

G.研究発表

1.論文発表

- 1.杉 和郎、他：cT1N0 非小細胞肺癌における色素を用いたセンチネルリンパ節の同定率とその有用性 日呼外会誌
in press

2.学会発表

- 1.杉 和郎、他：肺癌に対する sentinel node navigation surgery の可能性. 第 102 回日本外科学会. 仙台 4/12/2001.
- 2.杉 和郎、他：肺癌における sentinel node concept 応用の試み. 第 41 回日本肺癌学会. 東京 11/2/2000.
- 3.杉 和郎、他：cT1N0M) 非小細胞肺癌における色素を用いたセンチネルリンパ節の同定率と有用性 第 2 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会 金沢 11/11/2000
- 4.杉 和郎、他：肺癌における Sentinel Node Navigation Surgery の可能性 第 61 回日本臨床外科学会 名古屋 11/17/2000.
- 5.杉 和郎、他：肺癌における Sentinel Lymph Node 検出 -色素法と RI 法の比較- 第 53 回日本胸部外科学会 大分 10/26/2000.
- 6.杉 和郎、他：肺癌における色素を用いた Sentinel Node 同定の可能性 第 43 回日本胸部外科学会関西地方会 倉敷 6/15/2000.
- 7.杉 和郎：肺癌における色素を用いた Sentinel Node 同定の可能性 第 17 回日本呼吸器外科学会 徳島 5/25/2000.

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

（分担）研究報告書

国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した 四国ブロックの研究（肺癌治療に対する）

分担研究者 西村一孝 国立療養所愛媛病院 副院長
(阿部聖裕 呼吸器科医長)

研究目的・方法：

本邦において悪性腫瘍は死亡原因の第1位であり、その中でも肺癌の死亡者数が最も多い。しかしながら、肺癌の治療成績は満足できるものではない。その中で、新規抗癌剤の有用性が示されるようになり、臨床の現場で使用されている。また、高齢者の増加に伴い高齢者肺癌に対する治療法の確立も望まれる。さらに、肺癌の治療のひとつに放射線があるが、放射線肺炎という合併症のために、期待された成果が得られない例も多い。今回、私たちは以下の目的・方法で研究を実施する。

- 1、切除不能非小細胞肺癌症例に対する新規抗がん剤を含む化学療法の効果と問題点を検討する：平成12年に、当院に入院した切除不能非小細胞肺癌症例（PS：0-1）に対して、初回治療として新規抗癌剤（パクリタキセル、ドセタキセルなど）とプラチナ製剤を含む化学療法を行い、その成績を検討する。
- 2、肺癌の治療中に発症した放射線肺炎症例を調査し、その特徴を明らかにする：平成12年に、当院に入院した75歳以上の高齢者、もしくはPS不良の非小細胞肺癌症例に対して、初回治療として新規抗癌剤（ビノレルビン、ジェミシタビ

ンなど）の単剤での使用における効果を検討する。

- 3、肺癌の治療中に発症した放射線肺炎症例を調査し、その特徴を明らかにする：各施設で平成10年、11年の2年間に肺癌治療中に発症した放射線肺炎を、調査表を用いて集計・検討し、その問題点を明らかにする。

研究結果・考察・結論

- 1、当院では主に、パクリタキセル（180mg/m²）およびカルボプラチン（AUC=5-6）による併用療法が行われた。現在まで20例が登録され、約80%が男性、組織型は60%が腺癌、30%が扁平上皮癌であった。奏効率は非常に高いもので、70%であった。副作用に関しては、血液毒性は grade3 以上の白血球減少、好中球減少が40%に認められた。非血液毒性は主に筋肉痛・関節痛であり、ほとんどの症例で認められた。無病生存期間、全生存期間は現在検討中であるが、奏効率・安全性からも有効なレジメンと思われた。途中結果は、来年の日本呼吸器学会総会で発表予定である。
- 2、高齢者肺癌の現状と問題点について過去の当院の症例について検討し、その中

で手術対象にならないPS良好な症例に対する有効、安全な化学療法の必要性を報告した(第40回日本呼吸器学会総会、広島、2000)。高齢者の非小細胞肺癌患者でジェミシタピンを単剤投与した症例が多く(10例)、奏効率は高くなかったが、安全性・副作用の面で耐容性があり、外来投与も可能であった。特にQOLの面では非常に優れていると考えられた。ただし、投与サイクルに関しては問題が残された。また、PS不良群、二次療法としても有用な可能性が示された症例もあり、今後も検討していきたい。

3、現在までに47例の放射線肺炎症例が登録され、平均年齢70歳で、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌の順に多かった。合併症として間質性肺炎が6例であった。肺門縦隔の照射、化学療法(新規抗癌薬を含む)を併用例が多く、肺炎はほぼ照射後3ヵ月以内に発症し、ステロイド薬が使用された。この結果は第55回国立病院療養所総合医学会(東京、2000)で報告した。今後は新規抗がん剤の併用療法が増えることが予想され、前向きに検討が必要な課題である。

