

## (2) 増殖アッセイ

細胞を 96-well plates に 2,000 cells/well でまき、様々な濃度の AdSOCS3、AdLacZ あるいは HVJ-E を感染させた。72 時間後に Cell Counting Reagent SF (ナカライテスク) を加えることで発色させ、Microplate reader (Bio-Rad Model 680) にて主波長 450nm、副波長 630nm の吸光度を測定した。

## (3) 統計解析

統計解析は 2 群間についてはスチューデントの t 検定、多群解析では一元配置分散分析による解析と多重比較は Bonferroni 法により行った。p 値は両側で 0.05 未満を有意差有りとした。

## C. 研究結果

結果は D 項にまとめて記載した。

## D. 結果・考察

悪性胸膜中皮腫細胞株 H226, H28, H2452, MESO-4, EHMES-1 に各種濃度の HVJ-E を感染させ、細胞増殖抑制効果を WST-8 アッセイにて *in vitro* で解析した。その結果、H226, H2452, MESO-4, EHMES-1 において、HVJ-E の濃度依存性に抗腫瘍効果が認められたが、H28 においてのみ抗腫瘍効果が認められなかった(図 1)。HVJ-E の感受性については HVJ-E の受容体の発現量の違いが関係していると考えられる。

続いて、H226 に対して HVJ-E、AdSOCS3、AdLacZ による濃度依存性の増殖抑制効果を調べた結果、HVJ-E あるいは AdSOCS3 において有意な抗腫瘍効果が認められた(図 2)。

H226 において、HVJ-E 単剤では 1,000 MOI で 20%程度、10,000 MOI で 60%程度増殖抑制効果を示す。そこで、HVJ-E を 1,000 MOI および 10,000 MOI に固定し、AdSOCS3 による濃度依存性の増殖抑制効果の増強効果が確認されるかどうかを WST-8 アッセイにて解析した。その結果、HVJ-E を 1,000 MOI および 10,000

MOI のいずれに固定したときにおいても、AdSOCS3 処理群では AdLacZ 処理群と比較して有意な細胞増殖抑制効果が認められた(図 3)。アデノウイルスベクターの量を 40 MOI および 160 MOI に固定し、HVJ-E 量を 0、10、100、1,000、10,000 MOI に振り、細胞増殖抑制効果を検討した結果、AdLacZ 処理群と比較し、AdSOCS3 処理群では HVJ-E 量を増やすにつれて細胞増殖抑制効果の有意な増強が認められた(図 4、5)。

## E. 結論

本研究にて、AdSOCS3 と HVJ-E との併用が悪性胸膜中皮腫細胞株に優れた抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。今後、*in vitro* での詳細な解析を進めると同時に、*in vivo* での抗腫瘍効果の評価を進める。

## F. 健康危険情報

該当無し。

## G. 研究発表

### G-1. 論文発表

該当無し。

### G-2. 学会発表

- 第 11 回日本中性子捕捉療法学会 教育講演 **Kaneda, Y.** “ウイルスに学ぶ癌治療戦略” 2014/7/6 大阪
- 第 20 回日本遺伝子治療学会 理事長講演 **Kaneda, Y.** “Development of anti-cancer strategies using Sendai virus envelope (HVJ-E) and current status of clinical applications to treat cancer patients” 2014/8/7 東京
- 第 8 回韓国遺伝子細胞治療学会 招待講演 **Kaneda, Y.** “Virus-mediated cancer treatment ~from basic to clinic~” 2014/10/11 Osong (Korea)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

