

**厚生労働科学研究費補助金
がん克服戦略研究事業**

**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と臨床評価法の開発]**

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 河原 正明

平成16（2004）年3月

目 次

I. 総括研究報告書 (別添 4)

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と臨床評価法の開発 河原正明	————— 1
--	---------

II. 分担研究報告 (別添 5)

1. ヒト肺癌拒絶抗原・サイトカイン遺伝子と肺癌発症マウスを用いたヒト肺癌発症予防及び治療モデルの開発 岡田全司	————— 8
2. 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した非小細胞肺癌におけるWISP-1の発現と診断・予後との関連についての研究 清水哲雄	————— 17
3. 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診断・治療法と臨床評価法の開発 —80歳以上高齢者肺癌の治療選択に関する調査研究— 小松彦太郎	————— 21
4. Multi-Detector Computed Tomographyを用いた肺癌原発巣からリンパ流路描出法に関する研究 —国立病院、療養所呼吸器ネットワークを利用した多施設第Ⅲ相臨床研究— 杉 和郎	————— 28
5. 国立病院・診療所呼吸器ネットワークを利用した、肺癌に対する新しい診断・治療法と臨床評価法の開発：進行非小細胞癌におけるUFT、Gemcitabine(GEM)、Vinorelbine(VNR)併用化学療法第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験および薬物動態の検討、及び80歳以上の超高齢者肺癌症例に対する治療ガイドライン作成にむけた、呼吸器ネットワークを利用したアンケート調査 原 信之	————— 34
6. 呼吸器ネットワークを利用した肺癌治療対策における国立病院・療養所の位置づけ 深井志摩夫	————— 40
7. 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の開発) 西村一孝	————— 45

8. 新しい治療法の開発に関する研究	————— 49
長期生存例（原発性肺癌術後2年以上経過例）での再手術例に おける臨床的研究（アンケート調査）	
坂井 隆	
9. 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した肺癌検診における	————— 53
ヘリカルCTスキャン導入に関するアンケート調査報告と今後の方向性	
黒田清司	
10. 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した肺癌に伴う	————— 57
傍腫瘍神経症候群の調査 —アンケート調査票の作成について—	
松岡幸彦	
11. ヒト肺癌拒絶抗原遺伝子を用いた新しい肺癌ワクチン遺伝子療法	————— 59
モデルマウスの確立と新しい肺がん拒絶抗原・抗体を用いた肺がん 手術組織の解析	
井内敬二	
 III. 研究成果の刊行に関する一覧表（別添6）	 ————— 65

厚生労働科学研究費補助金（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と臨床評価法の開発]

主任研究者 河原正明 国立療養所近畿中央病院 診療部長

研究要旨

呼吸器ネットワークに参画している 54 施設に対して HOSPnet を利用することにより、肺癌に対する標準的治療の確立につながる共同研究が、今後も実施できることが判明した。HOSPnet を通じた臨床研究の体制が充実されつつある。

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	西村一孝 国立療養所愛媛病院副院長 副院長
	清水哲雄 国立療養所道北病院 病院長	坂井 隆 国立三重中央病院 診療部長
	小松彦太郎 国立療養所東京病院 副院長	黒田清司 国立療養所盛岡病院 病院長
	杉 和郎 国立療養所山陽病院 臨床研究部長	松岡幸彦 国立療養所東名古屋病院 病院長
	原 信之 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 副院長

深井志摩夫
国立療養所晴嵐荘病院
病院長

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呼吸器ネットワークを利用し肺癌に対する新しい治療法を多施設共同研究として実施する。

- ②新しい臨床評価研究を行う。
- ③呼吸器ネットワークの施設に HOSPnet を通じて実施可能な研究につき調査を行なう。
- ④肺癌組織の臨床評価研究を実施する。
- ⑤新しい肺癌抗原の臨床応用を研究する。

B. 研究方法

- 1 - 「進行非小細胞肺癌における UFl, GEM, VNR 併用化学療法の臨床第 I/II 相試験」を HOSPnet を利用して遂行する。
- 2 - CT 用造影剤を用いて HRCT 撮像による腫瘍からのセンチネルリンパ流描出法を開発する。
- 3 - 調査：a. 80 歳以上高齢者肺癌の治療選択に関する調査
b. 別研究として、80 歳以上肺癌症例に対する治療方法選択に関して、ワーク施設の医師の意識調査する。
c. 呼吸器ネット肺癌検診におけるヘ

リカル CT スキャン導入に関するアンケート調査を実施する。

d. 慢性膿胸に合併した肺癌症例を呼吸器ネットワークを利用して集計する。

- 4 - 非小細胞肺癌組織中 WISP-1 の発現を検討し、予後因子となるか検討する。
- 5 - 新しい肺がん抗原（L523s 及び L985p）および L985p 抗体や Asialo GM₂ 抗体の研究を呼吸器ネットワーク施設で進める。

（倫理面への配慮として）

上記の研究・調査に対し、各施設において IRB の承認を得、研究対象者に対する人権擁護上の配慮し、インフォームドコンセントを得て、文書により同意を得る。

C. 研究結果

1) 新しい治療法：「進行非小細胞肺癌における UFl, GEM, VNR 併用化学療法の臨床第 I/II 相試験」を HOSPnet を利用して第 I 相試験を完了した。現在第 II 相試験中である。7 施設が IRB を通過した。33 例の予定中 16 例が登録されている。