聖裕、西村一孝、宍戸眞司、河原伸、重藤えり子、竹山博泰、倉岡敏彦抗結核薬に対する減感作両方について結核 2000, (75)9 521-526

2. 学会発表

- 1、当院における高齢者非小細胞肺癌に対する治療選択の検討。伊東亮治、阿部聖裕、西村一孝ほか、第40回日本呼吸器学会総会、広島、2000年3月
- 2、放射線肺炎の発症および予後に関する検討。阿部聖裕、西村一孝ほか、第55回国立病院療養所総合医学会、東京、2000年11月

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 西村一孝:再興感染症としての肺結核:結核診療と病診連携 日本内科学会誌 2000, 89 (5):899-902
2. 上田暢男、北出公洋、中西徳彦、森高智典、中村達、玉井守、久保克仁、緒方賢一、西村一孝、平山猛、阿部聖裕:成人気管支喘息に対するアイピーディカプセル(トシル酸スプラタスト)の長期投与調査 医学と薬学 2000, 44 (5) 903-917
3. 小橋吉博、仲本二郎、松島敏春、阿部

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

（分担）研究報告書

新しい治療法に関する研究「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」

分担研究者 中野昌弘 国立療養所福岡東病院 病院長

研究要旨

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」に参加するため、当院においてこのプロトコールに該当する症例の予備調査をした。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）を診療録より検索した。平成7年1月より平成11年12月まで非小細胞肺癌は368例、うち開胸手術を行った症例は252例、切除例は224例、試験開胸のみの例は28例であった。非手術例は116例で試験開胸の28例と併せた114例が今回のプロトコールに該当すると考えられる。このうち、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年間では約10例の症例が該当すると考えられた。

A. 研究目的

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」に参加するため、当院においてこのプロトコールに該当する症例が年間何例くらい存在するか、予備調査をした。

B. 方法

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。

C. 結果

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ー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。

D. 考察

呼吸器疾患政策医療ネットワークにおいては、これを利用した共同研究「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」が計画されている。これは、導入化学療法＋胸部放射線療法同時併用を行った後、ドセタキセルによる化学療法を追加する治療法において、ドセタキセルの推奨用量の決定を目指すものである。対象は、組織診あるいは細胞診で、非小細胞肺癌の確診が得られている症例。切除不能、臨床病期ⅢA およびⅢB期、かつ根治照射可能症例。測定可能病変を持つ症例。前治療、重篤な合併疾患、活動性重複癌のない症例。20 - 70 歳。PS (ECOG) 0, 1。適当な骨髄、肺、肝、腎機能が保持されている症例である。当院の肺癌症例を5年間に渡り検索した結果、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た。

E. 結論

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」のプロトコールに該当する症例は、当院では1年間では平均約10例位と考えられる。

F. 論文発表

1. Nakano H, Aizawa H, Matsumoto K, Fukuyama S, Inoue H, Hara N: Cyclooxygenase-2 participates in the late phase of airway hyperresponsiveness after ozone exposure in guinea pigs. Eur J Pharmacol 403: 267-75, 2000
2. Nogami H, Aizawa H, Matsumoto K, Nakano H, Koto H, Miyazaki H, Hirose T,

Nishima S, Hara N: Neutrophil elastase inhibitor, ONO-5046 suppresses ozone-induced airway mucus hypersecretion in guinea pigs. European Journal of Pharmacology 390: 197-202, 2000

3. Inoue H, Aizawa H, Nakano H, Matsumoto K, Kuwano K, Nadel JA, Hara N: Nitric oxide synthase inhibitors attenuate ozone-induced airway inflammation in guinea pigs. possible role of interleukin-8. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 161: 249-256, 2000

研究協力者

相沢久道 (国立療養所福岡東病院)
犬東浩二 (国立療養所福岡東病院)
宮崎正之 (国立療養所福岡東病院)
二宮 清 (国立療養所福岡東病院)
田尾義昭 (国立療養所福岡東病院)
高田昇平 (国立療養所福岡東病院)
執行睦実 (国立療養所福岡東病院)

厚生省科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

(分担) 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もの)の開発」に関する研究

分担研究者 柳内 登 国立療養所晴嵐荘病院 病院長

肺癌治療対策における国立病院・療養所の位置づけ

研究要旨

当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を臨床的に検討した。国立病院・療養所は多数の肺癌症例を経験しており、またその外科治療成績は良好であった。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、国立病院・療養所は必要欠くことのできない施設群であると考えられた。

A. 研究目的

肺癌の増加は今なお続いており、その死亡者は平成 10 年にそれまでトップであった胃癌を上まわった。現在、肺癌対策は診療上また予防上国家的に重要な課題と考えられている。このような現状の中で私たちは今回、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に参加することが決定した。この研究を遂行するに当たり、一国立療養所である当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。

B. 研究方法

- 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る。
- 2) 国立療養所肺癌研究会の症例に対して臨

床的検討を加える。

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。

(倫理面への配慮)

すべて統計処理がなされている研究であり個人のプライバシーは完全に守られている。

C. 研究結果

1975 年から 1999 年の間に当院では 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。

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。

D. 考察

当院単独の肺癌切除症例1237例の解析においても、各組織型別の術後生存率は結果の項に示したように良好であった。また高齢者であっても1期の症例に限れば良好な予後を得ている。

国立療養所肺癌研究会の33施設合計35777例の解析においても、1987-90年の症例の術後5年生存率は47.1%と良好であった。

当院単独であっても、研究会全体の成績であっても今回検討した肺癌切除例の術後成績は世界的にみても、納得のいく良好な成績であった。

E. 結論

これらの結果から当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。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、多数の肺癌症例を経験している国立病院・療養所は必要欠くことのできない施設群であると考え

