

200/0433

厚生科学研究研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

難治固形癌に対する局所的ベクター投与による  
遺伝子治療の基礎的・臨床的研究  
(H12-ゲノム-005)

平成 13 年度 総括研究報告書

主任研究者 田中 紀章

平成 14 (2002) 年 4 月

## 目 次

I. 総括研究報告 難治固形癌に対する局所的ベクター投与による 遺伝子治療の基礎的・臨床的研究	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	6
III. 研究成果の刊行物・別刷	8

難治性固形癌に対する局所的ベクター投与による遺伝子治療の基礎的・臨床的研究

主任研究者 田中紀章 岡山大学大学院医歯学総合研究科・腫瘍制御学講座・教授

【研究要旨】 「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン(CDDP)を用いた遺伝子治療臨床研究」および「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」の二つのプロトコールについて臨床応用を推進した。前者においては対象となる被験者は切除不能な p53 遺伝子に異常を持つ非小細胞肺癌患者であり、気管支内に突出する腫瘍を有する場合は気管支鏡下に、また末梢型の腫瘍を認める場合は CT ガイド下穿刺により腫瘍部位に微細穿刺針を用いて正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター Ad5CMVp53 液を注入する。現在、本研究は 4 施設の共同研究の形で進めており、12 例の被験者への投与を行っている。6 例ではシスプラチン (CDDP) の全身投与も併用している。最も多くみられた副作用は今のところ一過性の発熱のみであり、症例によっては腫瘍縮小がみられ、局所的には癌細胞のアポトーシスが誘導されている可能性が示唆された。Ad5CMV-p53 投与後に血中抗アデノウイルス中和抗体価は全例で上昇したが、治療後の生検サンプルを用いた RT-PCR 解析では、p53 mRNA 発現は経過中維持される症例がほとんどであった。また、ベクターは局所投与にもかかわらず、投与後 30 分をピークに血漿中に検出されたが、この現象に由来する明らかな有害事象は認められなかった。HSV-tK/ガンシクロビル遺伝子治療は、3 例の進行前立腺癌患者に行われており、安全に施行可能であることが確かめられた。腫瘍マーカー PSA の変化に関しては、第 1 例目では顕著な低下はみられなかったが、上昇が一時的に鈍化した。治療後の生検サンプルでは HSV-tK 遺伝子の発現が確認された。いずれのプロトコールも順調に進行中である。さらに、これらの臨床応用をすすめる上で重要な根拠となる基礎研究も行っており、p53 遺伝子導入による抗腫瘍効果の増強を促す戦略なども検討した。p53 遺伝子治療は、提携していたベンチャー企業 Introgen Therapeutics, Inc.の方針変更により平成 13 年度に臨床治験から臨床研究への変更を行った。

分担研究者：

衛藤義勝（慈恵会医科大学・DNA 医学研究所）  
加藤治文（東京医科大学・外科学第一講座）  
貫和敏博（東北大学・加齢医学研究所）  
公文裕己（岡山大学大学院医歯学総合研究科・  
泌尿器病態学講座）  
吉村邦彦（慈恵会医科大学・DNA 医学研究所）  
中村治彦（東京医科大学・外科学第一講座）  
西條康夫（東北大学医学部・附属病院）  
那須保友（岡山大学医学部・附属病院）  
藤原俊義（岡山大学医学部・附属病院）

A. 研究目的

本研究の目的は、切除不能な非小細胞肺癌症例における正常な p53 遺伝子発現アデノウイルスベクターの腫瘍内局所投与と DNA 障害性抗癌剤シスプラチンの全身投与、および切除不能な局所進行前立腺癌症例における HSV-tK 遺伝子発現アデノウイルスベクターの腫瘍内局所投与とガンシクロビルの全身投与の安全性と治療効果を検討することである。臨床的には腫瘍縮小などの局所効果が期待され、閉塞性肺炎の改善や排尿困難の軽減、疼痛の緩解などの QOL (quality of life) の向上も認められる可能性がある。さらに、これらの臨床

研究の効果を期待する上での根拠となる基礎研究を進めることで、難治固形癌の代表である非小細胞肺癌、前立腺癌の標準的治療の確立に寄与し、新しい治療戦略を開発する上での breakthrough となる可能性がある。