2) 新しい臨床評価研究：CT 用造影剤を用いて HRCT 撮像による腫瘍からのセンチネルリンパ流描出法を考案した。

3) 調査：a. 80 歳以上高齢者肺癌の治療選択に関する調査：研究計画書、症例登録用紙、各施設での IRB 提出用書類を作成し、HOSPnet で呼吸器ネットワーク参加施設に送り、平成 15 年 12 月下旬より研究参加を呼び掛けた。HOSPnet を使ったの登録、無記名での fax 集計を行っている。参加表

明施設は 12 施設（登録開始施設 3、IRB 準備中 9 施設）で 1 例が登録された。これは実際の症例にたいして同意を得、医師が治療選択を HOSPnet に報告する形式である。

b. 別研究として、80 歳以上肺癌症例に対する治療方法選択に関して、呼吸器ネットワーク施設の医師の意識調査をした。九州・沖縄地区呼吸器基幹 12 施設に対しアンケート調査を実施。74 名から返事を得た。

c. 肺癌検診におけるヘリカル CT スキャン導入に関するアンケート調査を全国 56 施設に行い、17 施設から回答を得た。肺癌検診事業関与施設は 13 施設であった。一次検診の読影に 11 施設が関与あり、ハイリスクグループへの CT スキャンは 6 施設（55 %）でおこなわれていた。ヘリカル CT の検診導入に関して積極的賛成 5、条件付き賛成 7 施設と計 12 施設（80%）が導入に賛成であった。費用、方法、読影体制、読影能力の評価法・向上などの問題点が指摘された。

d. 肺癌術後長期生存例での再手術例に関するアンケートを調査中である。

e. 肺癌の傍腫瘍神経症候群を調査し、前向きに呼吸器ネットワーク施設で登録できるように調査票を作成中である。

f. 慢性膿胸に合併した肺癌 12 例を呼吸器ネットワーク参加施設で集計した。慢性膿胸患者の肺癌は膿胸周囲に集積して発生する傾向があること、切除可能例もあることが示された。

4) 肺癌組織臨床評価研究：非小細胞肺癌組織中 WISP-1 の発現を検討した。多変量解析で WISP-1 は独立した予後因子であった。前向き研究として多施設からの切除標本を 1 ヶ月以内に責任研究施設に郵送し、p53, bcl-2, p27, TTF-1, EGFR, VEGF, WISP-1, hTERT などの発現と予後との関連についての共同研究を推し進めている。

5)a. 肺癌患者血清中に新しい肺癌抗原（L523s 等）数種に対する特異的抗体を検出し、新しい早期肺癌診断法の可能性が示された。L985p 抗原を用いた新しい小細胞肺癌（SCLC）特異診断法を開発した。

b. Asialo GM2 は小細胞肺癌細胞膜表面に特異的に発現し、抗 asialo GM2 抗体で apoptosis を起こすことを明らかにした。

D. 考察

1) 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標準治療研究：「Uft, GEM, VNR 併用化学療法臨床第 I/II 相試験」の第 II 相試験中である。呼吸器ネットワーク施設において治療研究を HOSPnet を利用して進めていくことが可能になった。

2) 今年度は高齢者肺癌、肺癌検診等調査を主に行い、呼吸器ネットワークの意見を集約した。これらは今後の基盤整備および研究方針に役立った。

3) 呼吸器ネットワークを利用して肺癌組織等の利用によりトランスレーショナルリサーチを行えることが把握できた。

4) 今後呼吸器ネットワーク施設間で、政策医療胸部悪性疾患症例データベースシステムと連携しながら研究を図っていく。

5) 新しい肺癌抗原（L523s 及び L985p）および L985p 抗体や Asialo GM2 抗体の研究を呼吸器ネットワーク施設で進める。

E. 結論

呼吸器ネットワークに参画している 54 施設に対して HOSPnet を利用することにより、肺癌に対する標準的治療の確立につながる共同研究が、今後も実施できることが判明した。しかし、さらに各施設のインセンティブを活性化すること及び種々の委員会などを設けることにより HOSPnet を