られた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 深井志摩夫：肺癌診療の現状と展望
当院における21年間(約1000例)の肺癌切除例の臨床的検討 医療
102-104,1998
2. 加賀基知三、根本悦夫、深井志摩夫、
柳内登、井上宏司：肺癌患者の術前虚
血性心疾患の評価 一トレッドミル負
荷心電図の有用性について一 胸部外
科 115-119,1999
3. 斎藤武文、深井志摩夫、根本悦夫、柳
内登、他9名：MVP療法が無効であ
った大細胞肺癌症例に対する
Docetaxel+Cisplatin療法の試み 癌と
化学療法 2109-2112,2000

2. 学会発表

1. 小松彦太郎、森 隆、深井志摩夫：腫
瘍径1cm以下の肺末梢腺癌切除例の
検討 40回日本肺癌学会総 1999/10/21
2. 深井志摩夫、柳内登、根本悦夫、谷文
雄、河野光智、南健一郎、岸真也：当
院における肺癌切除例約1000例の臨
床的検討 第15回日本呼吸器外科学
会 1998/4/28

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

（分担）研究報告書

肺癌治療対策における国立病院・療養所の位置づけ

分担研究者 川城丈夫 国立療養所東埼玉病院 病院長

研究要旨

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いる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。

A. 研究目的

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。

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。

B. 研究方法・C. 研究成果・D. 考察・E. 結論

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いる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

F. 研究発表

1. 論文
1. 青柳昭雄（総監修）：川城丈夫（監修）
：日常診療における結核の基礎知識。
国際医学出版、2000年1月1日。

厚生省科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業)

(分担) 研究報告書

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

分担研究者 西條長宏 国立がんセンター中央病院 部長

研究要旨

分子標的治療薬非臨床・臨床開発の動向につき、学術集会のアブストラクト、学術雑誌発表論文を参考とし、その分類を行うとともに、分類に基づき今後の開発戦略につき考察を加えた。また転移阻害剤のマリマスタット、血管新生阻害剤 TSU-5416、レセプターチロシンキナーゼ阻害剤の ZD-1839、TSU-6668 の第 I 相試験を行い至適投与量、投与法を決定した。また ZD-1839 については第 II 相試験を行い、試験前には予測されなかった腫瘍縮小効果を経験し、分子標的治療薬臨床評価のパラダイムシフトに一石を投じた。一方シグナル伝達系の下流に作用する薬剤については抗腫瘍効果を認めることは困難であった。

A. 研究目的

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薬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、チューブリン重合・脱重合阻害剤など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、細胞内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。これらの分子標的治療薬の臨床評価の在り方を明らかにする。

B. 研究方法

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 I 相試験に参加しその至適投与量を決定する。

(倫理面への配慮)

臨床試験については全て倫理審査委員会を中心とする IRB の承認を得ている。試験計画書には当然インフォームドコンセントが含まれる。

C. 研究結果, D.考察, E.結論

1.Target based drug (分子標的治療薬) の分類

Cytotoxic drug と non-cytotoxic drug に分類されるが一般的には non-cytotoxic drug を指すことが多い。腫瘍特異的に作用す

るものと血管新生阻害剤などのように腫瘍非特異的に作用するものがある。実際の方法論としては化学構造、分子量が明確な small molecule を用いるもの、抗体、遺伝子治療細胞療法、免疫療法などのように macromolecule を用いるものにわけられる。

2. Target based drug の臨床評価

Target based drug には腫瘍縮小効果を示すものと示さないものがある。腫瘍特異的に作用する化合物は腫瘍縮小を示すが、転移抑制剤等宿主に作用する薬剤は腫瘍縮小を認めないことが多い。前者は cytotoxic drug と同様の評価が可能であるが後者の有効性を示すためには第 III 相比較試験で延命効果を検討する必要がある。

3. 国立がんセンターを中心として国内で臨床試験の行われている target based drugs. Cytotoxic drug の第 I 相試験は MTD の決定 PK データの集積、第 II 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 I 相試験ではこれらに加え標的に対し至適効果をもたらす投与量 (optimal effective dose: OED) を決定する必要がある。マリマスタット、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 II 相試験の必要性については議論が多い。PTK 阻害剤の場合第 I 相試験で抗腫瘍効果が認められたため cytotoxic drug と同じ第 II 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 III 相試験へ直接進む戦略も考えられている。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. Sekine, I. and Saijo, N. Biology of lung cancer. Clin.Lung Cancer, (in press)
2. Kanzawa, F., Koizumi, F., Koh, Y., Nakamura, T., Tatsumi, Y., Fukumoto, H., Saijo, N., and Nishio, K. In vitro synergistic interactions between the cisplatin analog nedaplatin and the DNA topoisomerase I inhibitor irinotecan and the mechanism of this interaction. Clin. Cancer Res., (in press)
3. Tsunoda, T., Nakamura, T., Ishimoto, K., Yamaue, H., Tanimura, H., Saijo, N. and Nishio, K. Upregulated expression of angiogenesis genes and down regulation of cell cycle genes in human colorectal cancer tissue determined by cDNA macroarray. Anticancer Res., (in press)
4. Fukuoka, K., Usuda, J., Iwamoto, Y., Fukumoto, Y., Nakamura, T., Yoneda, T., Narita, N., Saijo, N. and Nishio, K. Mechanisms of action of the novel sulfonamide anticancer agent E7070 on cell cycle progression in human non-small cell lung cancer cells. Invest. New Drugs, (in press)
5. Saijo, N., Tamura, T., Yamamoto, N. and Nishio, K. New strategy for cancer therapy in 21st century. Cancer Chemother. Pharmacol., (in press)
6. Kuh, H.-J., Nakagawa, S., Usuda, J., Yamaoka, K., Saijo, N. and Nishio, K. A novel pharmacodynamic model for quantitative analysis of cell cycle arrest and