B. 研究方法

【基礎研究】p53 により誘導されるアポトーシスの分子レベルでのメカニズムを解析し、より効果的なアポトーシス誘導の可能性を検討する。また、p53 遺伝子導入により抗癌剤感受性が増強する作用機構を検討する。さらに、p53 を蛋白質レベルで安定化させる作用を有する p14<sup>ARF</sup> 遺伝子発現アデノウイルスベクターとの併用効果を *in vitro* および *in vivo* で検討し、p53 遺伝子導入の抗腫瘍効果を選択的に増強する strategy を確立する。マウスを用いた胸膜播種モデルを作成し、進行肺癌において重要な進展形式である胸膜播種の治療戦略を検討する。

【臨床研究】岡山大学医学部附属病院を中心に、慈恵会医科大学、東京医科大学、東北大学加齢医学研究所の 4 施設の共同研究として「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチンを用いた遺伝子治療臨床研究」を進める。被験者は切除不能の非小細胞肺癌患者で、気管支鏡下に、あるいはコンピュータリッド・トモグラフィー(CT)ガイド下穿刺により腫瘍にベクター液を注入する。ベクター単独投与を行う第 1 群とベクターとシスプラチンを併用する第 2 群を設定し、合計で 18 症例に試みる。各レベル、各群で安全性および治療効果を観察し、生検材料

や喀痰、尿などの体液を用いた組織学的、分子生物学的解析を行い、基礎研究での結果が臨床的に反映されているかどうかを検討する。具体的には、喀痰、尿、血漿、生検組織から DNA-PCR 解析を行い、ベクターの存在を確認する。また、治療前後の生検組織から抽出した RNA から RT-PCR 解析を行い、導入された p53 遺伝子発現を検討する。さらに、治療前後の血中抗アデノウイルス中和抗体価および抗 p53 抗体価を測定し、ベクターの免疫原性について考察する。岡山大学医学部附属病院 泌尿器病態学講座を中心に「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」を進める。HSV-tK 遺伝子発現アデノウイルスベクター（初期量  $10^9$  PFU）を経直腸的エコーガイド下に進行前立腺癌組織内に注入し、その 24 時間後から抗ウイルス薬であるガンシクロビル 5 mg/kg を 2 回/日、14 日間全身投与する。安全性、臨床的効果を観察するとともに、治療後の生検組織を用いて HSV-tK 遺伝子発現を検討する。ベクター量は 10 倍ずつ増量して  $10^{11}$  PFU まで検討し、目標症例数は 15 例とする。

（倫理面への配慮）

被験者へのインフォームドコンセントのために作成した文書は新 GCP に乗っ取って作成されており、治療遺伝子やベクターについても図を多用してできるだけ平易な言葉で説明している。また、米国で進行中の臨床試験の安全性や治療効果の情報も網羅されている。本研究の「実施計画書」および「説明と同意書」は、各施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会承認されており、また厚生省先端医療技術評価部会および文部省遺伝子治療臨床研究専門委員会での倫理的妥当性について了承されている。

## C. 研究結果及び考察

### 【基礎研究】

#### 1) p53 遺伝子導入によるアポトーシス誘導機構の

**解析：**ヒト大腸癌細胞株に p53 遺伝子を過剰発現させるとアポトーシスが生じる。その過程で、アポトーシス抑制因子である FLIP の mRNA 発現は変化しないにもかかわらず、蛋白質レベルでは減弱することを明らかにした。プロテアソーム阻害剤で前処置することで p53 による FLIP の発現低下は抑制され、これは p53 遺伝子発現により蛋白質分解機構であるユビキチン-プロテアソーム経路が活性化し、その結果 FLIP 蛋白質の分解が進むためと考えられた。また、ヒト大腸癌細胞に p53 遺伝子導入を行うと、早期から cyclin D1 蛋白質レベルが上昇した。一方、抗癌剤処理によりヒト癌細胞の cyclin D1 遺伝子発現は減弱することを確認した。cyclin D1 は抗癌剤感受性に関与しており、cyclin D1 遺伝子導入により癌細胞の抗癌剤感受性が亢進した。p53 遺伝子導入と抗癌剤を併用すると cyclin D1 発現は増強し、これは p53 による抗癌剤感受性増強の作用機構の一部と考えられた。