I. 研究協力者

該当無し。

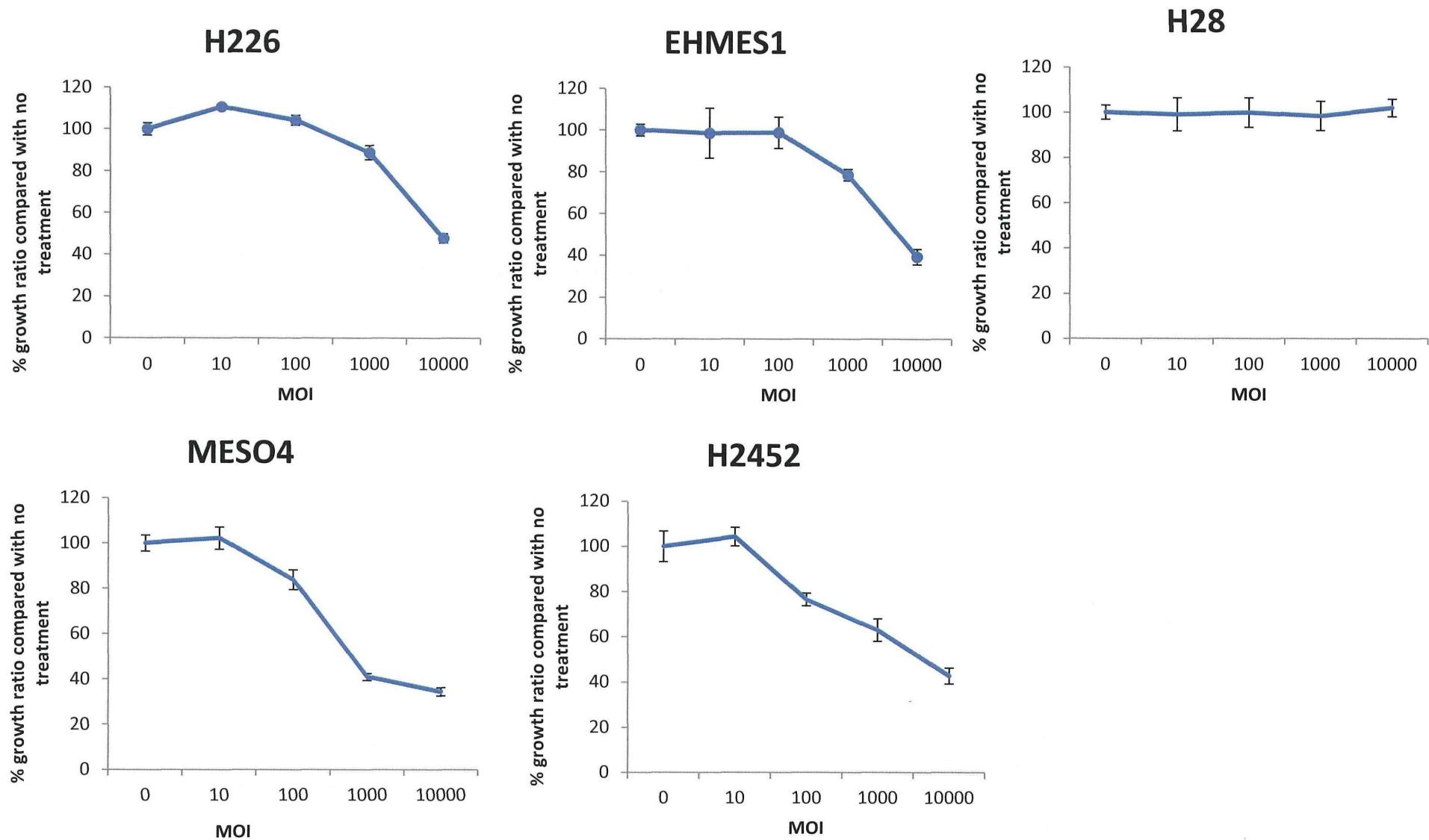
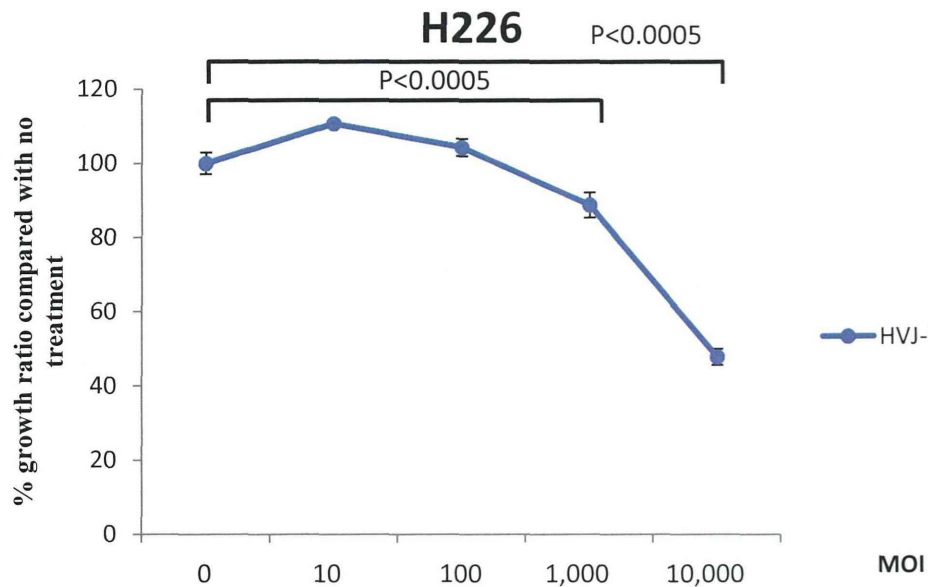
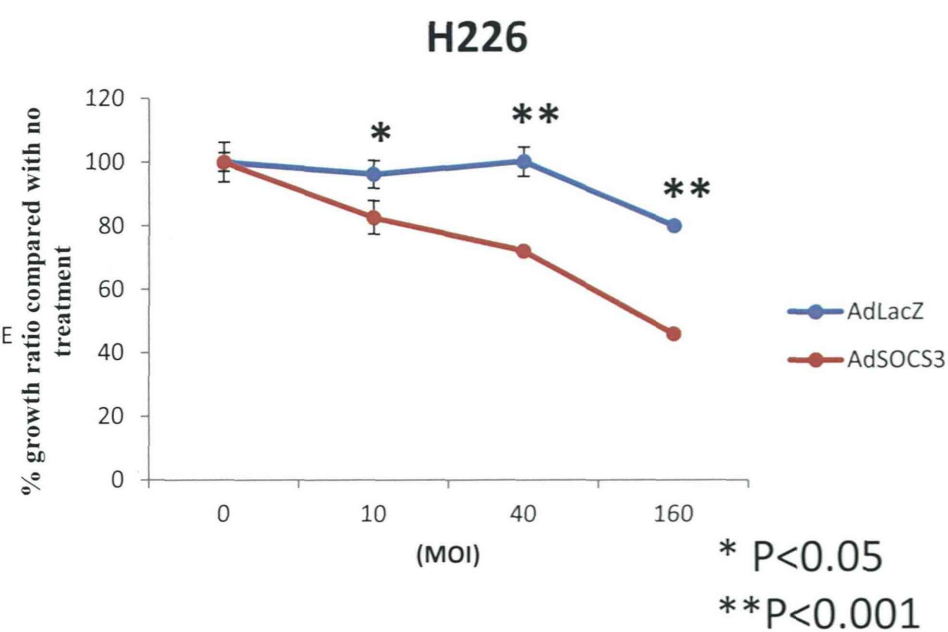