通じて臨床研究ができる基盤づくりが肝要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawahara M.: Screening for lung cancer. Current Opinion in Oncology Vol.16 (in press) 2004
2. Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro SI, Nakagawa K, Saito H, Matsui K, Kawahara M, Senba H, Takada Y, Kudoh S, Nakano T, Katakami N, Sugiura T, Hosono T, Ariyoshi Y.: Randomised phase II study of docetaxel/cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG9803). Br J Cancer: 90(1):87-92. 2004
3. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, Sugiura T, Kawahara M, Yokoyama A, Yokota S, Yoneda S, Matsui K, Kudo S, Shibuya M, Isobe T, Segawa Y, Nishiwaki Y, Ohashi Y, Niitani H: Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group: Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol.: 22(2):254-61. 2004
4. Sawabata N, Keller SM, Matsumura A, Kawashima O, Hirono T, Osaka Y, Maeda H, Fukai S, Kawahara M: Japan National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer.: The impact of residual multi-level N2 disease after induction therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer ;42(1):69-77. 2003
5. Kato H, Furukawa K, Sato M, Okunaka T, Kusunoki Y, Kawahara M, Fukuoka M, Miyazawa T, Yana T, Matsui K, Shiraishi T, Horinouchi H.: Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer ;42(1):103-11. 2003
6. Takeda K, Negoro S, Sawa T, Nakagawa K, Kawahara M, Isobe T, Kudoh S, Masuda N, Niitani H, Fukuoka M: A phase II study of topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer.: Clin Lung Cancer ;4(4):224-8. 2003
7. Hosoe S, Komuta K, Shibata K, Harada H, Iwamoto Y, Ohsaki Y, Morioka T, Origasa H, Fukushima M, Furuse K, Kawahara M: Gemcitabine and vinorelbine followed by docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial of nonplatinum sequential triplet combination chemotherapy (JMTO LC00-02). Br J Cancer. 88(3):342-7. 2003
8. Okada M, Iwasaki T, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Inanaga Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Watanabe Y, Mori J, Ishizaki K, Yamamoto S, Inoue Y, Matsumura A, Iuchi K, Sakatani M, Kawahara M.: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. American Association for Cancer Research 2003 Annual Meeting. p1291 2003
9. 沖塩協一、河原正明：非小細胞肺癌の化学療法における新たな展開 非小細胞肺癌の放射線同時併用における化学

- 療法. 呼吸器科 3 卷 3 号 Page199-206
2003.3
10. 小河原光正、河原正明：臨床医のための新薬の知識 2003 抗癌剤 抗悪性腫瘍性抗生物質 塩酸アムルピシン. 臨床と薬物治療 22 卷 4 号 Page349-351 2003.4
 11. 河原正明：高齢者肺癌に標準的治療は存在するか？ EBM 呼吸器疾患の治療 406-416
 12. 河原正明：呼吸器疾患における気管支鏡診断 臨床診療実践ガイダンス-胸部疾患① 26-36
 13. 河原正明：特発性自然気胸と診断された。再発を予防したい。暮しと健康 82 2003.5
 14. 多田敦彦、瀧川奈義夫、柴山卓夫、斎藤龍生、本廣昭、前田元、深井志摩夫、小松彦太郎、河原正明：肺癌の診断時における脳転移の頻度. 肺癌 第 43 卷第 3 号 259-264 2003
 15. 澤祥幸、吉田勉、石黒崇、小河原光正、河原正明、山本暁、横田総一郎、前田元、浅本仁：CDDP、VDS、MMC 併用化学療法・胸部放射線治療後に手術が行われた局所進展型非小細胞肺癌の術後肺毒性に関する検討 癌と化学療法 30(11):1745-9(2003)
 16. 岡田全司、田中高生、喜多洋子、桑山さち子、川口知哉、松村晃秀、井内敬二、坂谷光則、斉藤泉、河南有希子、森山光章、中村洋一、河原正明：肺癌関連抗原遺伝子治療によるヒト肺癌治療モデルの研究 Cancer Science (1347-9032) 94 卷 Suppl. Page194 (2003)
2. 学会発表
1. 松村晃秀, 井内敬二, 奥村明之進, 田中壽一, 佐々木秀文, 田村光信, 後藤正志, 中宣敬, 河原正明, 山本暁：縦隔原発悪性胚細胞性腫瘍の治療成績 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 2. 本廣昭, 渡辺健寛, 澤端章好, 柿崎徹, 田村厚久, 松村晃秀, 石川清司, 工藤宏一郎, 荒谷義和, 小松彦太郎, 河原正明：悪性胸膜中皮腫に対する手術療法の意義 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 3. 田村厚久, 蛇沢晶, 根本悦夫, 前田元, 井内敬二, 深井志摩夫, 小松彦太郎, 河原正明：慢性膿胸患者における肺癌 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 4. 檜田直也, 久保田馨, 仁保誠治, 後藤功一, 大松広伸, 柿沼龍太郎, 河原正明, 松井薫, 土屋智, 杉浦孝彦, 永井完治, 西脇裕：肺癌化学療法に対する意識調査 担癌患者, 医療従事者間の認識の差 第 44 回日本肺癌学会総
 5. 植島久雄, 中川和彦, 大江裕一郎, 根来俊一, 松井薫, 大林加代子, 高田佳木, 西脇裕, 杉浦孝彦, 横田総一郎, 河原正明, 西條長宏, 福岡正博, 有吉寛：進展型小細胞肺癌に対するアムルピシンとシスプラチンの併用第 1/2 相臨床試験 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 6. 安宅信二, 河原正明, 小河原光正, 川口知哉, 沖塩協一, 中宣敬, 木村剛, 藤田結花, 土屋智, 二宮清, 深井志摩夫, 小松彦太郎：進行非小細胞肺癌における UFT, ゲムシタビン, ビノレルピン併用化学療法の臨床第 I 相試験 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 7. 鈴木真優美, 木村剛, 中宣敬, 沖塩協一, 川口知哉, 安宅信二, 小河原光正, 河原正明, 深井志摩夫, 小松彦太郎：PS3,4