**2) 複合遺伝子治療の開発：**p53 により発現が増強する癌遺伝子である MDM2 は、ユビキチン-プロテアソーム経路の E3 リガーゼとして p53 の急速な分解を促進する。細胞に DNA 傷害が加わると p53 の部位特異的リン酸化が生じ、MDM2 の結合が阻害され、分解が抑制されることで p53 の核内集積が観察される。MDM2 の発

現は、p53 と ARF (alternating reading frame; ヒト p14<sup>ARF</sup>、マウス p19<sup>ARF</sup>) によってフィードバック制御されている。ARF は、サイクリン依存性キナーゼの阻害因子である細胞周期関連分子 p16<sup>INK4a</sup> と多くの配列を共有する蛋白質である。最近、ARF が MDM2 に結合することでその E3 リガーゼ活性を抑制し、さらに MDM2 の核小体から細胞質への移行を阻害することで、p53 タンパク質を安定化することが明らかになった。p14<sup>ARF</sup> 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-ARF) により外来性に p14<sup>ARF</sup> タンパク質を発現させることで、内因性の正常な p53 あるいは外来性に導入した p53 を安定化し、その転写活性を増強させて強い抗腫瘍活性を誘導しようと考えた。*in vitro* の実験系において、低容量の Ad5CMV-p53 と同時に Ad-ARF を共感染させることで、Ad-ARF 濃度に依存性に p53 の発現増強が認められた。しかし、p53 mRNA レベルは一定であり、この現象が p53 mRNA の翻訳後修飾によるものであることを示唆している。p53 発現増強により顕著な併用効果がみられ、p53 標的遺伝子の発現増強も観察された。さらに、ヌードマウスに移植したヒト肺癌腫瘍に低容量の Ad5CMV-p53 と Ad-ARF を同時に腫瘍内投与することで、高容量の Ad5CMV-p53 単独投与を凌駕する抗腫瘍活性が観察された。p53 は単独でも治療遺伝子としては魅力的ではあるが、他の遺伝子と組み合わせることでその効果を選択的に強めることが可能であると考えられる。

**3) 胸膜播種の治療戦略：**p53 遺伝子以外の治療遺伝子の研究も進んでいる。最近、癌細胞の浸潤・転移に重要な分子として、細胞外基質を分解する酵素ヘパラーゼが注目されている。基底膜に浸潤する癌細胞はヘパラーゼの活性を有しており、ヘパラーゼは癌細胞の流出、着床、浸潤過程において重要な役割を果たしていると考えられている。ヘパラーゼ遺伝子の mRNA に相補的なアンチセンス配列の DNA をベクターに組み込み標的癌細胞に導入することで、転写された RNA を標的 RNA と結合させ、ヘパラーゼ遺伝子発現を塩基配列特異的に阻害しようと考えた。肺癌細胞 A549 にヘパラーゼ遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-S/hep) を感染させると、ベクターの濃度依存性に外来性ヘパラーゼの発現が認められ、*in vitro* の Boyden チャンバーを用いたアッセイでは浸潤能の増強が観察された。この系に、ヘパラーゼのアンチセンス・ベクター (Ad-AS/hep) を感染させると、やはり濃度依存性にヘパラーゼの発現が抑制され、A549 細胞の浸潤が特異的に阻害された。さらに、低濃度の Ad-S/hep ベクターを感染させた A549 細胞をヌードマウスの胸腔内に移植する胸膜播種モデルにおいて、Ad-AS/hep ベクターを連続 3 日間胸腔内投与することで播種巣の形成が抑制され、明らかな抗腫瘍活性が認められた。胸膜播種は多くの肺癌症例で見られる進展形式であり、その制御は肺癌治療の重要な課題である。ヘ