図1. HVJ-Eは悪性胸膜中皮腫の多くの細胞株に対して細胞増殖を抑制する (MTT assay)

### H226にHVJ-Eのみ投与



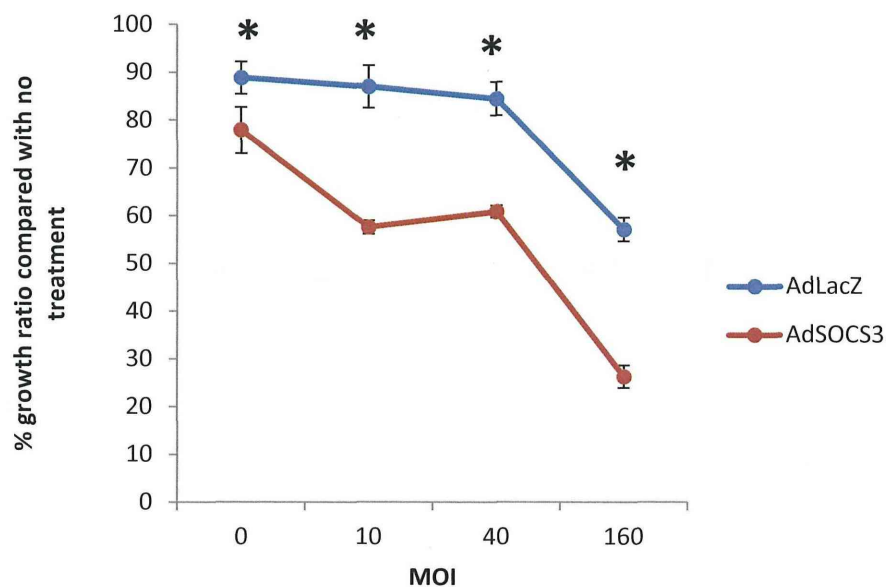
### H226にAdLacZあるいはAdSOCS3を投与



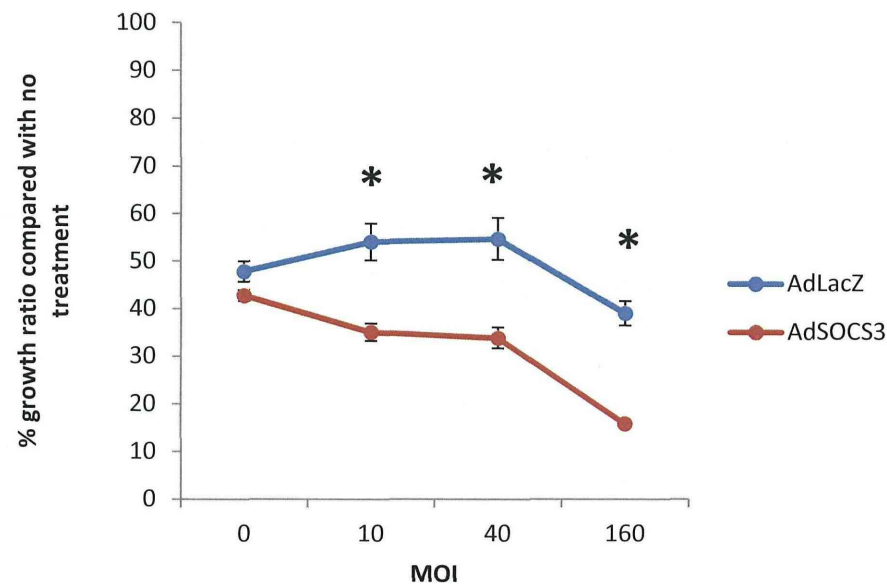
96well plateに2000cells/wellで細胞をまき、薬剤添加後、72時間後にMTT assayにより細胞増殖を評価した

