は EMR に適応可能か. 胃と腸 39(1):64-69, 2004
15. Fujii H, Kitagawa Y, Kitajima M, Kubo A: Sentinel nodes of malignancies originating in the alimentary tract. *Annals of Nuclear Medicine* 18(1):1-12, 2004
 16. Kitajima M, Kitagawa Y: Universal Applications of Sentinel Node Technology. *Annals of Surgical Oncology* 11(3):144s-146s, 2004
 17. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubo A, Kitajima M: Current Status and Future Prospects of Sentinel Node Navigational Surgery for Gastrointestinal Cancers. *Annals of Surgical Oncology* 11(3):242s-244s, 2004
 18. Matsuda J, Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Dan K, Kubota T, Watanabe M, Ozawa S, Otani Y, Hasegawa H, Shimizu Y, Kumai K, Kubo A, Kitajima M: Significance of Metastasis Detected by Molecular Techniques in Sentinel Nodes of Patients with Gastrointestinal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 11(3):250s-254s, 2004
 19. Saha S, Dan AG, Bilchik AJ, Kitagawa Y, Schochet E, Choudhri S, Saha LT, Wiese D, Morton D, Kitajima M: Historical Review of Lymphatic Mapping in Gastrointestinal Malignancies. *Annals of Surgical Oncology* 11(3):245s-249s, 2004
 20. 藤井博史, 北川雄光, 池田正, 尾川浩一, 中原理紀, 中村佳代子, 北島政樹, 久保敦司: Sentinel node をめぐる画像診断の新技術. *臨床外科* 59(5):579-585, 2004
 21. 北川雄光, 藤井博史, 久保敦司, 北島政樹: 消化器癌 SNS の現況: 多施設共同研究の開始に向けて. *臨床外科* 59(5):563-567, 2004
 22. 藤井博史, 北川雄光, 池田正, 神野浩光, 亀山香織, 菊池裕純, 中村佳代子, 北島政樹, 向井万起男, 久保敦司: センチネルリンパ節生検における放射性薬剤の取り扱いと安全性. *病理と臨床* 22(5):486-491, 2004
 23. 北川雄光, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 大谷吉秀, 古川俊治, 才川義朗, 吉田昌, 藤井博史, 久保敦司, 向井万起男, 北島政樹: 胃癌におけるセンチネルリンパ節生検. *病理と臨床* 22(5):474-478, 2004
 24. Otani Y, Furukawa T, Kitagawa Y, Yoshida M, Saikawa Y, Kubota T, Kumai K, Matsui H, Kitajima M: New Method of Laparoscopy-Assisted Function-Preserving Surgery for Early Gastric Cancer: Vagus-Sparing Segmental Gastrectomy under Sentinel Node Navigation. *J Am Coll Surg* 198(6):1026-1031, 2004
 25. Kitagawa Y, Kitajima M: Lymphatic Mapping for Upper Gastrointestinal Malignancies. *Seminars in Oncology* 31(3):409-414, 2004
 26. 北川雄光, 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 西堀英樹, 石井良幸, 藤井博史, 久保敦司, 北島政樹: 大腸癌のセンチネルリンパ節. *Modern Physician* 24(7):1161-1164, 2004
 27. Kitagawa Y, Burian M, Kitajima M: Methods of sentinel lymph node mapping. *Der Chirurg* 75(8):751-755, 2004
 28. 北川雄光, 大谷吉秀, 久保田哲朗, 古川俊治, 才川義朗, 吉田昌, 熊井浩一郎, 北島政樹: 早期胃癌に対する sentinel node navigation surgery. *日本内視鏡外科学会雑誌* 9(4):375-380, 2004
 29. Fujii H, Ikeda T, Jinno H, Kitagawa Y, Yamashita H, Seki S, Nakahara T, Nakamura K,

- Kitajima M, Kubo A: Lymphoscintigraphy for the Visualization of Sentinel Lymph Nodes and Body Contour. *Breast Cancer* 11(3):250-255, 2004
30. 北川雄光, 北島政樹: 新しい低侵襲外科治療—センチネルリンパ節ナビゲーション—. *実験医学増刊 最先端の癌研究と治療の新展開* 22(14):203-207, 2004
31. Kitagawa Y, Kitajima M: Sentinel node mapping for gastric cancer: is the jury still out?. *Gastric Cancer* 7(3):135-137, 2004
32. Fujii H, Ando Y, Kitagawa Y, Ikeda T, Kubo A: A Secure Transmission System of Image Data of Sentinel Lymph Nodes by File Sharing on the LAN. *Euro PACS-MIR 2004 in the Enlarged Europe* 519-521, 2004
33. 北川雄光, 古川俊治, 森川康英, 小澤壯治, 北島政樹: 低侵襲外科手術の最前線—ロボット手術, センチネルノードナビゲーション手術の現況—. *血液・腫瘍科* 49(5):533 - 538, 2004
34. 北川雄光: センチネルノード・ナビゲーション. *Clinician* 535(51) : 87-93, 2004
35. Kitagawa Y, Kitajima M: Sentinel Node Technique in Gastric Cancer—Actual Balance and Clinical Relevance. *Viszeral chirurgie* 40:266-271, 2005
36. 北川雄光, 大谷吉秀, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 古川俊治, 才川義朗, 吉田昌, 北島政樹: 胃癌: 診断と治療の進歩 治療と予防の可能性—内視鏡下手術の現況—. *日本内科学会雑誌* 94(1):69-73, 2005
37. 大谷吉秀, 北川雄光, 久保田哲朗, 吉田昌, 才川義朗, 赤津友佳子, 高橋常浩, 杉野吉則, 亀山香織, 向井萬起男, 熊井浩一郎, 久保敦司, 北島政樹: センチネルリンパ節生検による新しい早期胃癌治療への取り組み—術中リンパ節転移陰性診断の意義. *胃と腸* 40(1):112-118, 2005