表1 本邦における p53 遺伝子治療臨床試験の進行状況

症例	年/性	病理	部位	TNM分類/病期	前治療	投与経路	投与量	回数 (生存日数)
01	58/男	扁平上皮癌	気管分岐部	cT4N0M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 <sup>9</sup> PFU	14 (485)
02	58/男	扁平上皮癌	左肺下葉	cT4N2M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡 CT	10 <sup>9</sup> PFU	9 (340)
03	66/男	扁平上皮癌	右主気管支	cT2N0M0 St IB (術前)	手術 化学療法 レーザー療法	気管支鏡	10 <sup>9</sup> PFU	4 (109)
04	46/女	腺癌	左肺上葉	cT2N3M1 St IV	化学療法	CT	10 <sup>9</sup> PFU + CDDP	10 (619)
05	55/男	扁平上皮癌	右肺下葉	cT4N1M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡 CT	10 <sup>9</sup> PFU + CDDP	3 (165)
06	54/男	扁平上皮癌	左肺上葉	cT3N2M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	CT	10 <sup>9</sup> PFU + CDDP	2 (207)
(東北大学)								
07	71/男	扁平上皮癌	右肺上葉	cT4N1M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 <sup>10</sup> PFU	2 (178)
(岡山大学)								
08	52/男	扁平上皮癌	右肺下葉	cT2N2M0 St IIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 <sup>10</sup> PFU	1 (115)
(岡山大学)								
09	66/男	扁平上皮癌	左肺上葉	cT2N0M0 St IB (術前)	手術 化学療法 放射線療法	CT	10 <sup>10</sup> PFU	4
(東京慈恵医大)								
10	51/男	腺癌	右肺下葉	cT2N2M1 St IV	化学療法	CT	10 <sup>10</sup> PFU + CDDP	1
(東京医大)								
11	55/男	腺癌	右肺上葉	cT4N3M0 St IIIB	化学療法	CT	10 <sup>10</sup> PFU + CDDP	2
(東京医大)								
12	61/男	扁平上皮癌	右肺上葉	cT4N2M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 <sup>10</sup> PFU + CDDP	2

パラナーゼ遺伝子を標的とした胸膜播種の遺伝子治療は、まだ前臨床の段階ではあるが、その有用性が確認されつつある。

【臨床研究】

「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン (CDDP) を用いた遺伝子治療臨床研究」

平成 12 年 4 月に多施設共同の臨床試験に移行しており、平成 14 年 3 月の時点で 12 例の症例に対して p53 遺伝子導入単独あるいはシスプラチン併用で治療が行われた (岡山大学 8 例、東京医大 2 例、東北大学、慈恵会医大、各 1 例) (表 1)。

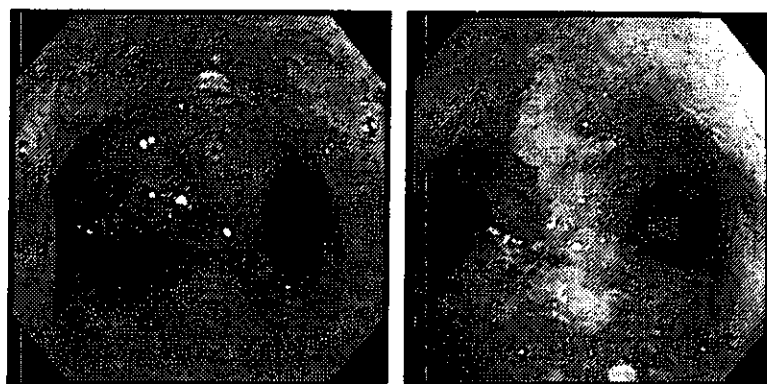
1) **安全性**：現在までのところ、高い確率をもって発症する重篤な副作用は認められておらず、ベクター投与の当日あるいは翌日に一過性の 38°C 台の発熱はみられているが、いずれも自然と軽快している。CT ガイド下投与の際の気胸やシスプラチン由来と思われる嘔気、食欲不振はみられているが、いずれも米国の臨床試験の結果から予測される範囲内であり、本治療は比較的安全に施行可能であると考えられる。

2) **生体内分布**：喀痰から抽出した DNA をテンプレートとしてベクター特異的なプライマーを用いて行った PCR 解析では、10<sup>9</sup> PFU の気管支鏡下の投与の場合、