- its contribution to overall growth inhibition by anticancer agents. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1303-1313, 2000
7. Koh, Y., Nishio, K. and Saijo, N. Topoisomerase inhibitors. *Cancer Handbook*, Macmillan Reference Ltd (London, UK), (in press)
 8. Nishio, K., Nakamura, T., Koh, Y., Kanzawa, F., Tamura, T., Saijo, N. Oncoprotein 18 enhances vindesine-induced antitumor effect. *Cancer*, (in press)
 9. Saijo, N. Preclinical and clinical trials of topoisomerase inhibitors. *Ann.N.Y. Acad.Sci.*, 922: 92-99, 2000
 10. Saijo, N., Tamura, T. and Nishio, K. Problems in the development of target-based drugs. *Cancer Chemother.Pharmacol.*, 46: S43-S45, 2000
 11. Saijo, N. CPT-11/cisplatin in small cell lung cancer. *Adv. In Lung Cancer*, 4: 2-4, 2000
 12. Nakamura, Y., Sekine, I., Furuse, K. and Saijo, N. Retrospective comparison of toxicity and efficacy in phase III trials of 3h infusions of paclitaxel for patients 70 years of age or older and patients under 70 years old. *Cancer Chemother.Pharmacol.*, 46: 114-118, 2000
 13. Sekine, I. and Saijo, N. Nobel combination chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Exp.Opin.Pharmacol.*, 1: 1131-1161, 2000
 14. Sekine, I., Matsuda, T., Saisho, T., Watanabe, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T. and Saijo, N. Bacterial meningitis observed in a phase I trial of vinorelbine, cisplatin and thoracic radiotherapy for NSCLC: Report of a case and discussion on dose limiting toxicity. *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 30: 401-405, 2000
 15. Fukuoka, K., Yamagishi, T., Ichihara, T., Nakaike, S., Iguchi, K., Yamada, Y., Fukumoto, H., Yoneda, T., Samata, K., Ikeya, H., Nanaumi, K., Hirayama, N., Narita, N., Saijo, N. and Nishio, K. Mechanism of action of aragusterol A (YTA0040), a potent anti-tumor marine steroid targeting the G1 phase of the cell cycle. *Int.J.Cancer*, 88: 810-819, 2000
 16. Fujishiro, M., Shinkai, T., Fukuda, M., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Nishiwaki, Y., Sekine, I., Fukuda, H. and Saijo, N. Phase I study of weekly infusion of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and a 14-day continuous infusion of etoposide in patients with lung cancer: JCOG trial 9408. *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 30: 487-493, 2000
 17. Nakamura, Y., Kunitoh, H., Kubota, K., Sekine, I., Shinkai, T., Tamura, T., Kodama, T., Sumi, M., Kohno, S. and Saijo, N. Platinum-based chemotherapy with or without TRT in patients with unresectable thymic carcinoma. *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 30: 385-388, 2000
 18. Usuda, J., Saijo, N., Fukuoka, K., Fukumoto, H., Kuh, H.-J., Nakamura, T., Koh, Y., Suzuki, T., Koizumi, F., Tamura, T., Kato, H. and Nishio K. Molecular determinants of UCN-01 induced growth inhibition in human lung cancer cells. *Int J Cancer*, 85:275-280, 2000
 19. Suzuki, T., Sasaki, H., Kuh, H.J., Agui, M., Tatsumi, Y., Tanabe, S., Terada, M., Saijo, N. and Nishio, K. Detailed structural analysis on both human MRP5 and mouse *mrp5* transcripts. *Gene*, 242:167-173, 2000
 20. Fukuoka, K., Nishio, K., Fukumoto, H., Arioka, H., Kurokawa, H., Ishida, T., Iwamoto, Y., Tomonari, A., Suzuki, T., Usuda, J., Narita, N. and Saijo, N. Ectopic

