

目 次

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

総括研究報告書	森 隆	1
(分担) 研究報告書	岡田 全司	19
	清水 哲雄	26
	力丸 暘	29
	毛利 昌史	32
	加古 健	34
	杉 和郎	35
	西村 一孝	38
	中野 昌弘	40
	柳内 登	42
	川城 丈夫	44
	西條 長宏	45
	松島 綱治	49
	七條 茂樹	51
	野村 達次	55
	河原 正明	58
井内 敬二	61	

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

総括研究報告書

新しい治療法の開発に関する研究 [国立病院・療養所
呼吸器ネットワークを利用した、肺癌に対する新しい
治療法 (癌ワクチン療法を加えた) の開発]

主任研究者 森 隆 国立療養所近畿中央病院 病院長

研究要旨

- 〔1〕 抗 RCAS-1 抗体を用い、ヒト肺癌の悪性度・進行度と肺癌細胞上の RCAS-1 発現と相関があり、予後診断法となることを明らかにした。
- 〔2〕 肺癌患者 T リンパ球とヒト肺癌が生着した SCID-PBL/hu ヒト癌治療モデルマウスを用いた。MAGE-3 ペプチドで MAGE-3 特異的なヒトキラー T を誘導しうる画期的な系を確立した。さらに、アデノウィルスベクターに CEA-gene を導入し、これを注射することにより腺癌特異的キラー T を誘導する肺腺癌遺伝子治療の系を確立した。
- 〔3〕 新しい肺癌拒絶抗原 (Corixa 研究所 S.Gillis 博士がクローニングした種々の抗原)、およびそれらに対するモノクローナル抗体を用い、本邦の肺がんの特異性を解析した。その結果、肺がん特異的な抗原、及び DNA を明らかにした。
- 〔4〕 肺癌発症マウス (c-Ha-ras 遺伝子導入マウス) に IL-6 関連遺伝子治療 (IL-6 gene + IL-6 レセプター gene + gp130 gene) を行い、肺がんの治療効果・予防効果を解析した。その結果肺がん発症の予防効果を示す画期的な発見をした。
- 〔5〕 肺がんワクチンの Phase I study は七條・伊東らによりなされ、がんの特異的なヒトキラー T の frequency の増加を明らかにした。
- 〔6〕 政策医療の国立病院・療養所呼吸器ネットワークの作製とこれを利用した、「切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する導入化学療法 (MVP 又は Mnap) + 胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法 (ドセタキセル)」の臨床第 I 相試験を開始した。
- 〔7〕 肺がんを対象とした分子標的治療の臨床評価法に関する研究が西條 Dr を中心に進展している。
- 〔8〕 キラー T の TRAIL pathway は肺腺癌を殺すが、扁平上皮肺癌や小細胞肺癌を殺さないこと、一方 FasL pathway は扁平上皮癌も殺した。小細胞肺癌に対するキラー T 活性は TRAIL pathway も FasL pathway も有効ではなかった。すなわち、肺癌組織型とキラー T 活性発現 pathway の画期的な相関を発見した。
- 〔9〕 肺がん合併率が非常に高い肺線維症において、ケモカインレセプター CCR1 抗体

により肺線維症の進展が抑制された。このことよりこの抗体を用いた肺線維症合併肺癌の治療予防が示唆された。

分担研究者	岡田全司 国立療養所近畿中央病院 臨床研究部長	柳内 登 国立療養所晴嵐荘病院 病院長
	清水哲雄 国立療養所道北病院 病院長	川城丈夫 国立療養所東埼玉病院 病院長
	力丸 暘 国立療養所盛岡病院 病院長	西條長宏 国立がんセンター 内科部長
	毛利昌史 国立療養所東京病院 病院長	松島綱治 東京大学衛生学 教授
	加古 健 国立療養所東名古屋病院 病院長	七條茂樹 久留米大学免疫学 助教授
	杉 和郎 国立療養所山陽病院 臨床研究部長	野村達次 財団法人実験動物中央研究所 所長
	西村一孝 国立療養所愛媛病院 副院長	河原正明 国立療養所近畿中央病院 医長
	中野昌弘 国立療養所福岡東病院 病院長	井内敬二 国立療養所近畿中央病院 診療部長

A. 研究目的

肺癌は癌の中でも死因のトップである。当病院は呼吸器疾患の準ナショナルセンター（高度専門医療施設）に厚生省より指定さ

れ、最新の化学療法を日本の先端をきって施行するも、大多数は根治し得ず、大きな問題となっている。したがって、全く別の視点からの新しい治療法の開発が必要で、

これらの研究は緊急を要し、社会的意義が高く、国民・患者から極めて要請の強い最重要研究課題の一つである。

したがって、①新しい分子標的治療薬の開発 ②肺がん細胞に対する生体防御機構、特に肺がん拒絶抗原に特異的なキラーT細胞による生体防御機構を解明する。③逆に肺がん細胞が免疫担当細胞を殺傷(RCAS1抗原)し、免疫監視機構からエスケープする機構の解明を行う。④これらの解明に伴う新しい肺癌ワクチン療法及び遺伝子治療の開発 ⑤最も強力な集学的治療法(新しい化学療法剤・外科療法・放射線治療のみでなく、最新の肺がんワクチン治療を含めた)を確立する。⑥国立病院・療養所の呼吸器ネットワーク(全国54施設)を利用し、国立がんセンター研究所及び大学との共同研究により新しい治療の開発を行うことを目的とする。

(倫理面への配慮)

1) 新しい抗癌剤、分子標的治療薬、癌ワクチン、遺伝子治療にかんする研究等に対し、倫理委員会の承認を得、末梢血リンパ球、組織等、研究対象者に対する人権擁護上の配慮と理解(インフォームドコンセント)を行う文書を作製している。

2) 実験動物に対しても動物愛護上の配慮が十分なされている。

B.研究方法

(1) RCAS-1 抗原の発現と肺癌悪性度・進行度と T リンパ球アポトーシス誘導による免疫監視機構からのエスケープ:

九州大学生体防御医学研究所渡邊武教授と中島学博士らが発見した抗 RCAS-1 抗体(22-1-1)(Nature Medicine 1999)を用いて、肺癌患者手術症例 66 例の組織標本(33 例 adenocarcinoma, 24 例 squamous cell ca., 3 例 large cell ca., 4 例 adonosquamous ca., 2 例 small cell ca.)の免

疫組織染色を行った。(岡田全司・井内敬二・森隆)(Int.J.Cancer 2000 Nov. 20: 89(6), p.488-493)さらに、喫煙と肺癌における RCAS-1 発現の関係について解析した。喫煙に関しては、Brinkman index [BI, 1日のタバコの本数×喫煙年数]は平均 695(0~5,400の幅)であり患者を二群に分けた。低BI群(700(平均±SD=218±258))と高BI群(≥700(1,355±849))である。(岡田全司・井内敬二・森隆)

(2) キラーTの TRAIL pathway は肺腺癌を殺すが、扁平上皮肺癌や小細胞肺癌を殺さないこと、一方 FasL pathway は扁平上皮癌も殺した。小細胞肺癌に対するキラーT活性は TRAIL pathway も FasL pathway も有効ではなかった。東北大(加齢研)工藤助教授と20種のヒト肺がん cell line と我々が肺癌患者から確立した肺癌 cell line を用いて解析した。FasL 又は TRAIL 遺伝子をマウス 2PK3B 細胞クローンに導入したクローンを FasL 発現ヒトキラーTクローン、及び TRAIL 発現キラーTクローンとして用いた。(岡田全司・河原正明・井内敬二・森隆)