図2. H226はHVJ-E、AdSOCS3処理により細胞増殖抑制が認められる (MTT assay)

### HVJ-E 1,000MOIに固定



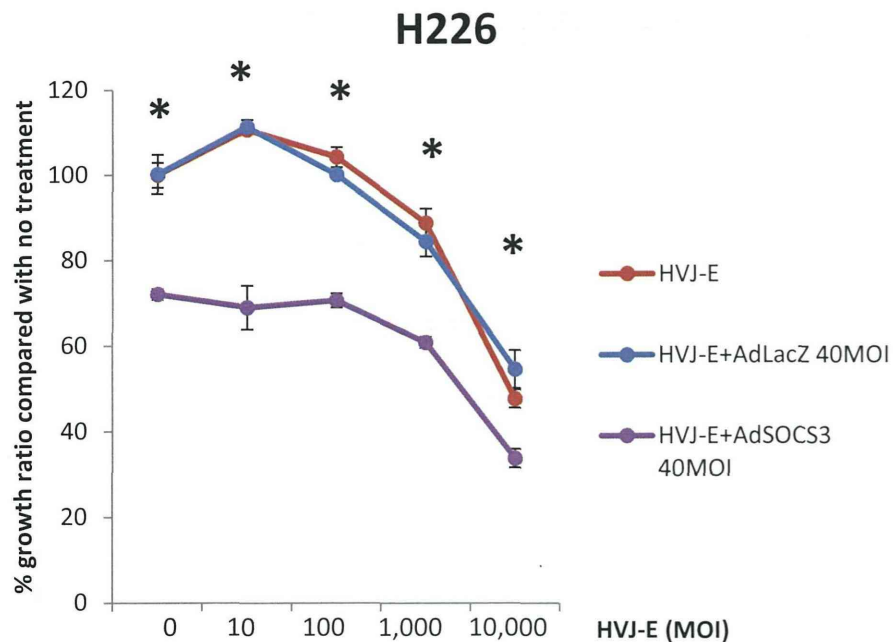
### HVJ-E 10,000MOIに固定



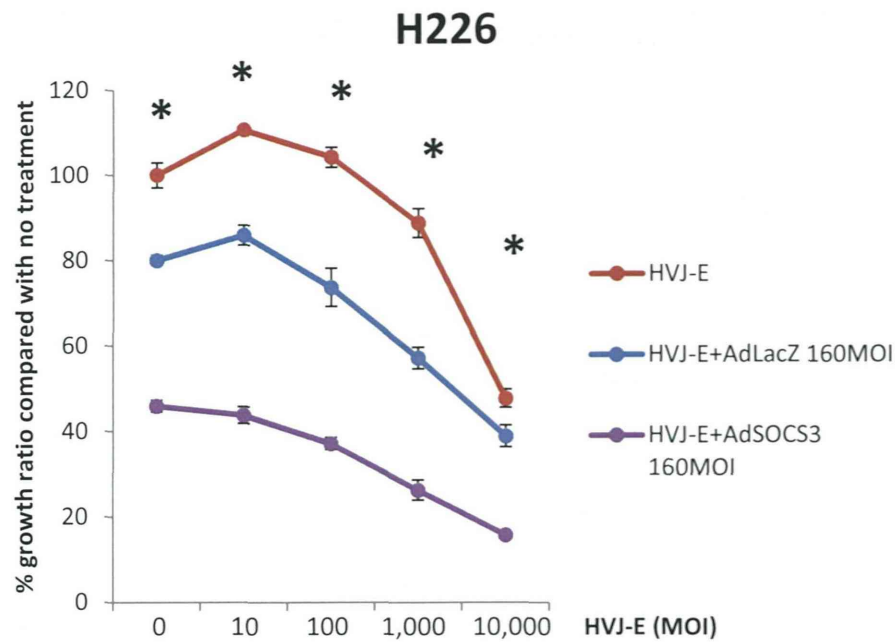
\* P<0.005

図3. HVJ-EとAdSOCS3を併用することにより癌細胞の増殖抑制に相加効果が見られた(MTT assay)

### Ad vectorを40MOIに固定



### Ad vectorを160MOIに固定



\* P<0.005

AdLacZとAdSOCS3の間での有意差検定

図4. HVJ-EとAdSOCS3を併用することにより癌細胞の増殖抑制に相加効果が見られた(MTT assay)