投与翌日の喀痰に最も高濃度のベクター断片が検出され、以後漸減し、平均して 7 日目の喀痰では検出されなくなっていた。CT ガイド下投与では気管支鏡下投与の際ほど検出はされないが、サイクルによっては投与翌日に強いバンドが認められた。また、腫瘍内局所投与にもかかわらず、投与後 30 分をピークに血漿中にベクターが検出された。しかし、ベクター断片の全身循環に由来すると思われる有害事象は認められていない。Ad5CMV-p53 投与前後の生検サンプルの解析では、48 時間後に採取した組織の DNA-PCR により 42 回の投与のうち 37 回でベクターが確認されており、ほとんどのケースで確実にベクターが標的部位に deliver されていることが証明された。また、同サンプルの RT-PCR により 42 回中 34 回で p53 mRNA 発現が認められ、高率に p53 遺伝子発現が誘導されていることが明らかになった。さらに、血中抗アデノウイルス中和抗体価は、全例で初回投与後に上昇していた (表 2)。すなわち、抗体価の上昇にもかかわらず p53 遺伝子発現は持続的に保たれており、局所投与の場合には全身循環する血中中和抗体は導入遺伝子発現に顕著な影響をおよぼさないと推測された。また、血中抗 p53 抗体価は 1 例で比較的継続的に上昇がみられたが、7 例では有意な変化は認められなかった。

表2 血中抗体に関する解析

Pt No. / Initial	Cycle	Enzyme Immuno Assay		Ad5 Neutralization Assay
		Anti-p53 (U/ml) x 1000	Anti-Ad	
Pt #1 / F-A	pre	(-)	17.71	20
	1	(-)	26.46	1280
	2	(-)	29.65	1280
	3	(-)	35.24	2560
	4	(-)	70.63	1280
	5	(-)	51.35	1280
	6	(-)	56.46	2560
	final	(-)	62.47	5120
Pt #2 / T-M	pre	(-)	12.16	< 20
	1	(-)	31.03	320
	2	(-)	43.53	320
	3	(-)	65.83	640
	4	(-)	56.82	320
	5	(-)	76.47	160
	6	(+)	55.03	160
	final	(-)		340
Pt #3 / S-I	pre	(-)	10.36	< 20
	1	(-)	22.82	20
	2	(-)	23.86	40
	3	(-)	24.63	20
Pt #4 / N-M	pre	(-)	13.14	320
	1	(+)	48.68	160
	2	(+)	14.98	1280
	3	(+)	18.10	1280
	4	(-)		1280
	5	(+)		1280
	6	(+)	30.11	5120
	final	(+)	48.94	2560



治療前

治療後

図1 症例1における Ad5CMV-p53 局所投与の抗腫瘍効果

ベクターは経直腸的エコーガイド下に前立腺内に直接投与され、その後抗ウイルス薬であるガンシクロビル<sup>®</sup>の全身投与が行われた。現在までのところ、重篤な有害事象は特に認められていない。治療後の前立腺生検組織では HSV-tK 遺伝子が確認されており、確実にベクター投与が施行されていることが証明された。腫瘍マーカー PSA の変化に関しては、第1例目では顕著な低下はみられなかったが、上昇が一時的に鈍化した。

3) 臨床効果：初期量 ( $10^9$  PFU) の Ad5CMV-p53 を投与した6例の臨床効果は、PR (partial response) 1例、SD (stable disease) 4例、PD (progressive disease) 1例であり、1例のPR症例と2例のSD症例、計3例では、呼吸機能の改善、血痰の消失、肺活量の増加と咳症状の軽快などのQOL (quality of life)の改善や腫瘍マーカーの低下などの臨床的有用性が確認された。第1例目の症例では、気管分岐部の扁平上皮癌の退縮 (PR) が見られ、1年間、計14回の投与を行うことが可能であった(図1)。治療期間中、病理学的には complete remission (CR)には至らなかったが、腫瘍量は明らかに減少し、そこからの腫瘍増殖は月1回のベクター投与で抑制されていた。左肺上葉の腺癌を持つ第4例目の症例でも、前医で大量の抗癌剤を使用したにもかかわらず増大していた腫瘍が、遺伝子治療とシスプラチンの併用を開始するとその増殖が止まり、治療を中止した約8ヶ月後までほぼサイズが変化しなかった。さらに興味深い点は、この症例では両肺野に多数みられた微小肺内転移も治療期間中増大しなかったことである。これらの症例では、明らかに腫瘍の増殖抑制が観察されており、最終的には再増殖に至ったとしても、その有効性は評価可能と考えられる。