(3) 肺癌発症マウス(C-Ha-ras 遺伝子導入マウス)に IL-6 関連遺伝子(IL-6 遺伝子+IL-6 レセプター遺伝子+gp130 遺伝子)治療を行い、肺がん発症の予防効果を示す、画期的な系を確立した。実中研野村達次所長、大西博士、東京大医科研齊藤泉博士らとの共同研究で行った。タバコ煙に含まれる肺発癌物質であるウレタン投与により100%の確立で短期間8週間以内に肺腺癌が発症する、世界に先駆けて確立された c-Ha-ras transgenic マウスを用いた(ウレタンの標的細胞は肺胞上皮である)。アデノウィルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子を生体内投与(i.p)し、その2日後にウレタンを投与した群は、コントロー

ルのアデノウィルスベクター投与群 (Adex・sw) に比し、肺癌発症マウスの確立と肺癌の大きさの減少を認め、予防効果を示した。(岡田全司・井内敬二・森隆)

短期癌発症動物の開発と供給

研究目的:

肺癌に対する遺伝子治療などの新しい治療法の確立のためには、動物実験による前臨床研究が不可欠である。従来、このような実験的動物モデルとしては、ルイス肺癌などのマウス腫瘍移植系やヒト腫瘍細胞の免疫不全動物への気管内移植・肺内移植系が多く用いられてきた。しかし、これらはあくまでも移植操作を介する癌モデルであり、in situ の癌での実験モデルの確立が望まれていた。

いっぽう我々は、ヒトの非活性型 H-ras 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (rasH2 マウス) に特定の化合物を投与すると、極めて短期に 100%肺癌が発症することを明らかにしてきた。そこで、本マウスを用いれば、短期間で実験可能で生物統計学的评价が簡便な in situ の動物実験システムの構築が可能であると考えた。

本研究では、Ethylcarbamate (EC) または vinylcarbamate (VC) を rasH2 マウスに投与し、発症した肺腫瘍における導入遺伝子の変異状況を解析する。また、実験的肺癌遺伝子治療を分担する岡田全司班員へ rasH2 マウスを供給した。

(4) ヒト肺癌拒絶抗原 MAGE-3 を用いた新しい肺癌ワクチン療法モデルマウスの確立: Cancer Res 1997 に我々が報告した SCID-PBL/hu モデルを用いた。すなわち、肺癌患者 T リンパ球とヒト肺癌が生着した、担ヒト肺癌 SCID-PBL/hu に、上記の IL-6 関連遺伝子治療 (i・p) を行い、自己肺癌に対するヒトキラー T 細胞の分化誘導を明らかにした。さらに、宝酒造

バイオ研 竹迫一任副所長との共同研究で、種々の肺癌拒絶抗原 MAGE-3 や Her-2 等をこの系に用い、ペプチドに対する生体内ヒト・キラー T 細胞の誘導の系を世界に先駆けて確立した。MAGE-3 ペプチド + IL-6 関連遺伝子 (IL-6gene + IL-6 レセプター gene + gp130gene) の治療を行った。

さらに、アデノウィルスベクターに CEAgene を導入した (宝酒造との共同研究)。またハーバード大学医学部遺伝子学教授 Richard C. Mulligan 教授との共同研究で MAGE-1 遺伝子をアデノウィルスベクターに挿入した。これらを上記の SCID-PBL/hu モデルに用い、分化誘導をしよう画期的な系を確立した。(岡田全司・河原正明・井内敬二・森隆)

(5) 新しい肺がん拒絶抗原、およびそれらに対するモノクローナル抗体を用いた、本邦での肺がんの特異性の解析

約 10 種の新しいヒト肺がん拒絶抗原をコードする遺伝子クローニングがアメリカ合衆国 Corixa 研究所 Dr. Steven Gillis と Dr. Robert Henderson らにより最近なされた。①これらのなかから、肺がん拒絶抗原 (組織染色とウエスタンブロットで肺がんの特異的に発現し、正常肺に発現なし) に対する抗体を用い、共同研究で本邦における肺がんの特異性をこれらの抗体を用いて解析した。②種々の肺がん拒絶抗原を用いて、まず種々の組織型の肺がん患者の T リンパ球の in vitro での免疫応答を解析した。③さらに、国立療養所近畿中央病院の約 50 例の種々の肺がん組織から、肺がんの特異的な遺伝子クローニングを開始した。(岡田全司・河原正明・井内敬二・森隆)

(6) 政策医療国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した、肺がんワクチンの新しい治療法の開発

Phase I study は七條らにより精力的に

なされた。七條・伊東らが同定した複数のペプチド抗原による *in vitro* での CTL 誘導を行ったところ、患者によっては候補になり得るペプチドが見いだせないケースがあり、さらなる抗原ペプチドの同定が必要であることが示唆された。そこで、HLA-A24 や A2 以外も含めた HLA 拘束性抗原ペプチドの同定を行う事にした。また、昨年より有害事象の有無および特異的キラー T 細胞の生体内における誘導効果の有無を調べることを目的としたサイクロフィリン B (CypB) によるペプチドワクチン第 I 相臨床試験を HLA-A24 陽性の患者（肺癌 12 症例を含む）に対して久留米大学付属病院で開始した。以上の結果を踏まえて、患者の血液中の CTL 前駆細胞をあらかじめ調べてペプチドを選別する新たな臨床試験を開始した。

(7) [A] 政策医療呼吸器ネットワーク共同研究

「切除不能局所進行型小細胞肺癌に対する導入化学療法+胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法の臨床第 I 相試験」(河原正明)

「切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する導入化学療法+胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法の臨床第 I 相試験」を国立療養所の施設に参加を募り、多施設のグループで第 I 相試験を遂行するように計画した。この研究に付随したもう一つの目的は、研究遂行に Hospnet を通じて可能かを検討することである。対象は未治療の III 期非小細胞肺癌、測定可能病変を有し、70 歳以下、PS0-1 の症例である。導入化学療法（シスプラチン+MMC にビンデシン又はビノレルピンの 3 剤）と放射線療法の同時併用に引き続きドセタキセルによる追加化学療法を行うものである。目的はドセタキセルを増量し、その推奨用量の決定を目指すものである。予定症例数は 44 例、登

録期間は 1 年間、追跡期間は 1.5 年間である。

[B] 肺癌治療対策における国立病院・療養所の位置づけと呼吸器ネットワークの作製

国立病院・療養所のネットワークを利用して効率的に良質のデータを大量に収集して研究の成果を得ることを目的とし、これに活用できるコンピューターネットワークを構築し運用する計画である。本研究を遂行するに当たり、一国立療養所病院においてどのようなことができるか、また国立療養所の肺癌グループ全体でなにができるかを模索することを目的とした。

(8) 肺癌を対象とした分子標的治療の臨床評価法に関する研究

癌の増殖、浸潤、転移など、癌細胞に特異的な細胞特性を規定する分子を標的とした癌を治療しようとするのが分子標的治療である。分子細胞生物学の急速な進歩に伴い、癌に対する分子標的治療が数多く開発されている。従来の抗癌剤にも、トポイソメラーゼ阻害剤、チユブリン重合・脱重合阻害剤の分子標的の明らかなものが存在するが、通常これらの cytotoxic drug を除く、細胞シグナル伝達阻害剤、増殖因子に対する抗体、血管新生阻害剤、薬剤耐性克服剤、テロメラーゼ阻害剤など、non-cytotoxic drug を分子標的治療薬と呼ぶことが多い。