- 小細胞肺癌(SCLC)に対する治療法の検討 第44回日本肺癌学会総会 東京 2003年11月
8. 小河原光正, 河原正明, 安宅信二, 川口知哉, 沖塩協一, 中宣敬, 木村剛, 井上康, 竹内広史, 鈴木真優美, 南誠剛, 馬渡秀徳: 縦隔・肺門付近の肺癌診断における気管支超音波検査及び経気管支針生検/細胞診の有用性について 第44回日本肺癌学会総会 東京 2003年11月
 9. 中宣敬, 河原正明, 小河原光正, 安宅信二, 川口知哉, 沖塩協一, 井上康, 木村剛, 鈴木真優美, 馬渡秀徳, 竹内広史: 当院におけるCTガイド下経皮針生検の成績 第44回日本肺癌学会総会 東京 2003年11月
 10. 川口知哉, 湯峯克也, 竹内広史, 鈴木真優美, 木村剛, 中宣敬, 沖塩協一, 安宅信二, 小河原光正, 河原正明, 松村晃秀, 井内敬二, 山本暁, 桑山さち子: 肺癌におけるヒトパピローマウイルス感染の臨床病理学的検討 第44回日本肺癌学会総会 東京 2003年11月
 11. 前田元, 深井志摩夫, 小松彦太郎, 河原正明: 喫煙と性差は肺癌の予後にどう影響するか? 国立療養所肺癌研究会における切除13,000例の分析から 第44回日本肺癌学会総会 東京 2003年11月
 12. 河原正明, 一瀬幸人, 吉森浩三, 酒井洋, 中井祐之, 相浦孝彦, 仁井谷久暢: 非小細胞肺癌患者に対するS-1とシスプラチン併用療法の第II相試験 第44回日本肺癌学会総会 東京 2003年11月
 13. 木村剛, 河原正明, 小河原光正, 細江重人, 安宅信二, 川口知哉, 沖塩協一, 中宣敬, 鈴木真優美, 竹内広史: 切除不能の悪性胸膜中皮腫に対する weekly カルボプラチン, CPT-11 併用療法の臨床第II相試験 第41回日本癌治療学会総会 札幌 2003年10月
 14. 小河原光正, 河原正明, 安宅信二, 川口知哉, 沖塩協一, 中宣敬, 木村剛, 鈴木真優美, 竹内広史: 肺癌診断における経気管支針吸引細胞診・生検時の気管支超音波検査の有用性の検討 第41回日本癌治療学会総会 札幌 2003年10月
 15. 堀尾芳嗣, 杉浦孝彦, 一瀬幸人, 吉森浩三, 酒井洋, 中井祐之, 河原正明, 仁井谷久暢: 非小細胞肺癌患者を対象としたS-1とシスプラチン併用療法の検討 第41回日本癌治療学会総会 札幌 2003年10月
 16. 笠井潔, 佐藤昇志, 川口知哉, 河原正明, 小河原光正: 非喫煙者発生肺癌におけるHPV感染の分子病理学的検索 第62回日本癌学会 愛知 2003年9月
 17. 岡田全司, 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 川口知哉, 松村晃秀, 井内敬二, 坂谷光則, 斉藤泉, 河南有希子, 森山光章, 中村洋一, 河原正明: 肺癌関連抗原遺伝子治療によるヒト肺癌治療モデルの研究 第62回日本癌学会 愛知 2003年9月
 18. 木村剛, 山内勢津子, 中宣敬, 沖塩協一, 川口知哉, 安宅信二, 小河原光正, 河原正明: IV期非小細胞肺癌における治療内容の変化 新規抗癌剤登場前後の比較 第77回日本肺癌学会関西支部会 2003年2月
 19. 桑山さち子, 田中高生, 河原正明, 松村晃秀, 井内敬二, 細江重人, 川口知哉, 小河原光正, 井上義一, 喜多洋子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里美, 松本久美, 坂谷光則, 岡田全司: 新しい肺がんワクチン開発のための生体内ヒト抗腫瘍免疫解析モデル

(SCID-PBL/hu)の確立 第43回日本
呼吸器学会総会 福岡 2003年3月

20. 山内勢津子, 湊義彰, 村井隆太, 木村剛,
井上康, 中宣敬, 沖塩協一, 川口知哉,
安宅信二, 小河原光正, 河原正明: 術
後気管支断端再発腫瘍症例に対するア
ルゴンプラズマ凝固療法 気管支学会

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

（分担）研究報告書

ヒト肺癌拒絶抗原・サイトカイン遺伝子と
肺癌発症マウスを用いたヒト肺癌発症予防及び治療モデルの開発

分担研究者 岡田全司 国立療養所近畿中央病院 臨床研究センター 部長

研究要旨

（１）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、肺がんの治療効果を解析した。その結果、有意差をもって治療効果も示す画期的な発見をした。しかも、c-Ha-ras 肺がん細胞に特異的なキラー T 細胞誘導効果と相関することを明らかにした。

（２）IL-2 レセプター γ 鎖遺伝子をノックアウトした SCID マウスは極めてヒト T 細胞の生着が良く、ヒト癌細胞 CESS に対する極めて強いヒト CD8 陽性キラー T 細胞が誘導された。ヒトキラー T を介した抗腫瘍効果解析モデルに有用であることを明らかにした。