「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」

平成13年3月27日に第1例目の症例への投与が施行され、現在までに計3症例の治療が終了している。

現在のところいずれの臨床研究も順調に進んでいる。非小細胞肺癌に対する p53 遺伝子治療は、比較的安全に施行可能であることが明らかになった。また、症例によっては腫瘍縮小効果や増殖抑制が認められた。現在は極めて進行した肺癌患者が対象であるが、 $10^{11}$  PFUの最高容量の安全性が確認されれば積極的に他の治療法との併用を検討することができる。例えば、外科的切除可能な症例に術前投与することで腫瘍サイズの縮小を期待したり、また術中の腫瘍細胞散布による転移を抑制することもできる。根治切除不能な症例の切除断端に投与することで、局所再発や遺残腫瘍組織の再増殖を予防することができる。すなわち、より早期の患者に使用することが可能となり、集学的治療法の一つの選択肢として考えられるようになると期待される。前立腺癌に対する HSV-tK/ガンシクロビル遺伝子治療も安全に行えることが明らかになりつつある。前立腺癌は局所療法の効果期待できる腫瘍の一つであり、今後標準的な治療となる可能性もある。研究的にも興味深い知見が得られている。肺癌組織へのアデノウイルスベクターの投与により、血漿中でベクター断片を検出することが可能であった。一方、同じ腫瘍内局所投与でも、前立腺に投与後は血漿中ではベクターは確認できなかった。この結果は、固形腫瘍への腫瘍内局所投与でも標的臓器によりその生体内分布が異なることを示しており、今後の遺伝子治療研究にとって重要な情報となると思われる。

## D. 結論

アデノウイルスベクターを用いた局所的な遺伝子治療は比較的安全に施行可能であり、遺伝子導入およびその発現が確認された。また、アポトーシスの誘導が機序と考えられる抗腫瘍効果が観察された。