- p16INK4 expression enhances CPT-11
-induced apoptosis through the increased
delay in S phase progression in human
non-small cell lung cancer cells. *Int. J.
Cancer*, 82:759-764, 2000
21. Yamamoto, N., Tamura, T., Kamiya, Y.,
Sekine, I., Kunitoh, H. and Saijo, N.
Correlation between docetaxel clearance and
estimated cytochrome p450 activity by
urinary metabolite of exogenous cortisol.
J.Clin.Oncol., 18: 2301-2308, 2000
22. Fukumoto, H., Tamura, T., Kamiya, Y.,
Usuda, J., Suzuki, T., Kanzawa, F., Kuh,
H.-J., Ohe, Y., Saijo, N., Nishio, K.
Activation-induced apoptosis of periphera
lymphocytes treated with
7-hydroxystaurosporine, UCN-01. *Invest.
New. Drugs*, 17:335-341, 2000
23. Kurata, T., Tamura, T., Sasaki, Y., Fujii,
H., Negoro, S., Fukuoka, M and Saijo, N.
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic
analysis of Bis-acetato-Bis-acetato-
ammine-dichloro-cycloheximine-platinum
(IV) (JM216) Administered Once a Day
for Five Consecutive Days: A Phase I
Study. *Jpn J Clin Oncol*, 30, 377-384, 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生省科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業)

(分担) 研究報告書

肺線維症の高頻度に合併する肺癌の発症・治療モデルの研究

分担研究者 松島綱治 東京大学大学院医学系研究科分子予防医学

研究要旨

MIP-1 α 、RANRTES 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 発現に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、試験管内細胞走化試験において、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 抗体をプレオマイシン投与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、CCR1 を分子標的とした治療応用の可能性が示された。

A. 研究目的と研究方法

肺線維症は肺胞壁の炎症とその治癒過程での線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においては投与後一週間後に好中球、好酸球、リンパ球マクロファージなどの細胞浸潤に引き続き、線維芽細胞の増殖や細胞外マトリックスの合成などの線維症反応が認められる点で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、線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 や 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。計画としては C57BL/6 マウスにプレオマイシンを気管内投与し、気管肺胞洗浄液および肺実質炎症性細胞のケモカイン受容体動態を RT-PCR 法により調べ、さらに GST 融合蛋白として精製したレコンビナント CCR1 をウサギに免疫して作成した抗 CCR1 抗体を用いて炎症性細胞浸潤および肺線維化の抑制を試みた。実験動物に対しては動物愛護上、飼育条件や苦痛軽減の方法など十分に配慮された。

B. 研究結果・考察・結論

MIP-1 α 、RANRTES などのケモカインはブ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 発現に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、試験管内細胞走化試験において、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、CCR1 を分子標的とした治療応用の可能性が示された。

C. 発表論文

1. Tokuda, A, M. Itakura, N. Onai, H. Kimura, T. Kuriyama, and K.Matsushima. 2000. Pivotal role of CCR1-positive leukocytes in bleomycin-insuced lung fibrosis in mice. *J. Immunol.* 164: 2745-2751.
2. 板倉明司、徳田敦子、松島綱治. 炎症細胞とサイトカイン、ケモカイン. *Annual Review 呼吸器* 2000 : 1 - 9

D. 研究発表

2. 学会発表
 1. 徳田敦子、板倉明司、小内伸幸、松島綱治. 肺線維症モデルにおけるケモカイン受容体 CCR1 陽性細胞の役割. 1999 年日本免疫学会、日本免疫学会会総会・学術集会記録 29 巻 : P200

厚生省科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)

(分担) 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】

分担研究者 七條茂樹 久留米大学医学部 助教授

研究要旨

肺癌患者 TIL (tumor infiltrating lymphocyte) から樹立した CTL 株が HLA-A24 拘束性に認識する抗原ペプチドをコードする新規遺伝子、ART-1 を単離した。本遺伝子は、414 個のアミノ酸よりなる分子量約 60,000 の核局在タンパク質をコードし、CTL が認識する抗原として、158-165、170-179、188-196 番目のアミノ酸よりなる 3 種類のペプチドを同定した。そのうち 188-196 番目のペプチドは、肺癌患者末梢血から HLA-A24 拘束性・腫瘍反応性 CTL の誘導能が確認された。また、大腸癌患者 TIL より樹立した CTL が HLA-A2 拘束性に認識する 6 種類の遺伝子(CypBM, ppMAPkkk, WHSC2, UBE2V, HNRPL, EIF4EBP) をクローニングした。これらは当初の予想に反し、癌細胞特異的なものではなく、増殖期の正常細胞にも発現しているものがほとんどであった。これらのうち HLA-A24 拘束性に認識される 6 分子については、癌ワクチンの第 I 相臨床試験が久留米大学病院において進行中である。また、事前に患者末梢血 T 細胞の反応性を解析し、これらのデータに基づいて患者の個性にあわせた複数のペプチドを同時に投与するオーダーメイド癌ペプチドワクチン療法もスタートしている。

A.研究目的

癌局所浸潤 T リンパ球(TIL)の大量培養により HLA 拘束性癌特異的 CTL 株を作製し、その認識する癌拒絶抗原遺伝子をクローニングし、標的分子を同定するとともに癌特異的 CTL 誘導能を検討し、臨床応用可能な癌ワクチンの開発の基礎的検討を行うことを本研究の目的とする。同定した癌拒絶抗原分子内に存在するペプチド抗原を同定し、肺癌ワクチンとしての臨床応用の可能性についてその安全性を実証する事を目的とし、第 I 相臨床試験を含む基盤的研究を行う。

B.研究方法

新たに癌拒絶抗原遺伝子の単離、CTL により認識されるペプチドの同定およびその CTL 誘導能を調べる。さらに、これまでに同定した 6 種類の HLA-A24 拘束性上皮性癌拒絶抗原(SART1, SART2, SART3, Lck, CypB, ART4)より肺癌に適用可能な分子を選択し、第 I 相臨床試験でペプチド癌ワクチンとしての安全性と有効性を確認し、肺癌に対する癌ワクチンの基盤的研究を行う。