## HVJ-E 1,000MOI、Adベクターを160MOIに固定

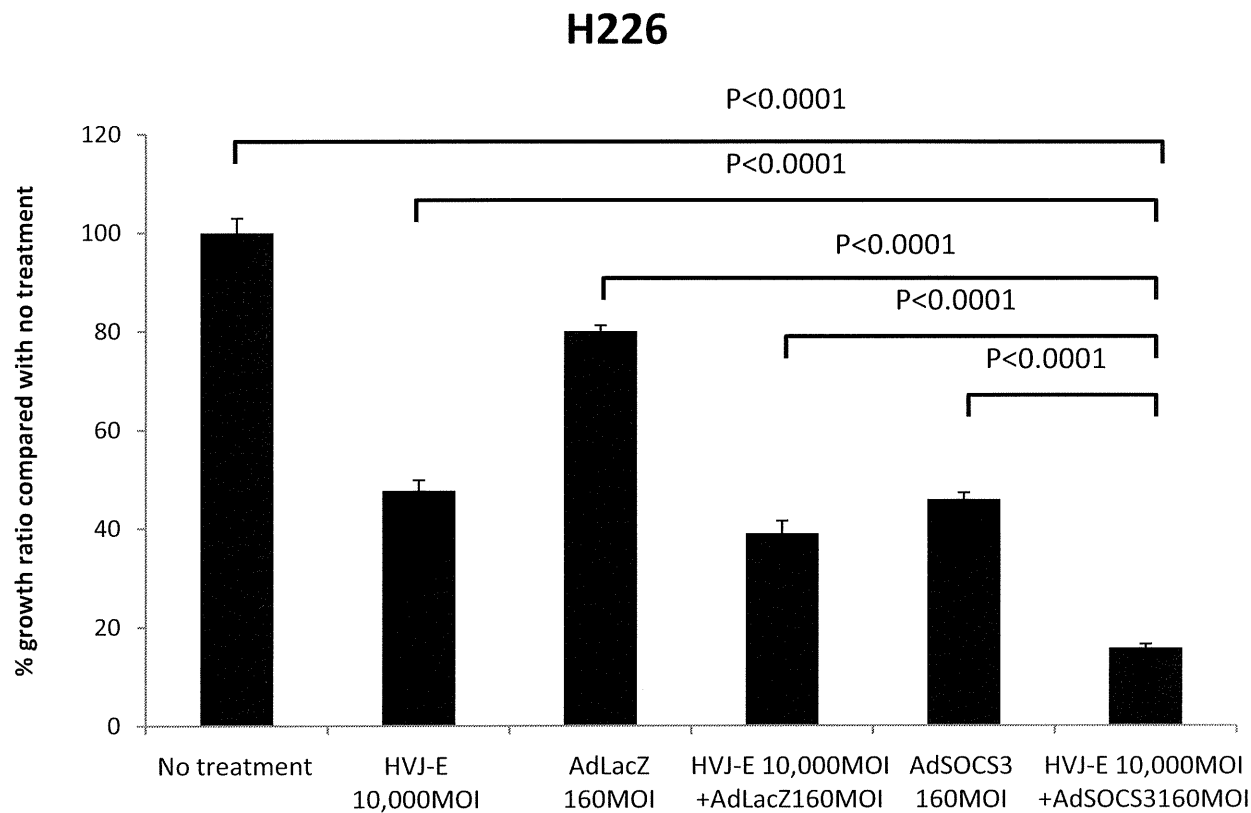


図5. HVJ-EとAdSOCS3を併用することにより癌細胞の増殖抑制に相加効果が見られた(MTT assay)

悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発及び実用化に関する研究

担当責任者 野村愼太郎

長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部・アニマルバイオサイエンス学科

実験病理学 教授

研究要旨

本研究の目的は、5年生存率が3.7%と極めて予後が悪く有効な治療法が確立されていない悪性胸膜中皮腫に対して、業務主任者らが単離したサイトカインシグナル伝達抑制分子(SOCS3)の胸腔内投与による遺伝子治療を世界で初めて実用化するために必要な非臨床試験を達成することである。

悪性胸膜中皮腫は診断が難しいため発見時に進行期である事が多く、放射線療法や化学療法が奏功し難いため、新たな治療法の早急な開発が必要とされている。近年、悪性胸膜中皮腫等の癌において、サイトカインシグナル伝達の異常と発癌や癌細胞の増殖亢進との関係が明らかにされている。SOCS3の細胞内強制発現は、JAK/STAT系以外に、MAPKやFAKなどのシグナル伝達経路も抑制し、p53の活性化も促進するため、SOCS3は癌細胞の増殖や生存シグナルを遮断する革新的抗癌剤としての実用化が期待される。