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）に厚生労働省より指定され、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。

B. 研究方法

（１）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）。アデノウイルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子をウレタン投与後 0 ~ 28 日の種々の日程で、しかも回数も 3 ~ 6 回と変えて生体内投与（i・p）し、肺癌の大きさ予防効果・治療効果で比較検討した。（岡田全司・井内敬二・河原正明）さらに、この IL-6 関連遺伝子予防投与 c-Ha-ras transgenic マウスの脾臓 T 細胞での自己の c-Ha-ras 癌細胞に対するキラー T 細胞活性を解析した。（岡田全司・井内敬二・河原正明・野村達次）

（2）IL-2 レセプター γ 鎖遺伝子をノックアウトした SCID マウスのヒト T 細胞の生着率や、ヒトキラー T を介した抗腫瘍効果を解析した。

（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。

C. 研究結果

（1）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、肺がん発症の治療効果を示す、画期的な系を確立した。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した群はコントロールに比し、肺癌の大きさの減少を認め、治療効果を示した。この治療効果は、ウレタン投与後 1 ~ 7 日後のみでなし、14 ~ 28 日の後期に IL-6 関連遺伝子で治療した群でも抗癌効果を示した。肺癌発症モデル動物を用いた世界に先駆けての治療効果を明らかにし、肺癌発症マウスを用いた新しい画期的な治療開発モデルを開発した。

この IL-6 関連遺伝子治療投与 c-Ha-ras transgenic マウスの脾臓 T 細胞ではキラー T 細胞が増強した。このキラー T 活性は c-Ha-ras 肺癌細胞に特異的であることを明らかにした。（岡田全司・井内敬二・河原正明）

（2）IL-2 レセプター γ 鎖遺伝子をノックアウトした SCID マウスは極めてヒト T 細胞の生着が良く CESS ヒト癌細胞に対するヒトキラー T 細胞が通常の SCID-PBL/hu に比し強く誘導された。ヒトキラー T を介した抗腫瘍効果解析モデルに有用であることを明らかにした。

D. 考察

（1）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、肺がん発症の治療効果を示す、画期的な系を確立した。治療効果を明らかにし、肺癌発症マウスを用いた新しい画期的な治療開発モデルを開発した。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。この c-Ha-transgenic マウスは、このような目的を満たすことより、新しいヒト肺癌治療ならびに新しいヒト肺癌予防法の確立に重要な武器を提供するものである。c-Ha-ras 肺癌発症マウスで予防効果のみでなく治療効果を得たことは、ヒト肺癌発症の予防・治療応用の突破口となる。

(2) IL-2 γ 鎖遺伝子をノックアウトした NOD-SCID マウスは、ヒトキラー T を介した抗腫瘍効果解析モデルに有用であることを明らかにした。これを用いて、ヒト肺癌抗原、ワクチン投与 SCID-PBL/hu 解析モデルを開発中である。

E. 結論

1) 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及び治療効果を示す画期的な発見をした。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 関連遺伝子治療投与 c-Ha-ras transgenic マウスの脾臓 T 細胞では自己の肺癌細胞に対するキラー T 細胞の分化を誘導した。(岡田、井内、河原、野村)

2) IL-2 γ 鎖遺伝子をノックアウトした NOD-SCID マウスに IL-2R γ 鎖(-)SCID

マウスはヒト抗腫瘍効果解析モデルに有用であることを明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wang T, Fan L, Watanabe Y, McNeill PD, Moulton GG, Bangur C, Fanger GR, Okada M, Inoue Y, Persing DH, Reed SG.: L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer. Br J Cancer. 2003 88(6):887-94.
2. Okada M, Iwasaki T, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Inanaga Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Watanabe Y, Mori J, Ishizaki K, Yamamoto S, Inoue Y, Matsumura A, Iuchi K, Sakatani M, Kawahara M.: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. American Association for Cancer Research 2003 Annual Meeting. p1291 2003
3. Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim Y-H, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M, Koide Y.: Induction of protective immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for Ag85 complex and MPB/MPT51, Infection and Immunity 2004 Apr;72(4):2014-2021.
4. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Okada M, Shigeto E, Harada N, Mitarai S,

- Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, GH Mazurek, Tsuyuguchi I.: Specific Detection of Tuberculosis Infection an Interferon-gamma Based Assay using New Antigens. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2004
5. Koide Y, Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim Y-H, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M.: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for Ag85 complex and MPB/MPT51. Keystone Symposia: Rational Design of Vaccine and Immunotherapeutics, 2004, p.67.
 6. Koide Y, Miki K, Nagata T, Suzuki M, Aoshi T, Tanaka T, Kim Y-H, Uchijima M, Ohara N, Okada M.: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis using a DNA vaccine encoding MPB51 antigen carried by attenuated suicide Listeria monocytogenes and identification of T-cell epitopes of the antigen.: Thirty-eighth Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program 2003, p.32-38.
 7. Mitsuyama M, Akagawa K, Kobayashi K, Sugawara I, Kawakami K, Yamamoto S, Okada M.: Up-to-date understanding of tuberculosis immunity. Kekkaku. 78(1): 51-5.
 8. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Matsumoto K, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.dela Cruz, E.V. Tan, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis Keystone 2003, P93, 335.
 9. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis FASEB 2003 17(7) C25, 32.9.
 10. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis. Thirty-Eighth Tuberculosis and Leprosy Research Conference 2003, P191.
 11. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.V.Tan, E.C.Dela Cruz, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis . The Awaji International Forum Infection Immunity. 2003, P126.