38. Kitagawa Y, Kitajima M: Laparoscopic Sentinel Lymph Node Mapping for Early Gastric Cancer. *World Journal of Surgery* 29:416-417, 2005
39. Otani Y, Kitagawa Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Kubota T, Mukai M, Kameyama K, Fujii H, Kubo A, Kumai K, Kitajima M: Sentinel Node Navigation Surgery: Application to Minimally Invasive and Function-Preserving Surgery for Early Gastric Cancer. *The Diversity of Gastric Carcinoma*, Springer Verlag, Tokyo 339-348, 2005
40. 北川雄光, 藤井博史, 久保敦司, 北島政樹: Sentinel node 理論—最近の知見と臨床応用の新展開—. *細胞* 37(5):22-25, 2005
41. Kitagawa Y, Kitano S, Kubota T, Kumai K, Otani Y, Saikawa Y, Yoshida M, Kitajima M: Minimally invasive surgery for gastric cancer - toward a confluence of two major streams: a review. *Gastric Cancer* 8:103-110, 2005
42. 北川雄光, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 大谷吉秀, 才川義朗, 吉田昌, 中原理紀, 久保敦司, 北島政樹: 胃癌 Sentinel Node Navigation Surgery 多施設共同研究の動向. *癌と化学療法* 32(5):695-698, 2005
43. Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K, Kubota T, Otani Y, Saikawa Y, Yoshida M, Kubo A, Kitajima M: Recent Advances in Sentinel Node Navigation for Gastric Cancer : A Paradigm Shift of Surgical Management. *Journal of Surgical Oncology* 90(3):147-152, 2005
44. Tanaka C, Fujii H, Shiotani A, Kitagawa Y, Nakamura K, Kubo A: Sentinel Node Imaging of Laryngeal Cancer Using a Portable Gamma Camera With CdTe Semiconductor Detectors.

- Clinical Nuclear Medicine 30(6):440-443, 2005
45. 北川雄光, 永田博司, 日比紀文, 北島政樹: リンパ行性癌転移とリンパ系. 炎症と免疫 13(4):35-41, 2005
 46. Jinno H, Ikeda T, Asaga S, Muto T, Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kitajima M: Increasing age does not affect efficacy of sentinel lymph node biopsy using smaller-sized technetium-99m tin colloids for breast cancer patients. The American Journal of Surgery 190(1):51-54, 2005
 47. 大谷吉秀, 北川雄光, 才川義朗, 吉田昌, 中村理恵子, 中村哲也, 杉野吉則, 亀山香織, 向井萬起男, 熊井浩一郎, 久保田哲朗, 久保敦司, 北島政樹: 早期胃癌に対する低侵襲・機能温存手術; 術中センチネルリンパ節生検による転移陰性診断の意義. 消化器外科 28(8):1233-1240, 2005
 48. Tanaka C, Fujii H, Kitagawa Y, Nakahara T, Suzuki T, Tanami Y, Kitajima M, Ando Y, Kubo A: Oblique view of preoperative lymphoscintigraphy improves detection of sentinel lymph nodes in esophageal cancer. Annals of Nuclear Medicine 19(8):719-723, 2005
 49. Kitagawa Y, Kitajima M: Diagnostic validity of radio-guided sentinel node mapping for gastric cancer - a review of current status and future direction -. Surgical Technology International, 2005(in press)
 50. Kitagawa Y, Kitajima M: Recent advances in individualized surgery for upper GI cancer. Annals of European Academy of Science, 2006(in press)
 51. Kitagawa Y, Kitajima M: The Gastroesophageal Carcinoma; Individualized Surgical Therapy. Surg Oncol N Am, 2006(in press)
 52. 才川義朗, 大谷吉秀, 吉田昌, 北川雄光, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 北島政樹: 腹腔鏡下手術の進歩. Frontiers in Gastroenterology 11(1):45-50, 2006
 53. 北川雄光, 小澤壯治, 才川義朗, 藤井博史, 中原理紀, 向井萬起男, 久保敦司, 北島政樹: センチネルリンパ節生検を用いた食道表在癌のリンパ節転移診断. 胃と腸 41(2):233-238, 2006
 54. Leong SPL, Cady B, Jablons DM, Aguilar JG, Reintgen D, Jakub J, Pendas S, Duhaime L, Cassell R, Gardner M, Giuliano R, Archie V, Calvin D, Mensha L, Shivers S, Cox C, Werner JA, Kitagawa Y, Kitajima M: Clinical patterns of metastasis. Cancer and Metastasis Reviews 25:221-232, 2006
 55. Aikou T, Kitagawa Y, Kitajima M, Uenosono Y, Martinez SR, Bilchik AJ, Saha S: Sentinel lymph node mapping with GI cancer. Cancer and Metastasis Reviews 25:269-277, 2006
 56. Kitagawa Y, Kitajima M: Recent Progress in Sentinel Node Navigation Surgery. Japan Medical Association Journal 49(7)1-3, 2006(in press)