本研究では、肺癌患者を対象としこれらの分子標的治療薬の臨床評価法を開発することを目的とする。本年度は、AACR、ASCO、その他癌治療に関連する国際学会、国際シンポジウムを通じ、これらの薬剤の臨床研究の動向を分析するとともに、レセプターチロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤、血管新生阻害剤の第 I 相試験に参加しその至適投与量を決定する。

(9) ケモカインと肺繊維症に高頻度に合併する肺癌治療

目的と計画

肺線維症は肺胞壁の炎症とその治癒過程での繊維化が基本病態であり、肺線維症患者では肺癌の発生頻度が有意に高いことも知られている。プレオマイシン誘導性肺障害は肺線維症の実験モデルとして有用である。肺線維症における炎症、繊維化の過程においては種々のサイトカイン、炎症細胞が関与しており、白血球遊走因子としてのケモカインの役割も明らかにされつつある。現在までにサイトカインとしては TNF- α や TGF- β 、ケモカインとしては MIP-1 α 、RANTES などが肺線維症の病態形成に重要であることが明らかにされている。従ってこの肺線維症モデルでは MIP-1 α 、RANTES の受容体である CCR1 陽性炎症性細胞の動態が病態形成に深く関与していることが強く考えられる。本研究ではプレオマイシン投与による CCR1 陽性細胞の動態を明らかにし、CCR1 を介した肺線維症の抑制モデルを確立することを目的とする。

C. 研究結果

(1) RCAS-1 抗原の発現と肺癌悪性度・進行度と T リンパ球アポトーシス誘導による免疫監視機構からのエスケープ：九州大学生体防御医学研究所渡邊武教授と中島学博士らが発見した抗 RCAS-1 抗体 (22-1-1) (Nature Medicine 1999) を用いて、肺癌患者手術症例 66 例の組織標本 (33 例 adenocarcinoma, 24 例 squamous cell ca., 3 例 large cell ca., 4 例 adenosquamous ca., 2 例 small cell ca.) の免疫組織染色を行った。その結果、RCAS-1 は肺癌の 74.2% に発現した。その発現は、非小細胞肺癌において、T-factor, pathological stage の進行度に比例し発現が増強し、poorly differentiated adeno ca. では強く発現した。さらに RCAS-1 発現は TIL (tumor

infiltrating lymphocytes) の T 細胞の apoptosis と相関した。最も興味深いことに RCAS-1 が強く発現している肺癌患者は予後が悪いことが明らかとなった。(岡田全司・井内敬二・森隆) (Int.J.Cancer2000 Nov. 20: 89 (6), p.488-493) RCAS-1 ペプチドによる肺癌ワクチンや RCAS1 抗体をヒト型化して肺癌患者に投与する治療法を考えている。

さらに、喫煙と肺癌における RCAS-1 発現の関係について解析した。喫煙に関しては、Brinkman index [B I, 1日のタバコの本数×喫煙年数] は平均 695 (0 ~ 5,400 の幅) であり患者を二群に分けた。低 B I 群 (<700 (平均± SD=218 ± 258) と高 B I 群 (≥ 700 (1,355 ± 849) である。高 B I 群では、低 B I 群に比し、RCAS-1 発現が有意に増強した。(p=0.0138)。この差は、高度喫煙者には扁平上皮癌が多く (扁平上皮癌：肺腺癌 = 19:10)、一方低喫煙者 (低 B I 群) では扁平上皮癌が少ない (扁平上皮癌：肺腺癌 = 5:23) ことによるかもしれない。というのは、扁平上皮肺癌では、I 期より RCAS-1 発現がみられることが多い。いずれにせよ、高度喫煙者の肺癌は RCAS-1 発現が高い。(岡田全司・井内敬二・森隆)

(2) キラー T の TRAIL pathway は肺腺癌を殺すが、扁平上皮肺癌や小細胞肺癌を殺さないこと、一方 FasL pathway は扁平上皮癌も殺した。小細胞肺癌に対するキラー T 活性は TRAIL pathway も FasL pathway も有効ではなかった。東北大 (加齢研) 工藤助教授と 20 種のヒト肺がん cell line と我々が肺癌患者から確立した肺癌 cell line を用いて解析した。FasL 又は TRAIL 遺伝子をマウス 2PK3B 細胞クローンに導入したクローンを FasL 発現ヒトキラー T クローン、及び TRAIL 発現キラー T クローンとして用いた。その結果前記の如

く、肺癌組織型とキラー T 活性発現 pathway の画期的な相関を発見した。(岡田全司・河原正明・井内敬二・森隆)

(3) 肺癌発症マウス (C-Ha-ras 遺伝子導入マウス) に IL-6 関連遺伝子 (IL-6 遺伝子+ IL-6 レセプター遺伝子+gp130 遺伝子) 治療を行い、肺がん発症の予防効果を示す、画期的な系を確立した。実中研野村達次所長、大西博士、東京大医科研齊藤泉博士らとの共同研究で行った。タバコ煙に含まれる肺発癌物質であるウレタン投与により 100% の確立で短期間 8 週間以内に肺腺癌が発症する、世界に先駆けて確立された c-Ha-ras transgenic マウスを用いた (ウレタンの標的細胞は肺胞上皮である)。アデノウィルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子を生体内投与 (i・p) し、その 2 日後にウレタンを投与した群は、コントロールのアデノウィルスベクター投与群 (Adex・sw) に比し、肺癌発症マウスの確立と肺癌の大きさの減少を認め、予防効果を示した。肺癌発症モデル動物を用いた世界に先駆けての予防効果を明らかにし、肺癌発症マウスを用いた新しい画期的な予防・治療開発モデルを開発した。この IL-6 関連遺伝子予防投与 c-Ha-ras transgenic マウスの脾臓 T 細胞ではキラー T 細胞の分化に重要な IL-2 の産生や γ -IFN の産生が増強した。(岡田全司・井内敬二・森隆)

短期癌発症動物の開発と供給

研究目的：肺癌に対する遺伝子治療などの新しい治療法の確立のためには、動物実験による前臨床研究が不可欠である。従来、このような実験的動物モデルとしては、ライス肺癌などのマウス腫瘍移植系やヒト腫瘍細胞の免疫不全動物への気管内移植・肺内移植系が多く用いられてきた。しかし、これらはいくまでも移植操作を介する癌モデルであり、in situ の癌での実験モデルの

確立が望まれていた。

いっぽう我々は、ヒトの非活性型 H-ras 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (rasH2 マウス) に特定の化合物を投与すると、極めて短期に 100%肺癌が発症することを明らかにしてきた。そこで、本マウスを用いれば、短期間で実験可能で生物統計学的な評価が簡便な in situ の動物実験システムの構築が可能であると考えた。

本研究では、Ethylcarbamate (EC) または vinylcarbamate (VC) を rasH2 マウスに投与し、発症した肺腫瘍における導入遺伝子の変異状況を解析する。また、実験的肺癌遺伝子治療を分担する岡田全司班員へ rasH2 マウスを供給する。

研究成果：

EC (1000mg/kg) および VC (60mg/kg) のそれぞれ腹腔内単回投与によって、rasH2 マウスはオス・メスとも 8 週以内に multiple な肺腫瘍