## E. 研究発表

### 1) 論文発表

1. Fukazawa, T., Fujiwara, T., Kadowaki, Y., et al.: Accelerated degradation of cellular FLIP protein through the ubiquitin-proteasome pathway in p53-mediated apoptosis of human cancer cells. *Oncogene*, 20: 5225-5231, 2001.
  2. Nakashima, T., Sun S. Y., Fujiwara, T., et al.: All-trans-retinoic acid enhances the effect of adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 111: 1459-1464, 2001.
  3. Uno, F., Fujiwara, T., Takata, Y., et al.: Antisense-mediated suppression of human heparanase gene expression inhibits pleural dissemination of human cancer cells. *Cancer Res.*, 61: 7855-7860, 2001.
  4. Shao, J., Teraishi, F., Katsuda, K., et al.: p53 inhibits adriamycin-induced down-regulation of cyclin D1 expression in human cancer cells. *Biochem. Bioph. Res. Co.*, 290: 1101-1107, 2002.
  5. Tango, Y., Fujiwara, T., Itoshima, T., et al.: Adenovirus-mediated p14<sup>ARF</sup> gene transfer cooperates with Ad5CMV-p53 to induce apoptosis in human cancer cells. *Hum. Gene Ther.*, (in press), 2002.
  6. Usuda J, Okunaka T, Kato H., et al.: Increased cytotoxic effects of photodynamic therapy in IL-6 gene transfected cells via enhanced apoptosis. *Int. J. Cancer*, 93: 475-480, 2001.
  7. Saito J, Saijo Y, Nukiwa T, et al.: A phase II trial of oral UFT plus cisplatin (CDDP) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 31: 285-293, 2001.
  8. Iwakami SI, Setoguchi Y, Saijo Y, et al.: Replication-deficient adenovirus-mediated transfer of B7-1 (CD80) cDNA induces anti-tumor immunity in isolated human lung cancer. *Respiratory*, 6: 135-144, 2001.
  9. Pradono P, Saijo Y, Nukiwa T., et al. Gene transfer of thrombospondin (TX) A<sub>2</sub> synthase and prostaglandin (PG) I<sub>2</sub> synthase antithetically altered Tumor angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res.*, 62: 63-66, 2001.
  10. Nasu, Y., Bangma, C.H. Hull, et al.: Combination gene therapy with adenoviral vector-mediated HSV-tk + GCV and IL-12 in an orthotopic mouse model for prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 4: 44-55, 2001.
  11. 藤原俊義、田中紀章：アデノウイルスベクターを用いた肺癌の遺伝子治療。 *医学のあゆみ* 199: 673-677, 2001.
  12. 藤原俊義、田中紀章：p53 遺伝子治療における抗腫瘍活性増強のストラテジー。 *遺伝子医学* 6: 15-20, 2001.
  13. 藤原俊義、田中紀章：p53 遺伝子を用いた肺癌の遺伝子治療。「新臨床医のための分子医学シリーズ 遺伝子治療の新展開：ベクター開発と臨床応用の最前線」(谷憲三朗、浅野茂隆、編) pp97-108、羊土社、東京、2001.
  14. 藤原俊義、田中紀章：p53 遺伝子とアポトーシス：がん遺伝子治療への応用。「がん治療におけるアポトーシスの応用」(北島政樹、佐治重豊、編) pp64-78、医薬ジャーナル社、大阪、2001.
  15. 藤原俊義、田中紀章：p53 による癌の遺伝子治療。「p53 研究の新たな挑戦」(*実験医学 増刊*) (田矢洋一、編集) pp1164-1170、羊土社、東京、2001.
  16. 藤原俊義、田中紀章：p53 を用いた遺伝子治療。「癌治療の先端に迫る！」(*実験医学 増刊*) (黒木登志夫、編集) pp2564-2571、羊土社、東京、2001.
- ### 2) 学会発表
1. 藤原俊義、田中紀章：p53 遺伝子を用いた肺癌の遺伝子治療：癌特異的に作用する遺伝子製剤としての可能性。 **第41回日本癌呼吸器学会総会(シンポジウム)**、2001.
  2. 藤原俊義、片岡正文、香川俊輔、田中紀章：p53 遺伝子異常を標的とした遺伝子治療：臨床試験の現況と問題点。 **第101回日本外科学会総会(パネルディスカッション)**、2001.
  3. 藤原俊義、田中紀章：肺癌の遺伝子治療：遺伝子導入技術と臨床応用の現況。 **日本麻酔科学会第48回大会(シンポジウム[依頼])**、2001.
  4. 藤原俊義：がんの遺伝子治療。 **日本農芸化学会 2001 年度関西・西日本・中四国支部合同大会シンポジウム「バイオサイエンスの世紀」(シンポジウム)**、2001.
  5. 藤原俊義：p53 遺伝子を用いた癌の遺伝子治療。 **第31回放射線による制癌シンポジウム(シンポジウム)**、2001.
  6. 藤原俊義：p53 遺伝子を用いた癌の遺伝子治療：遺伝子製剤としての可能性。 **日本放射線影響学会第44回大会(ワークショップ)**、2001.
  7. 藤原俊義：遺伝子治療の早期臨床試験：課題と展望。 **第39回日本癌治療学会総会(特別企画「癌薬物療法早期臨床試験の課題と展望」)**、2001.
  8. 香川俊輔、藤原俊義、片岡正文、Roth, J. A., Fang, Bingliang、田中紀章：TRAIL 遺伝子による癌細胞特異的な apoptosis 誘導と bystander 効果。 **第39回日本癌治療学会総会(サイエンティフィック・シンポジウム)**、2001.
  9. 藤原俊義：遺伝子治療：臨床応用の現況と展望。 **平成13年度第2回日本癌学会シンポジウム「癌治療に対する治療戦略-from bench to bed side-」(シンポジウム)**、2001.
  10. 藤原俊義：p53 遺伝子による癌の遺伝子治療：臨床応用の現況と展望。 **第18回よこはま21世紀フォーラム「新世紀の遺伝子医療」(シンポジウム)**、2001.
  11. 藤原俊義、田中紀章：p53 遺伝子を用いた癌の遺伝子治療：臨床応用の現況と今後の課題。 **第24回日本分子生物学会年会(シンポジウム)**、2001.