既に業務主任者らはマウスを用いて、悪性胸膜中皮腫に対するGMP準拠のアデノウイルス(Ad)ベクターを用いたSOCS3(AdSOCS3)の抗腫瘍効果及びその薬理作用を明らかにし、SOCS3が悪性胸膜中皮腫の新規治療薬として有用である事を報告し(Iwahori K, Naka T et al. 2011 Int J Cancer)、カナダにおける安全性も確認している。さらに、PMDA事前面談(平成24年10月)を踏まえ、追加で実施予定の非臨床試験実施計画に係る対面助言を平成25年6月6日に受け、業務主任者が立案した計画及びプロトコールに対しPMDAから既に了解を得ており、実用化に向けて創薬支援戦略室と相談中である。

本年度においては、*in vivo*でのSOCS分子による抗腫瘍効果の作用機序を解明するため、腹膜播種モデルを用いた解析を行った。その結果、SOCS分子が腹膜播種に対しても細胞周期停止を示し、生存期間の有意な延長を示すことを発見した。

A. 研究目的

本研究の目的は、業務主任者が単離したサイトカインシグナル伝達抑制分子(SOCS3)の胸腔内投与による遺伝子治療を有効な治療法が確立されていない悪性胸膜中皮腫に対して実用化するため、遺伝子治療に実績のある研究分担者との共同研究により非臨床試験を達成することである。

担当責任者は、研究初年度である本研究においてSOCS3による抗腫瘍効果の作用機序の解明を目的とし、SOCS-3と機能と活性に近い

SOCS-1を用いて*in vivo*での抗腫瘍効果の解析を腹膜播種モデルとライブイメージング装置を用いて行った。

B. 研究方法

(1) 細胞

MKN45-LucはJapanese Collection of Research Bioresourcesより入手した。

(2) ウェスタンブロット解析

細胞よりradioimmunoprecipitation assay buffer (RIPA; 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM



NaCl, 1% Nonidet P-40, 0.5% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 1% protease-inhibitor cocktail, and 1% phosphatase-inhibitor cocktail)を用いて細胞を溶解し、(16,100rcf, at 4° C, 15 min)し、上清を回収することでタンパク質を抽出した。

SDS-PAGE(5-20%グラジエントゲル(和光純薬))には、10 $\mu$ gのタンパク質をアプライした。40mAで50min泳動し、PVDF膜に120mA、1時間転写した。転写後、1%BSA/TBST(TBS+0.1% Tween20)にて室温で1時間ブロッキングし、抗phospho-Chk2抗体(Thr68; 1:1,000, CST), 抗Chk2(1:1,000, CST), 抗phospho-STAT3抗体(Tyr705; 1:1,000, CST), 抗STAT3抗体(1:1,000, santa cruz biotech), 抗GAPDH抗体(1:2,000, santa cruz biotech), 抗SOCS-1(1:1,000, IBL)1時間インキュベートした。TBSTで10分間、3回ずつ洗浄した後、TBSTで5,000倍希釈したHRP標識抗ウサギ抗体(GE healthcare)を用いてPVDF膜を室温で1時間インキュベートした。PVDF膜をTBSTで10分間、3回ずつ洗浄した後、蛍光反応システム(PerkinElmer社)により、反応したタンパク質を検出した。

### (3) 腹膜播種モデルの作成

ICRnu/nuマウス(雌、4週)はCharles River Japan(Yokohama, Japan)より購入した。腹膜播種モデルはルシフェラーゼ遺伝子を安定発現するMKN45-Lucを $3 \times 10^6$ 個、PBSに懸濁させ、26G針で腹腔内投与することで移植することで作成した。細胞移植後21日目に、VivoGloTM Luciferin(Promega, Madison, WI, USA)を腹腔内投与し、IVIS® Lumina(Xenogen)を用いて発光強度を計測した。発光強度が細胞数と相関する事から、発光強度を基にマウスを2群に分け、AdLacZ投与群とAdSOCS-1投与群の2群に分けた。アデノベクター投与は $1 \times 10^8$  pfu/500 $\mu$ lを週2回で合計8回、IVISによる計測14日おきに行い合計3回計

測した。49日目に解剖委、腫瘍重量の計測、摘出した腫瘍組織を病理解析に用いた。

### (4) 免疫組織化学染色

腹膜播種モデルから摘出した腫瘍組織は10%中性ホルマリンにて固定後、パラフィン包埋した。免疫組織化学染色には、抗SOCS-1抗体(Abcam, Cambridge, MA, USA)、抗Ki-67抗体(Novocastra Laboratories, Newcastle, UK)を用いた。アポトーシスを検出するためのTUNEL染色はApopTag Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon International, Temecula, CA, USA)を用いて行った。

### (5) 統計解析

統計解析はMann-Whitney U検定を用いた。生存曲線解析はカプラン・マイヤー法を用いて行い、ログランク検定を実施した。p値は0.05未満を有意差有りとした。