1) 癌拒絶抗原遺伝子の同定。TIL から HLA 拘束性癌反応性 CTL 株を樹立し、それ

の認識する癌拒絶抗原遺伝子を単離し、全塩基配列を確定する。

- 2) 同定した癌拒絶抗原遺伝子発現を種々の組織型の肺癌由来の細胞株、癌組織および正常組織で調べる。
- 3) HLA 拘束性 CTL により認識される癌抗原ペプチドを同定し、さらにこれらの CTL 誘導能を調べる。
- 4) 既に同定した 6 種類の癌拒絶抗原の肺癌における発現分布を明確にする。
- 5) CypB については、肺癌での発現分布および肺癌患者末梢血からの CTL 誘導能が確認されているので、第 I 相臨床試験を久留米大学病院で実施する。

(倫理面への配慮)

癌患者末梢血を採血する場合は、本研究協力者（久留米大学第一内科学医師）により直接患者に充分時間をとってその目的を説明し、理解と同意を得られた場合に限り採血し研究に供する。また患者には、貧血が認められず採血が提供者の健康を決して害することのないような配慮のもとでのみ採血する。第 I 相臨床試験は、学内の倫理委員会で審査承認済みのプロトコールに基づいて実施される。

C. 研究結果

肺癌患者 TIL から樹立した CTL 株が HLA-A24 拘束性に認識する抗原をコードする新規遺伝子、ART-1 を単離した。さらに CTL が認識する 3 種類のペプチド抗原（158-165、170-179、188-196 番目のアミノ酸よりなる）を同定した。そのうち 188-196 番目のペプチドは、肺癌患者末梢血から HLA-A24 拘束性・腫瘍反応性 CTL の誘導能が確認された。また、大腸癌患者 TIL より樹立した CTL が HLA-A2 拘束性に認識する 6 種類の遺伝子（CypBM, ppMAPkkk, WHSC2, UBE2V, HNRPL,

EIF4EBP）を単離した。これらのうち既報の HLA-A24 拘束性に認識される 6 分子については、各々のペプチドを単独で用いた癌ワクチンの第 I 相臨床試験が久留米大学病院において進行中である。現時点で肺癌を含む 35 名の高度進行・再発癌患者に対し第 I 相試験が実施されている。また、事前に患者末梢血 T 細胞の反応性を解析し、これらのデータに基づいて患者の個性にあわせた複数のペプチドを同時に投与するオーダーメイド癌ペプチドワクチン療法もスタートしている。HLA-A24 患者を対象とするプロトコールでは、ART1 を含む SART1, SART2, SART3, Lck, CypB, ART4 由来の 13 種類のペプチドおよびコントロールペプチド 3 種（HIV, flu, EBV）に対する患者末梢血 T 細胞の反応性をあらかじめ簡便法にて調べ、反応性のあったペプチドのみをワクチンとして投与するものである。また、HLA-A2 患者を対象とするプロトコールでは、SART3, Lck, CypB, ppMAPkkk, WHSC2, UBE2V, HNRPL, EIF4EBPI 由来の 16 種類のペプチドが用いられる。対象症例は肺癌を含む 5 群について実施されている。事前にこの検査を実施することにより、免疫能の低下している *compromized host* を対象患者から除外し、個々の患者により適切なワクチンを選択することが可能となった。

D. 考察

癌種ごとにそれぞれの癌拒絶抗原分子の発現量および発現頻度を調べ、それらの結果に基づき適用する癌ワクチンの決定を行ってきた。この方法により、肺癌ではサイクロフィリン B 分子が癌ワクチン候補として選択され、それぞれ扁平上皮癌および腺癌患者に対し臨床試験が実施された。一方、癌種ごとに適用する癌ワクチンの決定を行うよりも、患者ごとに反応性を事前に

調べてから投与ワクチンを決定する方が望ましいと考えられた。そこで、現在実施中の臨床試験では、複数の候補ペプチドより反応性の高いものを選択して投与するプロトコールに移行している。