(adenoma/adenocarcinoma) を発症した。肉眼的に採取可能な腫瘍結節を検体として、PCR-SSCP 法およびダイレクトシーケンシング法によって、導入遺伝子ヒト H-ras の変異を検討しところ、EC 誘発肺腫瘍において 15/17 (88.2%)、VC 誘発腫瘍において 11/11 (100%) の変異が認められた。変異部位はいずれもコドン 61 (CTG 変異) であった。本マウスの EC および VC 化学誘発腫瘍の実験系は、導入遺伝子ヒト H-ras の変異が関与する極めて短期かつ 100%発症する実験系であり、実験的癌治療モデルに応用可能であると考えられた。(野村達次)

(4) ヒト肺癌拒絶抗原 MAGE-3 を用いた新しい肺癌ワクチン療法モデルマウスの確立：Cancer Res 1997 に我々が報告した SCID-PBL/hu モデルを用いた。すなわち、肺癌患者 T リンパ球とヒト肺癌が生着し

た、担ヒト肺癌 SCID-PBL/hu に、上記の IL-6 関連遺伝子治療 (i・p) を行い、自己肺癌に対するヒトキラー T 細胞の分化誘導を明らかにした。扁平上皮肺癌及び小細胞肺癌に対するヒト・キラー T 細胞の誘導が、固形肺癌のみでなく、胸水中の癌細胞からも容易に誘導しえたことより、新しい肺癌治療を開発するモデルとして有用であることが示された。

さらに、宝酒造バイオ研 竹迫一任副所長との共同研究で、種々の肺癌拒絶抗原 MAGE-3 や Her-2 等をこの系に用い、ペプチドに対する生体内ヒト・キラー T 細胞の誘導の系を世界に先駆けて確立した。MAGE-3 ペプチド + IL-6 関連遺伝子 (IL-6gene + IL-6 レセプター gene + gp130gene) の治療により MAGE-3 特異的で HLA-A24 拘束性のヒト・キラー T 細胞を生体内で誘導することに成功した。

さらに、アデノウイルスベクターに CEAgene を導入した (宝酒造との共同研究)。またハーバード大学医学部遺伝子学教授 Richard C. Mulligan 教授との共同研究で MAGE-1 遺伝子をアデノウイルスベクターに挿入した。これらを上記の SCID-PBL/hu モデルに用いた。その結果 CEAgene 治療により肺腺癌に発現している CEA に特異的で、しかも HLA-A24 拘束性の典型的なヒト・キラー T 細胞の分化誘導をうる画期的な系を確立した。この SCID-PBL/hu の系は新しいヒトの肺癌ワクチンの開発や、新しい遺伝子治療の開発に重要な武器を提供することが示された。(岡田全司・河原正明・井内啓二・森隆)

(5) 新しい肺癌拒絶抗原、およびそれらに対するモノクローナル抗体を用いた、本邦での肺癌の特異性の解析約 10 種の新しいヒト肺癌拒絶抗原をコードする遺伝子クローニングがアメリカ合衆国 Corixa 研究所 Dr. Steven Gillis と Dr. Robert

Henderson らにより最近なされた。

①これらのなかから、肺癌拒絶抗原 (組織染色とウエスタンブロットで肺癌に特異的に発現し、正常肺に発現なし) に対する抗体と共同研究で本邦における肺癌の特異性をこれらの抗体を用いて解析しつつある。免疫組織染色で国立療養所近畿中央病院の患者肺癌が強く染色された。癌細胞の細胞質も強く染色された。②種々の肺癌拒絶抗原を用いて、まず種々の組織型の肺癌患者の T リンパ球の *in vitro* での免疫応答を解析中である。③さらに、国立療養所近畿中央病院の約 50 例の種々の肺癌組織から、肺癌に特異的な遺伝子のクローニングを開始した。これらの肺癌拒絶抗原ペプチドを用いた新しい肺癌ワクチンの開発や、これらに対するヒト型化モノクローナル抗体を用いた肺癌治療を目指している。(岡田全司・河原正明・井内啓二・森隆)

(6) 政策医療国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した、肺癌ワクチンの新しい治療法の開発

Phase I study は七條らにより精力的になされた。ワクチン療法は、その効果が MHC 拘束性の T 細胞に依存するため、患者の MHC タイプ及び腫瘍における抗原の発現によって対象が制約される。そのため、抗原ペプチドはオーダーメイドで選別する必要がある。七條・伊東らが同定した複数のペプチド抗原による *in vitro* での CTL 誘導を行ったところ、患者によっては候補になり得るペプチドが見いだせないケースがあり、さらなる抗原ペプチドの同定が必要であることが示唆された。そこで、HLA-A24 や A2 以外も含めた HLA 拘束性抗原ペプチドの同定を行う事にした。また、昨年より有害事象の有無および特異的キラー T 細胞の生体内における誘導効果の有無を調べることを目的としたサイクロンフ

イリン B (CypB) によるペプチドワクチン第 I 相臨床試験を HLA-A24 陽性の患者（肺癌 12 症例を含む）に対して久留米大学付属病院で開始した。以上の結果を踏まえて、患者の血液中の CTL 前駆細胞をあらかじめ調べてペプチドを選別する新たな臨床試験を開始する。

研究成果

これまでに、食道癌、肺癌、および大腸癌患者腫瘍浸潤 T リンパ球 (Tumor Infiltrating Lymphocyte : TIL) から樹立した CTL を用いて、多数の癌拒絶抗原遺伝子をクローニングした。そのほとんどは、肺癌細胞株に発現が確認されている。これらの遺伝子産物がコードする抗原ペプチドのうちのいくつかを用いて、ペプチドワクチン第 I 相臨床試験を開始した。これまでの結果では、有害事象は注射局所の炎症反応以外は認められなかった。一方、個々の患者の癌に対する特異的キラー T 細胞活性は、ほぼ全例 (90 %) において増強された。しかしながら、ペプチド単独投与では、予想されたように臨床効果、すなわち高度進行癌の著明な縮小は得られなかった。さらに、複数の抗原ペプチドによる患者末梢血リンパ球を刺激する事により CTL 誘導能の検索が可能であることから、前もって抗原の選別を行うオーダーメイドワクチンの可能性が示唆された。(七條茂樹)

(7) [A] 政策医療呼吸器ネットワーク共同研究

「切除不能局所進行型小細胞肺癌に対する導入化学療法+胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法の臨床第 I 相試験」(河原正明)

[別添資料 (1) を参照]

本臨床試験は以下の参加施設の共同研究である (分担研究者はアンダーライン)

* 参加施設

国立函館病院

国立療養所道北病院

国立療養所西群馬病院

国立療養所東京病院

国立国際医療センター

国立療養所富士病院

国立三重中央病院

国立八日市病院

国立療養所敦賀病院

国立療養所近畿中央病院

国立奈良病院

国立療養所和歌山病院

国立療養所山陽病院

国立高知病院

国立療養所愛媛病院

国立療養所福岡東病院

国立療養所南福岡病院

国立療養所再春荘病院

* 施設代表者(上段)

研究責任者(下段)