## C. 研究結果

結果はD項にまとめて記載した。

## D. 結果・考察

癌の腹膜播種モデルに対するAdSOCS-1の抗腫瘍効果の解析を行った。腹膜播種モデル作成において、MKN45-Lucを $3.0 \times 10^6$ 個腹腔内に移植し、移植後21日目に、基質のルシフェリンを投与し、IVISによりルシフェラーゼ活性を測定した結果、発光を検出することが確認された(図1a)。

そこで、MKN45-Lucを用いた腹膜播種モデルに対し、AdSOCS-1の抗腫瘍効果を確認することとした。実験スケジュールは図1bに示すとおり実施した。細胞移植後21日目に、移植した細胞が生着している事を、IVISを用いて発光強度から確認し、発光を示すマウスを2群に分け、週2回のアデノベクター投与、2週間に1回の頻度でIVISによる腫瘍増殖の程度をモニターし、49日目に解剖し、腫瘍の摘出と病理解析を行った。

この結果、AdSOCS-1 投与群では AdLacZ 投与群と比較し腹膜播種モデルの腫瘍増殖速度を有意に阻害することが明らかとなった(図 1c, d, e)。更に腫瘍重量においても有意な差が認められた(図 1 f)。さらに、生存曲線解析を行った結果、AdSOCS-1 投与群では AdLacZ 投与群と比較し有意に生存期間の延長を示した(図 1 g)。

摘出した腫瘍組織において、SOCS-1 の発現を免疫組織化学染色にて解析した結果、AdLacZ 投与群と比較し AdSOCS-1 投与群では SOCS-1 の発現が認められた(図 2a)。このとき、細胞増殖期のマーカーである Ki-67 の発現を免疫組織化学染色にて解析した結果、AdLacZ 投与群と比較し AdSOCS-1 投与群では Ki-67 細胞の有意な低下が認められていた(図 2a)。腫瘍組織におけるタンパク質の発現をウェスタンブロット法にて解析した結果、AdSOCS-1 投与群において SOCS-1 の発現が検出され、STAT3 の Tyr705 の低下が認められただけでなく、G2/M 期での細胞周期関連タンパク質である Chk2 の Thr68 のリン酸化増強が AdSOCS-1 投与群において認められた(図 2b)。TUNEL 法により腫瘍組織における腫瘍細胞のアポトーシスを検出した結果、AdLacZ と比較し、AdSOCS-1 にてアポトーシスを起こしている細胞が多く検出されていることが明らかとなった(図 2c)。

## E. 結論

本研究にて、SOCS-1 が MKN45 の腹膜播種モデルに対して有意な抗腫瘍効果を示し、生存期間の有意な延長を示すことと、腫瘍内に強制発現させた SOCS-1 が Chk2 のリン酸化の増強を誘導することで G2/M 期での細胞周期停止を誘導する事を新たに発見したこれらの結果を SOCS-3 でも検証している。

現在、SOCS 分子の強制発現による抗腫瘍効果を発揮しやすいバイオマーカーを同定すべく研究を進めている。このようなバイオマ

ーカーをコンパニオン診断薬として活用し、医師主導治験時に治療奏功性の高い患者の選択を評価する。さらに、薬効を引き出すのに適したベクター投与量を決定すべく、悪性胸膜中皮腫同所移植モデルを用いて容量探索試験も業務主任者と実施中である。

## F. 健康危険情報

該当無し。

## G. 研究発表

### G-1. 論文発表

1. Kotobuki Y, Yang L, Serada S, Tanemura A, Yang F, **Nomura S**, Kudo A, Izuhara K, Murota H, Fujimoto M, Katayama I, Naka T. Periostin Accelerates Human Malignant Melanoma Progression by Modifying the Melanoma Microenvironment. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Jul;27(4):630-9.