E. 結論

以上の結果に基づき、HLA-A24 患者に対しては 7 分子由来の 13 ペプチドから、また HLA-A2 患者に対しては 8 分子由来の 16 ペプチドより患者にもっとも適したワクチンを選択し、最大 4 種まで同時に投与する第 2 世代の癌ワクチンの開発がスタートしたところである。今後、詳細な免疫学的解析や臨床効果の判定が行われ、総合的な評価がなされる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito M, Shichijo S, Tsuda N, Ochi M, Harashima N, Saito N, and Itoh K: Molecular basis of T cell-mediated recognition of pancreatic cancer cells. *Cancer Res*, in press, 2001.
2. Yutani S, Shichijo S, Inoue Y, Kawagoe N, Okuda K, Kurohiji T, Tanaka M, Sata M, and Itoh K: Expression of the SART1 tumor-rejection antigen in hepatocellular carcinomas. *Oncol Report*, 8, 369-372, 2001.
3. Suefuji Y, Sasatomi T, Shichijo S, Nakagawa S, Deguchi H, Koga T, Kameyama T, Itoh K: Expression of SART3 antigen and induction of CTLs by SART3-derived peptides in breast cancer patients. *British J. Cancer*, in press.
4. Harashima N, Tanaka K, Sasatomi T, Shimizu K, Miyagi Y, Yamada A, Tamura M, Yamana H, Itoh K, and Shichijo S: Recognition of the Lck tyrosine kinase as a tumor antigen by cytotoxic T lymphocytes of metastatic cancer patients. *Europ J of Immunol*, in press, 2000.
5. Kawagoe N, Shin-taku I, Etoh H, Shichijo S, Noda S, and Itoh K: Induction of HLA-class I-restricted and tumor specific CTLs by SART3-derived peptides in patients with renal cell carcinoma. *J. Urology*, in press, 2000.
6. Tanaka S, Tsuda N, Kawano K, Sakamoto M, Nishida T, Hashimoto T, Shichijo S, Kamura T, and Itoh K: Expression of Tumor-rejection antigens in gynecologic cancer. *Jpn J Cancer Res*, 91, 1177-1184, 2000.
7. Ito M, Shichijo S, Miyagi Y, Kobayashi T, Tsuda N, Yamada A, Saito N, and Itoh K: Identification of SART3-derived peptides capable of inducing HLA-A2-restricted and tumor-specific cells in cancer patients with different HLA-A2 subtypes. *Int J Cancer*, 88, 633-639, 2000.
8. Nishizaka S, Gomi S, Harada K, Oizumi K, Itoh K, and Shichijo S: A new tumor-rejection antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes infiltrating into a lung adenocarcinoma. *Cancer Res*, 60, 4830-4837, 2000.
9. Murayama K, Kobayashi T, Matsunaga K, Kuramoto T, Shigemori A, Shichijo S, and Itoh K: Expression of the SART3 tumor-rejection antigen in brain tumors and induction of cytotoxic T lymphocytes by its peptides. *J. Immunotherapy*, 23 (5) : 511-518, 2000.
10. Nakao M, Shichijo S, Imaizumi T, Inoue Y, Matsunaga K, Yamada A, Kikuchi M, Tsuda N, Ohta K, Takamori S, Yamana H, Fujita H, and Itoh K: Identification of a gene for a new squamous cell carcinoma

- antigen recognized by the CTL. J Immunol, 164, 2565-2574, 2000.
11. Sasatomi T, Yamana H, Shichijo S, Tanaka S, Okamura T, Ogata Y, Itoh K, and Shirouzu K: Expression of the SART1 tumor-rejection antigen in colorectal cancers. Dis Colon Rectum, 43, 1754-1758 2000.
2. 学会発表
1. 七條茂樹、伊藤雅昭、前田好章、伊東恭悟：大腸癌患者由来細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 株が HLA-A2 拘束性に認識する抗原ペプチドをコードする遺伝子群。第 59 回日本癌学会総会。2000 年 10 月，横浜。
2. 伊東恭悟，山名秀明，七條茂樹，山田亮，合原るみ：キラー T 細胞により認識される癌抗原ペプチド、遺伝子同定から臨床研究へ。第 59 回日本癌学会総会，2000 年 10 月，横浜。
3. 伊藤雅昭，七條茂樹，津田尚武、斉藤典男、中島伸之、伊東恭悟：HLA-A2 拘束性膀胱癌拒絶抗原遺伝子及びエピトープの同定。第 59 回日本癌学会総会。2000 年 10 月，横浜。
4. 伊東恭悟，山名秀明，七條茂樹，山田亮，嘉村敏治，大泉耕太郎，白水和雄：難治性癌に対するペプチドによる癌特異免疫療法の可能性。第 59 回日本癌学会総会，2000 年 10 月，横浜。
5. 末藤祐一、笹富輝男、七條茂樹、古賀稔啓、伊東恭悟：ヒト乳癌における癌拒絶抗原 SART3 の発現。第 59 回日本癌学会総会。2000 年 10 月，横浜。
6. Itoh Kyogo, Shichijo Shigeki, Yamada Akira, Yamana Hideaki: Peptides on tumor cells. From genes to clinical research. 第 30 回日本免疫学会学術集会，2000 年 11 月，仙台。
7. 原田健司，山田亮，Yang Damu，伊東恭悟，七條茂樹：ヒト癌拒絶抗原 SART3 の機能解析。第 30 回日本免疫学会学術集会，2000 年 11 月，仙台。
8. 今井伸恵，原嶋奈々江，山田亮，七條茂樹，伊東恭悟：転移性癌疾患における p56kk 由来ペプチドによる HLA-A2 拘束性癌特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導。第 30 回日本免疫学会学術集会，2000 年 11 月，仙台。
9. 西坂慎也，五味慎也、原田健司、七條茂樹、伊東恭悟：HLA-A2402 拘束性 CTL により認識される ART1 遺伝子とペプチドの解析。第 30 回日本免疫学会総会、2000 年 11 月，仙台。
10. 原嶋奈々江、田中耕二、七條茂樹、伊東恭悟：HLA-A24 拘束性 PI-9 特異的細胞傷害性 T 細胞の認識する抗原ペプチドの同定。第 30 回日本免疫学会総会、2000 年 11 月，仙台。
11. 前田好章、檜田直也、新谷文彦、七條茂樹、佐藤裕二、藤堂省、伊東恭悟：胃癌症例末梢血中の抗腫瘍抗原ペプチド特異的 CTL 前駆細胞の検出 Evidence based vaccine の導入に向けて。第 13 回バイオセラピー学術集会総会、2000 年 12 月，京都。
12. 七條茂樹、前田好章、伊藤雅昭、伊東恭悟：消化器癌症例において特異的 CTL を誘導可能な膀胱癌由来の腫瘍抗原ペプチドの同定。ワークショップ。第 13 回バイオセラピー学術集会総会、2000 年 12 月，京都。
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他：なし