中林 武仁

中林 武仁

清水 哲雄

藤田 結花

遠藤 敬一

斎藤 龍生

毛利 昌史

田村 厚久

工藤 宏一郎

工藤 宏一郎

並河 尚二

石原 重樹

板井 隆

大本 恭裕

日野 良俊

上田 幹雄

東 博司

東 博司

森 隆

河原 正明

中田 雅支

中田 雅支

西村 治

駿田 直俊

中田 太志

前田 忠士

杉 和郎

三木 久嗣

大串 文隆

阿久津 弘

阿部 聖裕

西村 一孝

中野 昌弘

相澤 久道

西間 三馨

木廣 昭

直江 弘昭

直江 弘昭

国立療養所沖縄病院 源河 圭一郎
源河 圭一郎

「切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する導入化学療法＋胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法の臨床第Ⅰ相試験」を国立療養所の施設に参加を募り、多施設のグループで第Ⅰ相試験を遂行するように計画した。この研究に付随したもう一つの目的は、研究遂行に Hospnet を通じて可能かを検討することである。対象は未治療のⅢ期非小細胞肺癌、測定可能病変を有し、70歳以下、PS0-1 の症例である。導入化学療法（シスプラチン＋MMC にビンデシン又はビノレルビンの3剤）と放射線治療の同時併用に引き続きドセタキセルによる追加化学療法を行うものである。目的はドセタキセルを増量し、その推奨用量の決定を目指すものである。予定症例数は44例、登録期間は1年間、追跡期間は1.5年間である。

平成12年11月に国立病院・療養所学会開催地である東京でプロトコル説明会を開いた。この時には10施設が参加した。この会合にてプロトコルを固定した。その後、近畿中央病院ではすでに倫理委員会の承認を得て研究を開始している。同時に参加施設を募集している。現在までに19施設から参加の承諾を得た。他施設との連絡のため、Hospnet 用に導入療法登録適格性確認票、導入療法登録確認通知票、追加化学療法登録票、追加化学療法確認通知票、有害事象報告書を作成中した。現在は導入療法の段階である。（河原正明）

政策医療呼吸器ネットワーク共同研究「切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する導入化学療法＋胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法の臨床第Ⅰ相試験」がすでにスタートした国立療養所福岡東病院においてこのプロトコルに該当する症例が

何例位存在するかを調査した。平成7年1月より平成11年12月まで当院に入院し、組織診断が得られた非小細胞肺癌患者（気管支鏡・経皮肺生検、開胸肺生検）を対象に外科治療の適応をカルテより検索した。

平成7年1月より平成11年12月までの生検によって非小細胞肺癌の診断が得られた症例は368例であった。このうち、開胸手術を行った症例は252例、うち切除例は224例、非切除例は224例、試験開胸のみの例は28例であった。また、手術を行わなかった例は116例であった。したがって、試験開胸の28例と非手術例116例を併せた、114例が今回のプロトコルに該当すると考えられる。このうちでⅢA＋ⅢB 症例75例より71歳以上とPS2以上を除外すると5年間で52例であった。したがって、1年間では平均約10例の症例が該当すると考えられる。（中野昌弘、相澤久道）国立療養所道北病院、国立療養所東京病院においても、このプロジェクトがスタートした。（清水哲雄・毛利昌史）

〔B〕肺がん治療対策における国立病院・療養所の位置づけと呼吸器ネットワークの作製

国立病院・療養所のネットワークを利用して効率的に良質のデータを大量に収集して研究の成果を得ることを目的とし、これに活用できるコンピューターネットワークを構築し運用する計画である。本研究を遂行するに当たり、一国立療養所病院においてどのようなことができるか、また国立療養所の肺癌グループ全体でなにができるかを模索することを目的とした。

研究成果①

1) 国立療養所晴嵐荘病院の肺癌切除症例

に対して臨床的検討を加えた。

2) 国立療養所肺癌研究会の症例に対して臨床的検討を加えた。

これらの結果から、肺癌治療対策における国立病院・療養所の位置づけを考察する。

1) 1975年から1999年の間に晴嵐荘病院では1237例の原発性肺癌の切除を行った。その組織型別の内訳は腺癌634例、扁平上皮癌444例、大細胞癌63例、小細胞癌62例、その他34例であった。これらの症例の術後5年生存率は腺癌46.6%、扁平上皮癌40.4%、大細胞癌31%、小細胞癌31.3%であった。またこれら1237例の内70才以上の高齢者は401例であった。これら高齢者の5年生存率は34.1%と69才以下の症例より低かった。しかし高齢者であっても、症例を術後病理病期1期の症例に限れば5年生存率は54.4%と良好であった。

(柳内登)

2) 国立療養所肺癌研究会は昭和47年(1972)に発足して以来、全国国立療養所のうち肺癌診療実施施設33施設から原発性肺癌の症例を登録し、集積を行っている。今回は1974-1994年の症例35777例について検討を加えた。症例全体の切除率は39.5%であった。これらの症例の術後5年生存率は1974-81年の症例では30.2%、1982-86年では37%、1987-90年では47.1%であった。これらの結果から晴嵐荘病院の肺癌外科治療成績および国立療養所肺癌研究会参加施設の肺癌外科治療成績は良好であると考えられた。以上より国立病院・療養所は多数の肺癌症例を経験しており、国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した肺癌に対する新しい治療法の開発の研究を遂行するに当たり、必要欠くことのできない施設群であると考えられた。(柳内登)

研究成果②

国立病院・療養所のなかで政策医療として呼吸器を付与されている施設および呼吸器診療に積極的に取り組んでいる施設のネットワークが呼吸器の準ナショナルセンターである近畿中央病院を核にして構築された。そしてすでに運用が開始され、種々の情報の伝達・交換に用いられている。

1. この機能を本研究にも活用して効率的に本研究を進めている。

2. さらにこのネットワークを利用して多くの他の多施設共同研究との連携を計ることが容易にできる。結果として本研究の内容・結果の他の研究成果との整合性・重複性を検討し、本研究の方向性を調整し、本研究の価値を高めてゆくことができる。

(川城丈夫)

研究成果③

ネットワーク各施設での肺癌診療の実態を調査し、将来に向けた診療体制の構築の資料とするためにこの調査を行った。調査は東北6県の呼吸器疾患専門病院である国立病院・療養所8ヶ所を対象とした。東北地区の専門病院全体で平成11年度に取り扱った肺癌患者数は41名で、うち13名(31.7%)が手術の対象となっている。東北地区は大学、県立病院が肺癌治療では中心的な役割を果たしている。肺癌の治験などに際しては県立病院の協力が必要と考えて働きかけている。さらに、今後東北ブロックでの呼吸器ネットワークを通じて肺がんの症例数を増やし臨床研究を行う。(力丸 暁) 又、中部ブロックでの呼吸器ネットワークを通じて同様の臨床研究を行いつつある。(加古 健)

(8) 肺がんを対象とした分子標的治療の臨床評価法に関する研究(西條長宏)

癌の増殖、浸潤、転移など、癌細胞に特異的な細胞特性を規定する分子を標的とし

た癌を治療しようとするのが分子標的治療である。分子細胞生物学の急速な進歩に伴い、癌に対する分子標的治療が数多く開発されている。従来の抗癌剤にも、トポイソメラーゼ阻害剤、チュプリン重合・脱重合阻害剤の分子標的の明らかなものが存在するが、通常これらの cytotoxic drug を除く、細胞シグナル伝達阻害剤、増殖因子に対する抗体、血管新生阻害剤、薬剤耐性克服剤、テロメラーゼ阻害剤など、non- cytotoxic drug を分子標的治療薬と呼ぶことが多い。

本研究では、肺がん患者を対象としこれらの分子標的治療薬の臨床評価法を開発することを目的とする。本年度は、AACR、ASCO、その他癌治療に関連する国際学会、国際シンポジウムを通じ、これらの薬剤の臨床研究の動向を分析するとともに、レセプターチロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤、血管新生阻害剤の第1相試験に参加しその至適投与量を決定する。