12. Yoshida S, Kondoh D, Arai E, Matsuoka H, Seki C, Tanaka T, Okada M, Ishii A.: Baculovirus virions displaying Plasmodium berghei circumsporozoite protein protect mice against malaria sporozoite infection. *Virology* 2003, 316(1): 161-70.
13. 岡田全司、田中高生、喜多洋子、桑山さち子、川口知哉、松村晃秀、井内敬二、坂谷光則、齊藤泉、河南有希子、森山光章、中村洋一、河原正明：肺癌関連抗原遺伝子治療によるヒト肺癌治療モデルの研究 *Cancer Science*(1347-9032)94 巻 Suppl. Page194 (2003)
14. 岡田全司：結核感染（サイトカインの病態への関与－感染症）“医学の歩み：サイトカイン・state of arts”宮坂信之、宮島篤編 医歯薬出版 東京 2004 (in press)
15. 岡田全司：肺結核（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）「家庭医学大全科」編集 倉田毅，総合監修 高久史磨、猿田享男、北村惣一郎、福井次年 法研 東京 2004 (in press)
16. 岡田全司：肺癌（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）「家庭医学大全科」編集 倉田毅，総合監修 高久史磨、猿田享男、北村惣一郎、福井次年 法研 東京 2004 (in press)
17. 岡田全司：肺腫瘍（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）「家庭医学大全科」編集 倉田毅，総合監修 高久史磨、猿田享男、北村惣一郎、福井次年 法研 東京 2004 (in press)
18. 岡田全司：膿胸（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）「家庭医学大全科」編集 倉田毅，総合監修 高久史磨、猿田享男、北村惣一郎、福井次年 法研 東京 2004 (in press)
19. 岡田全司：結核性髄膜炎（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/脳）「家庭医学大全科」編集 倉田毅，総合監修 高久史磨、猿田享男、北村惣一郎、福井次年 法研 東京 2004 (in press)
20. 岡田全司：新しい抗結核ワクチン開発の現状 “結核病学会シンポジウム” 結核（出版中）2004
21. 岡田全司：新たな結核ワクチン開発 “特集：感染免疫における新知見” 臨床免疫（出版中）2004
22. 岡田全司：結核ワクチン“結核第4版”編集 泉孝英，網谷良一 医学書院 東京（出版中）2004
23. 岡田全司：結核“分子予防環境医学（生命科学研究所の予防・環境医学への統合）” 分子予防環境医学研究会編 pp150-161, 2003, 本の泉社, 東京
24. 岡田全司：1週1話 新たな抗結核ワクチン. 日本醫事新報 No.4121 Page89 2003.4.
25. 岡田全司：抗結核キラー T とリコンビナント BCG・DNA ワクチン・及びサブユニットワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法（マウス、モルモット、カニクイザルを用いた）平成 14 年度日米医学協力計画 結核・ハンセン病専門部会年次報告書 Page185-192 Annual report 2002 U.S. Japan cooperative medical science program tuberculosis and leprosy panel 2003.4
26. 岡田全司：国立病院・療養所における臨床研究と評価 呼吸器疾患(結核・肺癌)に対する臨床研究(新しい結核ワクチン、肺癌ワクチン及び新しい診断法・予防法の開発)と評価. 医療 57 巻 1 号 Page51-53 2003

27. 大西保行、日置恭司、臼居敏仁、玉置憲一、岡田全司、新井敏郎、西銘千代子、富沢政史、鬼頭千佳、末水洋志: 各種遺伝子操作動物を用いた発ガン予防とがん進展抑制の評価システムの確立. 平成12年度~平成14年度文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) Page1-9, 85-87 2003.4
28. 井上義一, 松本久美, 岡美穂, 黒川恵理, 山本暁, 新井徹, 林清二, 岡田全司, 坂谷光則: Idiopathic Pulmonary Fibrosis におけるマスト細胞増加の意義: 免疫組織学的検討. 厚生労働省特定疾患「びまん性疾患調査研究班平成14年度研究報告」Page43-45 2003
2. 学会発表
1. Okada M, Iwasaki T, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Inanaga Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Watanabe Y, Mori J, Ishizaki K, Yamamoto S, Inoue Y, Matsumura A, Iuchi K, Sakatani M, Kawahara M: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. American Association for Cancer Research 2003 Annual Meeting 2003.6
2. Koide Y, Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim Y-H, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for Ag85 complex and MPB/MPT51. Keystone Symposia: Rational Design of Vaccine and Immunotherapeutics, (Keystone, Colorado, USA) Jan. 6-11, 2004
3. Masaji Okada, Takao Tanaka, Yoshikazu Inoue, Yuji Takemoto, Shigeto Yoshida, Naoya Ohara, Mariko Naito, Takeshi Yamada, Yasufumi Kaneda, Makoto Matsumoto, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, Yasir Skeiky, Steven Reed, Mitsunori Sakatani: Novel (Recombinant BCG- and DNA-) Vaccination against Tuberculosis. The First International Conference on TB vaccines for the world-TBV 2003
4. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Matsumoto K, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.dela Cruz, E.V. Tan, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M: Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis Keystone 2003
5. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M: Novel (Recombinant BCG- and DNA-) Vaccination against Tuberculosis. Thirty-Eighth Tuberculosis and Leprosy Research Conferenc 2003.7.21-22
6. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz,