厚生省科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)

(分担) 研究報告書

短期がん発症動物の開発と供給

分担研究者 野村達次 財団法人実験動物中央研究所 所長

研究要旨

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) にウレタンを投与することによって、極めて短期に 100%発症する実験的肺がんモデルを作製した。

A. 研究目的

肺がん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、ルイス肺がん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がんモデルであり、in situ のがんでの実験モデルの確立が望まれていた。

一方我々は、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%肺がん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、実験モデルの開発を検討した。

B. 研究方法

ウレタン (1000mg/kg、単回腹腔内) 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およびマウス ras 遺伝子

の変異状況を解析した。また、エチルニトロソウレア (120mg/kg、単回腹腔内) またはメチルニトロソウレア (75mg/kg、単回腹腔内) を投与し、発症した前胃腫瘍における遺伝子解析も同様に行った。遺伝子解析は、PCR-SSCP 法およびダイレクトシーケンシング法によった。

さらに、実験的肺がん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。なお、動物実験は、「財団法人実験動物中央研究所における動物実験の実施基準」ならびに「財団法人実験動物中央研究所における実験動物の飼育管理に関する作業基準」にしたがい実施した。

C. 研究結果

ウレタンの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。また、エチルニトロソウレアおよびメチルニトロソウレアの腹腔内単回投与によってもオス・メスとも8週以内に前胃パピローマおよび基底細胞がんを発症した。肉眼的に採取可能な腫瘍結節を検体として、導入遺伝子ヒト H-ras の変異を検

討したところ、ウレタン誘発肺腫瘍において 15/17 (88.2%) 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。いっぽう、エチルニトロソウレアによる発症前胃腫瘍ではヒト H-ras の変異は 1/9 (11.1%)、メチルニトロソウレアによる発症前胃腫瘍では 11/11 (100%) を示した。

実験的肺がん遺伝子治療への応用を目的として、rasH2 および対照マウス各 40 匹を岡田班員に供給した。

D. 考察

本マウスにおける各種の化学発がんおよび自然発症腫瘍の解析では、導入遺伝子の変異活性化がこれまでに報告されている。本マウスのウレタンによる化学誘発腫瘍の検討では、極めて短期に 100% の率で肺の adenoma/adenocarcinoma が発症した。発症腫瘍中のヒト H-ras の変異は高率に認められた。いっぽう、ニトロソウレア系の化合物による前胃腫瘍の解析では、化合物によって必ずしも導入遺伝子ヒト H-ras の変異は認められず、変異活性化によらない発がん機構が示唆された。

E. 結論

本トランスジェニックマウスのウレタン投与の動物実験系は、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% 発症する系であり、実験的肺がん治療および予防モデルとして応用可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maruyama, C., Tomisawa, M., Wakana,

S., Yamazaki, H., Kijima, H., Suemizu, H., Ohnishi, Y., Urano, K., Usui, T., Nakamura, M., Tsuchida, T., Mitsumori, K., Nomura, T., Tamaoki, N., and Ueyama, Y. (2001)

Overexpression of human H-ras transgene is responsible for tumors induced by chemical carcinogens in mice. *Oncol. Rep.* 8, 233-237.

2. Ohnishi, Y., Arai, T., Koshirakawa, M., Horii, N., Nakajo, S., Urano, K., Usui, T., Tamaoki, N., and Ueyama, Y. (2001) Induction of drug metabolism-related enzymes by methylcholanthrene and phenobarbital in transgenic mice carrying human prototype c-Ha-ras gene and their wild type littermates. *Exp. Anim.* 50, 33-39

2. 学会発表

1. Chika Maruyama, Hitoshi Yamazaki, Masashi Tomisawa, Kohji Urano, Kyoji Hioki, Hiroshi Suemizu, Shigeharu Wakana, Yasuyuki Ohnishi, Hiroshi Kijima, Masato Nakamura, Yoshito Ueyama, Takashi Tsuchida, Kunitoshi Mitsumori, Tatsuji Nomura, and Norikazu Tamaoki. Overexpression of Human H-ras Transgene in Tumors of Rash2 Mice Induced by Ethyl- and Methyl-Nitrosourea (ILSI Workshop, "Evaluation of Alternative Methods for Carcinogenicity Testing", November 1-3, 2000, Leesburg, Virginia, USA)

2. Yasuyuki Ohnishi, Toshiro Arai, Miho Koshirakawa, Noriko Horii, Shinjiro Nakajo, Yoshito Ueyama, Kohji Urano, Toshimi Usui, and Norikazu Tamaoki. Induction of Drug Metabolism-Related Enzymes by Methylcholanthrene and