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤原俊義、 田中紀章	p53 遺伝子を用いた肺癌の遺伝子治療.	谷憲三朗、 浅野茂隆	遺伝子治療の新展開： ベクター開発と臨床応用の最前線	羊土社	東京	2001 年	pp97-108
藤原俊義、 田中紀章	がん治療におけるアポトーシスの応用	北島政樹、 佐治重豊	がん治療におけるアポトーシスの応用	医薬ジャーナル社	大阪	2001 年	pp64-78
藤原俊義、 田中紀章	p53 による癌の遺伝子治療	田矢洋一	p53 研究の新たな挑戦	羊土社	東京	2001 年	pp1164-1170
藤原俊義、 田中紀章	p53 を用いた遺伝子治療.	黒木登志夫	癌治療の先端に迫る！	羊土社	東京	2001 年	pp2564-2571

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shao, J., Fujiwara, T., Tanaka, N., et al.	p53 inhibits adriamycin-induced down-regulation of cyclin D1 expression in human cancer cells.	Biochem. Bioph. Res. Co.	290 :	1101-1107	2002
Fukazawa, T., Fujiwara, T., Kadowaki, Y., et al.	Accelerated degradation of cellular FLIP protein through the ubiquitin-proteasome pathway in p53-mediated apoptosis of human cancer cells.	Oncogene	20	5225-5231	2001
Nakashima, T., Sun S. Y., Lotan, R., Fujiwara, T., et al.	All-trans-retinoic acid enhances the effect of adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in head and neck squamous cell carcinoma.	Laryngoscope	111	1459-1464	2001
Uno, F., Fujiwara, T., Takata, Y., et al.	Antisense-mediated suppression of human heparanase gene expression inhibits pleural dissemination of human cancer cells.	Cancer Res.	61	7855-7860	2001
Usuda J, Okunaka T, Kato H., et al.	Increased cytotoxic effects of photodynamic therapy in IL-6 gene transfected cells via enhanced apoptosis	Int. J. Cancer	93	475-480	2001
Shou Y., Hirano T., Kato H., et al.	Influence of angiogenesis factors and matrix metalloproteinases upon tumour prognosis in non-small cell lung cancer.	Br. J. Cancer	85	1706-1712	2001
Saito J, Saijo Y, Nukiwa T, et al.	A phase II trial of oral UFT plus cisplatin (CDDP) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).	Lung Cancer	31	285-293	2001



Iwakami SI, Setoguchi Y, Saijo Y, et al.	Replication-deficient adenovirus-mediated transfer of B7-1 (CD80) cDNA induces anti-tumor immunity in isolated human lung cancer.	Respiratory	6	135-144	2001
Pradono P, Saijo Y, Nukiwa T., et al.	Gene transfer of thromboxan (TX) A <sub>2</sub> synthase and prostaglandin (PG) I <sub>2</sub> synthase antithetically altered Tumor angiogenesis and tumor growth.	Cancer Res.	62	63-66	2001
Saijo Y, Sato G, Nukiwa T., et al.	Expression of nucleolar protein p120 predicts poor prognosis in patients with stage-I lung adenocarcinoma .	Ann. Oncol.	12	1121-1125	2001
Nasu, Y., Bangma, C.H. Hull, et al.	Combination gene therapy with adenoviral vector-mediated HSV-tk + GCV and IL-12 in an orthotopic mouse model for prostate cancer.	Prostate Cancer and Prostatic Diseases	4	44-55	2001
藤原俊義、田中紀章	アデノウイルスベクターを用いた肺癌の遺伝子治療.	医学のあゆみ	199	673-677	2001
藤原俊義、田中紀章	p53 遺伝子治療における抗腫瘍活性増強のストラテジー.	遺伝子医学	6	15-20	2001
中村治彦、他	CGH と FISH で検出した肺癌染色体異常.	Cytometry Research	11	9-14	2001
中村治彦、加藤治文:	DNA microarray による肺癌遺伝子発現解析	Medico	32	283-285	2001

20010433

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。