- E.V.Tan, Yasir Skeiky, S Reed, Sakatani M.: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis. The First International Conference on TB vaccines for the world-TBV 2003.
7. Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.V.an, E.C.Dela Cruz, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis . The Awaji International Forum Infection Immunity. 2003.8
 8. Okada M, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Inanaga Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Watanabe Y, Mori J, Ishizaki K, Matsumoto K, Inoue Y, Matsumoto M, Sakatani M: Novel DNA Vaccination against Tuberculosis by the Augmentation of in vivo Cytotoxic Activity. American Society for Microbiology 2003.5.18-22
 9. 岡田全司, 田中高生, 鈴木克洋, 井上義一, 露口一成, 喜多洋子, 木藤孝, RothelJim, 露口泉夫, 森享, 坂谷光則, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 渡邊悠子, 森珠里, 石崎邦子, 松本久美, 岡美穂, 黒川恵理: QF2G(ESAT-6,CFP10)を用いた,新しい結核診断法の開発,及び ESAT-6 peptide 投与 SCID-PBL/hu による生体内免疫応答の解析. 第78回日本結核病学会総会 2003.4
 10. 岡田全司, 田中高生, 吉田栄人, 大原直也, 内藤真理子, 山田毅, 金田安史, 井上義一, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 森珠里, 石崎邦子, 渡邊悠子, 岡美穂, 黒川恵理, 松本久美, 松本真, 坂谷光則: 新しい抗結核ワクチン (DNA ワクチン、リコンビナント BCG ワクチン、サブユニットワクチン) の開発. 実験結核研究会 2003.4
 11. 井上義一, 田中高生, 喜多洋子, 坂谷光則, 岡田全司, 吉田栄人, 岡美穂, 松本久美, 金丸典子, 稲永由紀子, 村木裕美子, 桑山さち子, 高井寛子, 石崎邦子, 森珠里, 黒川恵理, 岡田知佳, 渡邊悠子, 山田毅, 大原直也, 内藤真理子, ReedSteven, SkeikyYasir, GillisSteven: 結核に対するリコンビナント BCG ワクチン投与マウスの病理形態学的検討. 第78回日本結核病学会総会 2003.4
 12. 田中高生, 喜多洋子, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 渡邊悠子, 岡田知佳, 森珠里, 石崎邦子, 松本久美, 岡美穂, 黒川恵理, 吉田栄人, 金田安史, 大原直也, 内藤真理子, 山田毅, 松本壮吉, ReedSteven, SkeikyYasir, GillisSteven: 新しい結核ワクチンの開発と ELISPOT assay(自動解析)を用いた T 細胞活性化によるワクチン効果の解析. 第78回日本結核病学会総会 2003.4
 13. 喜多洋子, 田中高生, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司, 桑山, 村木, 稲永, 金丸, 橋元, 高井, 渡邊, 岡田, 森, 石崎, 松本, 岡, 黒川, 吉田栄人, 金田安史, 大原直也, 内藤真理子, 山田毅, ReedS., SkeikyY., GillisS., TanE.V.,