研究成果

Cytotoxic drug の第1相試験はMTDの測定及びデータの集積第2相試験への至適投与量の決定などを目的とする。分子標的治療の第1相試験で、これらに加え標的に対し至適効果をもたらす投与量を決定する必要がある。マリマスタット (Optimal effective doze : OED) RTK 阻害剤、血管新生阻害剤では MTD を決定することが可能であった。すなわち投与量の増加に伴い毒性が増加した。しかし分子標的治療薬の毒性は cytotoxic drug のそれとは全く異なっていた。一方、OED の決定は方法論の確立がなされていないため、大半の薬剤では不十分なデータしか得られていない。今後定量的評価法の確立が必須と思われた。第2相試験の必要性については議論が多い RTK 阻害剤の場合、第1相試験で抗腫瘍効果が認められたため cytotoxic drug と同

じ第2相試験が行われている。抗腫瘍効果を認めない場合 cytotoxic drug との併用第I/II相試験、第3相試験へ直接すすむ戦略も考えられている。(西條長宏)

(9) ケモカインと肺繊維症に高頻度に合併する肺がん治療目的と計画 肺線維症は肺胞壁の炎症とその治癒過程での繊維化が基本病態であり、肺線維症患者では肺癌の発生頻度が有意に高いことも知られている。プレオマイシン誘導性肺障害は肺線維症の実験モデルとして有用である。肺線維症における炎症、繊維化の過程においては種々のサイトカイン、炎症細胞が関与しており、白血球遊走因子としてのケモカインの役割も明らかにされつつある。現在までにサイトカインとしては TNF- α や TGF- β 、ケモカインとしては MIP-1 α 、RANTES などが肺線維症の病態形成に重要であることが明らかにされている。従ってこの肺線維症モデルでは MIP-1 α 、RANTES の受容体である CCR1 陽性炎症性細胞の動態が病態形成に深く関与していることが強く考えられる。本研究ではプレオマイシン投与による CCR1 陽性細胞の動態を明らかにし、CCR1 を介した肺線維症の抑制モデルを確立することを目的とする。

研究成果

MIP-1 α 、RANTES などのケモカインはプレオマイシン投与後7日目にピークとなり、ケモカイン受容体 CCR1、CCR2、CCR5 発現もそれに伴い増加した。さらに免疫染色により CCR1 陽性細胞が炎症局所に集積していることも明らかとなった。GST 融合蛋白の免疫により作成されたポリクローナル抗 CCR1 抗体は CCR2、CCR7、CXCR4 トランスフェクタントには反応せず、試験管内細胞遊走試験において、MIP-1 α による細胞遊走を抑制したことから特異的中和抗体であることが確認された。この抗

CCR1 抗体をブレオマイシン投与 1 時間前、さらに投与後 3 日および 6 日目に投与したところ、炎症性細胞浸潤と肺コラーゲン量は著明に減少し、顕著な生存率の改善を認めた。以上の結果から肺線維症における CCR1 の中心的な役割が明らかとなり、CCR 1 を分子標的とした治療応用の可能性が示された。この治療法を用いることにより、肺線維症に伴う肺がん発症の抑制治療を目指す。(松島綱治)

D. 考察

(1) 抗 RCAS-1 抗体を用い、ヒト肺癌の悪性度・進行度と肺癌細胞上の RCAS-1 発現と相関があり、予後診断法となることを明らかにした。平成 13 年度はこれを用い、極めて早期の肺癌悪性度診断法を確立するとともに、肺癌治療を目指す(岡田、森)。

(2) 国立病院・療養所呼吸器ネットワークの作製とこれを利用した、「切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する導入化学療法+胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法」の臨床第 I 相試験を開始した。さらに参加施設を増やし、多数の症例で解析する。

(3) 肺癌患者 T リンパ球とヒト肺癌が生着した SCID-PBL/hu ヒト癌治療モデルマウスを用い、MAGE-3 ペプチド生体内投与で MAGE-3 特異的なヒトキラー T を誘導しうる画期的な系を確立した。さらに、アデノウィルスベクターに CEA-gene を導入し、注射することにより肺腺癌遺伝子治療の系を確立した。さらに、これに MAGE-1 gene を投与してより強力な遺伝子治療の系を確立する。

(4) 肺がんワクチンの Phase I study は七條・伊東らによりなされ、がんの特異的なキラー活性は 90 % の症例で増強された。今後は複数のペプチドより、患者本人の末梢血 T リンパ球が強く反応するペプチド

を選び肺癌ワクチンに用いる第 I 相臨床試験を行う(七條、森)。

(5) 新しい肺癌拒絶抗原(Corixa 研究所 S.Gillis 博士がクローニングした種々の抗原)、およびそれらに対するモノクローナル抗体を用い、本邦の肺がんの特異性を解析し、肺がん特異的な抗原、及び DNA を明らかにした。この研究は極めて発展性があることより、約 5 種の肺癌特異的な抗原の中から、最も強く CD8+T 細胞と反応する抗原を選択し、phase I study を目指す。

(6) 肺癌発症マウス(c-Ha-ras 遺伝子導入マウス)に IL-6 関連遺伝子治療を行い、肺がん発症の予防効果を示す画期的な発見をした。さらに、治療効果を解明するとともに、他のサイトカイン遺伝子治療も組み合わせ、最も強力な治療法を開発する。一方、soluble TRAIL を注射して、肺腺癌の治療モデルを開発する。

(7) 肺がんを対象とした分子標的治療の臨床評価法に関する研究が西條 Dr を中心に進展している。ひきつづき、種々の抗悪性腫瘍薬を用いた肺がん化学療法第 I/II 相試験を行い、国立病院・療養所のネットワークを活用した比較試験を展開する基礎データを得る。

E. 結論

(1) 抗 RCAS-1 抗体を用い、ヒト肺癌の悪性度・進行度と肺癌細胞上の RCAS-1 発現と相関があり、予後診断法となることを明らかにした。

(2) 肺癌患者 T リンパ球とヒト肺癌が生着した SCID-PBL/hu ヒト癌治療モデルマウスを用いた。MAGE-3 ペプチドで MAGE-3 特異的なヒトキラー T を誘導しうる画期的な系を確立した。さらに、アデノウィルスベクターに CEA-gene を導入し、これを注射することにより腺癌特異的なキラー T を誘導する肺腺癌遺伝子治療の

系を確立した。

(3) 新しい肺癌拒絶抗原 (Corixa 研究所 S.Gillis 博士がクローニングした種々の抗原)、およびそれらに対するモノクローナル抗体を用い、本邦の肺癌の特異性を解析した。その結果、肺癌特異的な抗原、及び DNA を明らかにした。

(4) 肺癌発症マウス (c-Ha-ras 遺伝子導入マウス) に IL-6 関連遺伝子治療 (IL-6 gene + IL-6 レセプター gene + gp130 gene) を行い、肺癌の治療効果・予防効果を解析した。その結果肺癌発症の予防効果を示す画期的な発見をした。

(5) 肺癌ワクチンの Phase I study は七條・伊東らによりなされ、がんの特異的なヒトキラー T の frequency の増加を明らかにした。

(6) 政策医療の国立病院・療養所呼吸器ネットワークの作製とこれを利用した、「切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する導入化学療法 (MVP 又は Mnap) + 胸部放射線療法同時併用後の追加化学療法 (ドセタキセル)」の臨床第 I 相試験を開始した。