- Cruz E. C. Dela: ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しい DNA ワクチン開発 Hsp65DNA+IL-12DNA ワクチン. 第 78 回日本結核病学会総会 2003.4
14. 岡田全司, 田中高生, 井上義一, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里美, 松本久美, 坂谷光則: 新しい結核ワクチンと生体内ヒト抗結核 T 細胞免疫解析モデルの開発. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
 15. 井上義一, 審良正則, 田中勲, 新井徹, 中田光, 源誠二郎, 松本久美, 安藤守秀, 鈴木克洋, 林清二, 岡田全司, 木村謙太郎, 坂谷光則: 三次元 CT による特発性肺胞蛋白症肺内リポプロテイン様物質定量の試みとその意義. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
 16. 田中高生, 井上義一, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里美, 松本久美, 坂谷光則, 吉田栄人, 大原直也, 山田毅, 岡田全司: ELISPOT assay(自動解析)を用いた新しい結核ワクチンによる T 細胞活性化機構の鋭敏な解析法. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
 17. 桑山さち子, 須波敏彦, 喜多洋子, 田中高生, 細江重人, 沖塩協一, 中宣敬, 安宅信二, 小河原光正, 坂谷光則, 森隆, 木村謙太郎, 岡田全司, 河原正明: ヒト肺がん細胞、肺がん拒絶抗原と SCID-PBL/hu を用いた生体内抗ヒト肺がん効果解析モデル. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
 18. 松本久美, 井上義一, 岡田全司, 田中高生, 岡美穂, 木村謙太郎, 山本暁, 坂谷光則: マスト細胞と線維芽細胞からの Matrix Metalloproteinase(MMP)-2 産生 肺の線維化病変での役割. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
 19. 岡田全司, 田中高生, 吉田栄人, 井上義一, 武本優次, 大原直也, 内藤真利子, 山田毅, 金田安史, 坂谷光則, Steven Reed, Yasir Skeiky, Babie Tan: ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいワクチン開発と結核免疫誘導. 第 33 回日本免疫学会総会 2003.12
 20. 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里美, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 松本久美, 岡美穂, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司: 新しい結核ワクチンの開発と ELISPOT assay (自動解析)を用いた T 細胞活性化によるワクチン効果の解析. 第 58 回国立病院療養所総合医学会 2003.10
 21. 露口一成, 鈴木克洋, 馬渡秀徳, 南誠剛, 新井徹, 安藤守秀, 村井隆太, 林清二, 井上義一, 岡田全司, 木村謙太郎, 坂谷光則, 佐々木秀文, 後藤正志, 奥村明之進, 松村晃秀, 井内敬二. 当院での肺アスペルギルス症に対するミカファンギンナトリウムの治療成績 第 91 回日本結核病学会第 61 回日本呼吸器学会近畿地方会 2003.6
 22. 岡田全司, 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 川口知哉, 松村晃秀, 井内敬二, 坂谷光則, 齊藤泉, 河南有希子, 森山光章, 中村洋一, 河原正明: 肺癌関連抗原遺伝子治療によるヒト肺癌治療モデルの研究 第 62 回日本癌学会総会 2003.9
 23. 岡田全司: 新しい結核ワクチンの開発について K-net 近畿地区研究会 (第 33 回研究会) 2003.7
 24. 田中高生, 井上義一, 岡田全司, 河原正明, 田村光信, 松村晃秀, 井内敬二, 山本暁: RCAS-1 抗原の発現とヒト肺癌

の悪性度予後診断. 第 78 回日本肺癌
学会関西支部会 2003.7

25. 武本優次, 安教哲, 横井良明, 中田真司,
森岡信行, 河原田修身, 中村忍, 岡田
全司: 胸部不快感により、発見された
右肺動脈内浮遊血栓症の一例. 第 14
回日本老年医学会近畿地方会 2003.11
26. 武本優次, 安教哲, 尾野光市, 飯田武,
岡澤崇, 中村忍, 岡田全司: 胃癌との鑑
別が困難であった再発性難治性胃一二
指腸潰瘍の一例. 第 171 回日本内科学
会近畿地方会 2003.9

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得（出願中）

整理番号 PC 出願

2002-045865

感染症治療剤

- ① 15K グラニューライシンを有効成分とす
る、感染症治療剤。
- ② 15K グラニューライシンが組換え蛋白質
である、請求項 1 記載の感染症治療剤。
- ③ 15K グラニューライシンをコードする遺
伝子が組み込まれた、15K グラニューライ
シンの体内発現ベクターを有効成分とす
る、感染症治療剤。

厚生労働科学研究費補助金（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非小細胞肺癌における WISP-1 の発現と診断・予後との関連についての研究」

分担研究者 清水哲雄 国立療養所道北病院院長
（共同研究者 藤田結花 同 呼吸器科）

研究要旨

非小細胞肺癌における WISP-1 の発現と診断・予後との関連性について WISP-1 の発現を免疫組織化学的に検討した。当院で切除の非小細胞肺癌 142 例（病理病期 I-III 期、腺癌 79 例、扁平上皮癌 57 例、大細胞癌 6 例、I 期 90 例、II 期 25 例、III 期 27 例）を対象とした。I 期症例では WISP-1 陽性例の 5 年生存率は 87.5%であり、陰性例の 50.3%に比較して有意に高かった。多変量解析では、WISP-1 の発現は、pT 因子、病理病期とともに独立した予後因子であった。非小細胞肺癌における WISP-1 の発現は、追加治療が必要な患者の選択に有用であることが示唆された。

今後は国立病院療養所呼吸器ネットワークを利用した prospective study を予定している。

A. 研究目的

肺癌は癌死亡の第 1 位を占めるまでに増加している。非小細胞肺癌の 5 年生存率は、切除された病理病期 I 期症例においても 70-80%、II 期では 40-50%、IIIA 期では 25%であり、胃癌、乳癌などに比較すると治療成績はいまだ不十分である。WISP-1 (Wnt-1 induced secreted protein 1) は増殖関連遺伝子群 CCN family のメンバーであり、大腸癌において遺伝子の増幅と mRNA 過剰発現が相関すると報告されている。大腸癌において WISP-1 蛋白の過剰発現が認められている。しかし、これまでに肺癌における検討は報告されていない。本研究では、政策医療ネットワークを利用し、非小細胞肺癌における WISP-1

蛋白の発現と臨床病理学的所見との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当院において切除された非小細胞肺癌症例のパラフィン包埋切片を薄切し、免疫染色を用いて癌組織および隣接した正常肺組織における WISP-1 蛋白の発現を検討した。同時に、腫瘍の増殖能の指標として Ki67 の発現を免疫組織化学的に検討した。WISP-1 の発現と臨床病理学的所見、Ki67 の発現との関連について検討を加えた。

（倫理面への配慮）

当研究に於いては患者個人が研究成果において特定されることはなく、不利益を蒙