(7) 肺癌を対象とした分子標的治療の臨床評価法に関する研究が西條 Dr を中心に進展している。

(8) キラー T の TRAIL pathway は肺腺癌を殺すが、扁平上皮肺癌や小細胞肺癌を殺さないこと、一方 FasL pathway は扁平上皮癌も殺した。小細胞肺癌に対するキラー T 活性は TRAIL pathway も FasL pathway も有効ではなかった。すなわち、肺癌組織型とキラー T 活性発現 pathway の画期的な相関を発見した。

(9) 肺癌合併率が非常に高い肺線維症において、ケモカインレセプター CCR1 抗体により肺線維症の進展が抑制された。このことよりこの抗体を用いた肺線維症合併肺癌の治療予防が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwasaki T., Nakasima M., Watanabe T., Yamamoto S., Inoue Y., Yamanaka H., Matsumura A., Iuchi K., Mori T., Okada M.: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated B antigen RCAS1. *Int. J. Cancer.* 2000, 89: 488-493
2. Inoue M., Miyoshi S., Yasumitsu T., Mori T., Iuchi K., Maeda H., Matsuda H. : Surgical results for small cell lung cancer based on the New TNM staging system. *Ann. Thorac. Surg.* 2000, 7: 1615-1619
3. Iwasaki T., Iuchi K., Matsumura A., Sueki H., Yamamoto S., Mori T. : Intrapulmonary mature teratoma. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000, 48: 468-472
4. Takemoto Y., Kawahara M., Yamamoto S., Iuchi K., Mori T., Ueda E., Tsuchiyama Y., Furuse K. : Synchronous primary adenocarcinoma of the lung and leiomyosarcoma of the small intestine. *Intern. Med.* 2000, 39: 655-658
5. Takemoto Y., Kawahara M., Ogawara M., Furuse K., Yamamoto S., Ueno K., Hosoe S., Atagi S., Kawaguchi T., Tsuchiyama T., Naka N., Okishio K., Miki M and Mori T. : Ultrasound-guided flexible bronchoscopy for the diagnosis of tumor invasion to the bronchial wall and mediastinum. *J. Bronchology* 2000, 7: 127-132
6. Teruo Iwasaki, Akihito Matsumura, Satoru Yamamoto, Hirofumi Sueki, Takashi Mori, and Keiji Iuchi : Unsuspected Lung Cancer Accompanied by Catamenial Pneumothorax. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2000,

2. 学会発表

1. 中山富雄, 鈴木隆一郎, 松田実, 土井修, 古瀬清行, 森隆, 福岡正博, 安光勉, 桑原修, 瀧俊彦, 中原数也, 遠藤勝三, 蝶良英郎 : 肺がん患者の長期予後の検討ーライフスタイルの及ぼす影響ー. (財)大阪から肺がんをなくす会 第71回日本肺癌学会関西支部会 2000年01月22日
2. 馬上明子, 森隆, 坂谷光則, 原英記 : アンケートにみる在宅酸素病診連携のハードル. 第8回国立在宅ケア研究会 2000年02月03日
3. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 四元正一, 細江重人, 安光恵一, 坂谷光則, 山中秀樹, 松村晃秀, 井内敬二, 森隆, 榎垣伸彦, 八木田秀雄, 奥村康 : 多剤耐性結核・難治性結核患者におけるキラーT細胞機能の解析. 第40回日本呼吸器学会総会 2000年03月22日-24日
4. 原英記, 坂谷光則, 審良正則, 山本暁, 井内敬二, 森隆 : 多剤耐性結核患者の経過と予後因子に関する検討. 第40回日本呼吸器学会総会 2000年03月22日-24日
5. 井上義一, 片山友子, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆, 岡田全司 : γ -IFN産生能及びキラーT細胞リンパ球機能による新しい結核診断法. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
6. 片山友子, 井上義一, 細江重人, 坂谷光則, 森隆, 岡田全司 : 結核に対する新しいDNAワクチン、リコンビナントBCGワクチン開発の試み. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
7. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆 : 多剤耐性結核、難治性結核のキラーT細胞免疫能、ヘルパーT細胞免疫能の解析. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
8. 武本優次, 安教哲, 河原正明, 小河原光正, 岡田全司, 坂谷光則, 細江重人, 山本暁, 森隆, 岡田達也 : 若年発生のAFP産生肺癌の1例. 第161回日本内科学会近畿地方会 2000年06月10日
9. 大倉英司, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 松田宙, 白橋幸洋, 森隆, 山本暁 : Pseudosarcomatous thymoma の1切除例. 第72回日本肺癌学会関西支部会 2000年07月15日
10. 松村晃秀, 井内敬二, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 大倉英司, 松田宙, 森隆 : 当院における高齢者(80歳以上)肺癌切除例の検討. 第72回日本肺癌学会関西支部会 2000年07月15日
11. 松田宙, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 大倉英司, 森隆 : 腸結核術後に腸重積を呈した1例. 第85回日本結核病学会・第55回呼吸器病学会近畿地方会 2000年07月01日
12. 沖塩協一, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆 : HOSPnet上に構築したクライアント・サーバー型CVS(Concurrent Version System)ー政策医療呼吸器ネットワーク標準説明文書プロジェクト. 国立病院療養所総合医学会 2000年11月09日10日
13. 桂浩, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 田中壽一, 森隆, 河原正明, 山本暁 : 当院における肺癌再切除例の治療成績の検討. 第41回日本肺癌学会総会 2000年11月01日02日
14. 坂田修治, 川島修, 伊部崇史, 小松彦太郎, 森隆, 深井志摩夫, 大谷嘉己, 上吉原光宏, 菅野雅之, 森下靖雄 : 小細

- 胞肺癌 に対する外科療法. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
15. 川口知哉, 河原正明, 森隆, 源河圭一郎, 前田元, 深井志摩夫, 藤田結花, 橋詰寿律, 大坂喜彦, 村上勝, 森孝志, 小松彦太郎 : 集学的治療により長期生存の得られた III 期非小細胞進行肺癌症例の第二癌発生に関する検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
16. 澤端章好, 松村晃秀, 大坂喜彦, 牧原重喜, 平松義規, 川島修, 久保田伊知郎, 渡辺健寛, 永瀬厚, 前田元, 深井志摩夫, 森隆 : E1D0 切除肺癌の予後の検討—細胞診陽性は予後因子となりうるか? 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
17. 松村晃秀, 井内敬二, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 大倉英司, 森隆 : pN2 肺癌の術後成績の検討—cN 因子の関与について. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
18. 多田敦彦, 川井治之, 河原伸, 小松彦太郎, 深井志摩夫, 森隆 : 肺癌脳転移の統計的検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
19. 林孝二, 田村厚久, 大坂喜彦, 藤田結花, 根本悦夫, 橋詰寿律, 前田元, 本廣昭, 久保田伊知郎, 多田敦彦, 源河圭一郎, 深井志摩夫, 小松彦太郎, 森隆 : 活動性肺結核合併肺癌手術時期の検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
20. 後藤正志, 井内敬二, 白橋幸洋, 大倉英司, 田中壽一, 桂浩, 末岐博文, 松村晃秀, 森隆, 山本暁 : 膿胸壁穿破をきたした慢性出血性膿胸 4 例の検討. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会 2000 年 12 月 02 日
21. 白橋幸洋, 井内敬二, 後藤正志, 大倉英司, 田中壽一, 桂浩, 末岐博文, 松村晃秀, 森隆, 山本暁 : 喀痰より診断した巨大肺クリプトコッカス症の 1 例. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会 2000 年 12 月 02 日
22. 桂浩, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 田中壽一, 大倉英司, 白橋幸洋, 後藤正志, 森隆 : 低ガンマグロブリン血症を合併した胸腺腫の 1 例. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会
23. K.Noda, Y.Nishiwaki, M.Kawahara, S.Negoro, T.Sugiura, A.Yokoyama, M.Fukuoka, T.Mori, K.Watanabe, T.Tamura, N.Saijo, K.Yoshimura : Randomized Phase III Study of Irinotecan (CPT-11) and Cisplatin Versus Etoposide and Cisplatin in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer. Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9511) 2000 年 12 月 02 日
24. 桂浩, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 田中壽一, 大倉英司, 白橋幸洋, 後藤正志, 森隆 : 低ガンマグロブリン血症を合併した胸腺腫の 1 例. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会 2000 年 12 月 02 日
25. 本廣昭, 上田仁, 小松彦太郎, 柳内登, 森隆 : 術後 100 日以内に死亡した肺癌症例の検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
26. 小松彦太郎, 森隆, 深井志摩夫 : 腫瘍径 1 cm 以下の末梢肺癌切除例の検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
27. 後藤正志, 井内敬二, 白橋幸洋, 大倉英司, 田中壽一, 桂浩, 末岐博文, 松村晃秀, 山本暁, 森隆 : 再発巣で悪性の組織像を呈した孤立性線維性腫瘍(以下、SFT) の 1 例. 第 168 回近畿外科学会 2000 年 11 月 04 日

28. 井上義一, 清水哲雄, 松本博之, 佐藤正男, 齋藤泰晴, 赤川志のぶ, 田野正男, 伊藤正巳, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆, 竹山博泰, 谷口清英, 西村一孝, 宮崎正之, 島津和康 : 肺リンパ管平滑筋腫症をめぐる国立病院、療養所共同臨床研究(アンケート中間報告; ネットワーク利用の問題点も含めて) 国立病院療養所総合医学会 2000年11月09日10日
29. 岡田全司, 田中高生, 濱口由香子, 喜多洋子, 大城洋子, 白谷純子, 坂佳志子, 井上義一, 坂谷光則, 森隆 : 結核患者におけるキラーTリンパ球機能の研究と新しい結核ワクチンの開発の試み. 国立病院療養所総合医学会 2000年11月09日10日
30. 坂谷光則, 岡田全司, 岡本時重, 竹田宗孝, 森隆 : 呼吸器ネットワークの現状と将来—高度専門医療施設として— 第55回国立病院療養所総合医学会 2000.1.9-10
31. 沖塩協一, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆 : HOSPnet上に構築したクライアント・サーバー型 CVS (Concurrent Version System) -政策医療呼吸器ネットワーク標準説明文書プロジェクト. 第55回国立病院療養所総合医学会 2000.1.9-10
32. 田中高生, 井上義一, 細江重人, 坂谷光則, 森隆, 大原直也, 山田毅, 柏村信一郎, 吉田栄人, 岡田全司 : 結核に対する新しい DNA ワクチン, リコンビナント BCG ワクチン開発の試み. 第30回日本免疫学会総会・学術集会 2000年11月14日—16日
33. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 濱口由香子, 坂佳志子, 坂谷光則, 森隆, 奥村康, 八木田秀雄, 榎垣伸彦, 山田毅, 大原直也, 吉田栄人 : 結核患者におけるキラーTリンパ球機能の研究と新しい結核ワクチン開発の試み. 第70回実験結核研究会 2000年04月17日
34. K.Noda, Y.Nishiwaki, M.Kawahara, S.Negoro, T.Sugiura, A.Yokoyama, M.Fukuoka, T.Mori, K.Watanabe, T.Tamura, N.Saijo, K.Yoshimura : Randomized Phase III Study of Irinotecan (CPT-11) and Cisplatin Versus Etoposide and Cisplatin in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9511) .Thirty-Sixth Annual Meeting of The American Society of Clinical oncology. New Orleans, Louisiana : 2000年05月20日-23日
35. Matsumura A, Iuchi K, Mori T, Tada H : Surgical results of peripherally located small lung cancer of 1cm or less in diameter. 9th World Conference on Lung Cancer. 東京 : 2000年09月11日-15日
36. Maeda H, Komatsu H, Mori T : Hospital mortality and long-term survival in the octogenarians following pulmonary resection for lung cancer. 9th World Conference on Lung Cancer. 東京 : 2000年09月11日-15日
37. Y.Inoue, S.Yamamoto, M.Okada, T.Iwasaki, K.Iuchi, M.Kawahara, M.Sakatani, T.Mori, E.Ueda : Role of basic fibroblast growth factor bearing mast cells in pulmonary fibrosis and lung cancer. World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress. Florence, Italy : 2000年08月30日-09月03日
38. Teruo Iwasaki, Keiji Iuchi, Akihide Matsumura, Hirofumi Sueki, Satoru Yamamoto and Takashi Mori : Intrapulmonary Mature Teratoma. 2000年07月
39. M.Okada, T.Sunami, T.Tanaka, H.Yamanaka, M.Kawahara, S.Minamoto,

- E.Okura, A.Matsumura, K.Iuchi, M.Sakatani, T.Mori, I.Saito. : Synergistic Anti-Tumor Effect of The IL-6 Gene, IL-6 Receptor Gene and GP130 Gene Therapy on Murine and Human Cancer. AACR 2001 年 3 月
40. Masaji Okada, Hideki Yamanaka, Toshihiko Sunami, Takao Tanaka, Seijiro Minamoto, Eiji Okuda, Akihide Matsumura, Keiji Iuchi, Yuko Kita, Mitsunori Sakatani, Takashi Mori : Anti-human tumor effect of IL-6-related gene (s) and tumor rejection antigen gene. 2000 The 6th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy (Tokyo)
- 41.M.Okada, T.Tanaka,Y.Inoue, Y.Katayama, S.Yoshida,N.Ohara,T.Yamada,N.Kayagaki, H.Yagita, K.Okumura, M.Sakatani,and T.Mori : DNA AND recombinant BCG vaccination against tuberculosis and cytotoxic activity in the patients with multi-drug resistant tuberculosis. 2000 年 アメリカ免疫学会
42. M. Okada, H.Yamanaka, Y.Katayama, A.Matsumura, K.Okura, T. Sunami, H. Iuchi, M. Sakatani, T.Takesako, T. Mori : In vivo induction of cytotoxic T lymphocytes specific for lung cancer in the SCID-PBL/hu mice by the IL-6 related genes therapy. 2000 年 アメリカ免疫学会
43. M. Okada, Y.Katayama, Y.Inoue, M.Yotsumoto, K.Yasunitsu, S.Hosoe, S.Yoshida, N.Ohara, T.Yamada, M.Sakatani, T. Mori. : Analysis of CTL activity in the patients with multi-drug resistant tuberculosis and development of new vaccination by the induction of CTL using murine model. 20007 US-JAPAN Tuberculosis-leprosy Meeting (Yokohama)
- 44.T.Sunami, T. Tanaka, H.Yamanaka, M.Kawahara,Y.Inoue, A.Matsumura, K.Iuchi,M.Sakatani, T.Mori, M.Okada.:The anti-human tumor effect in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes and lung cancer cells by the IL-6 related genes using adenovirus vector. AACR2001.