### G-2. 学会発表

該当無し。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

## I. 研究協力者

該当無し。

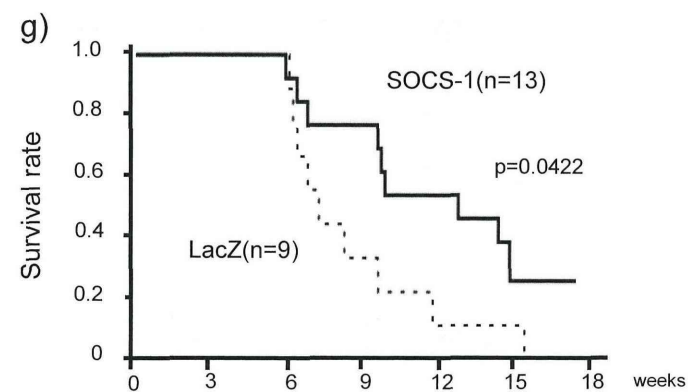
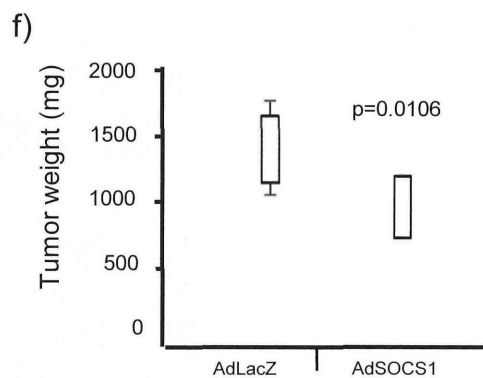
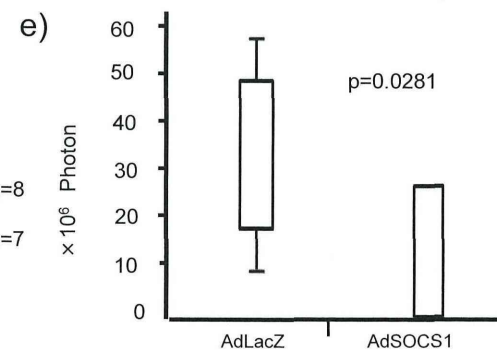
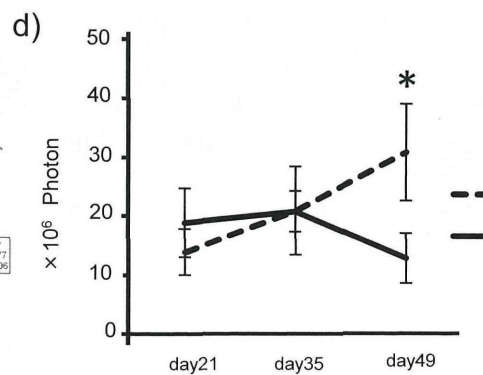
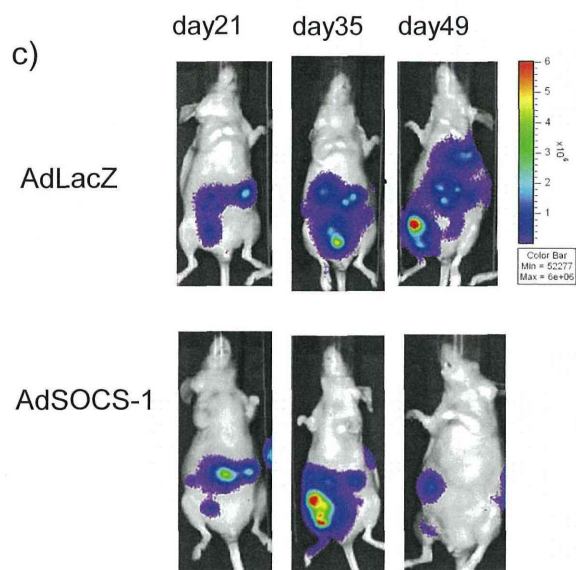
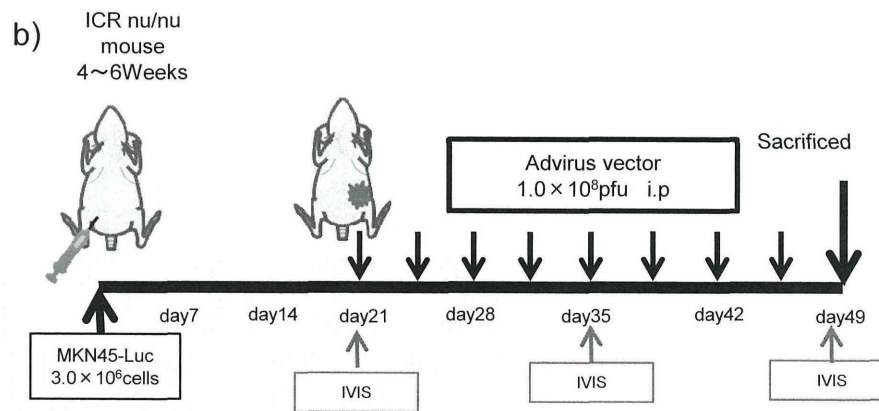
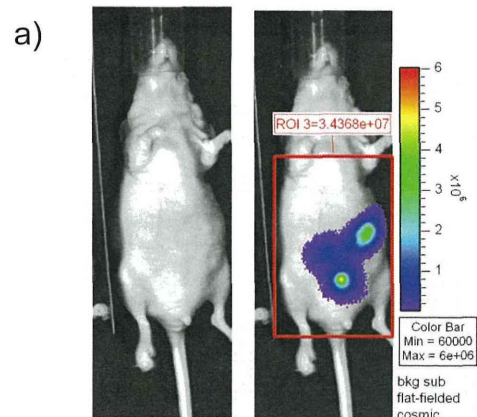


図1. MKN45Luc腹膜播種モデルに対してSOCS-1の強制発現は抗腫瘍効果と生存期間の延長を示す

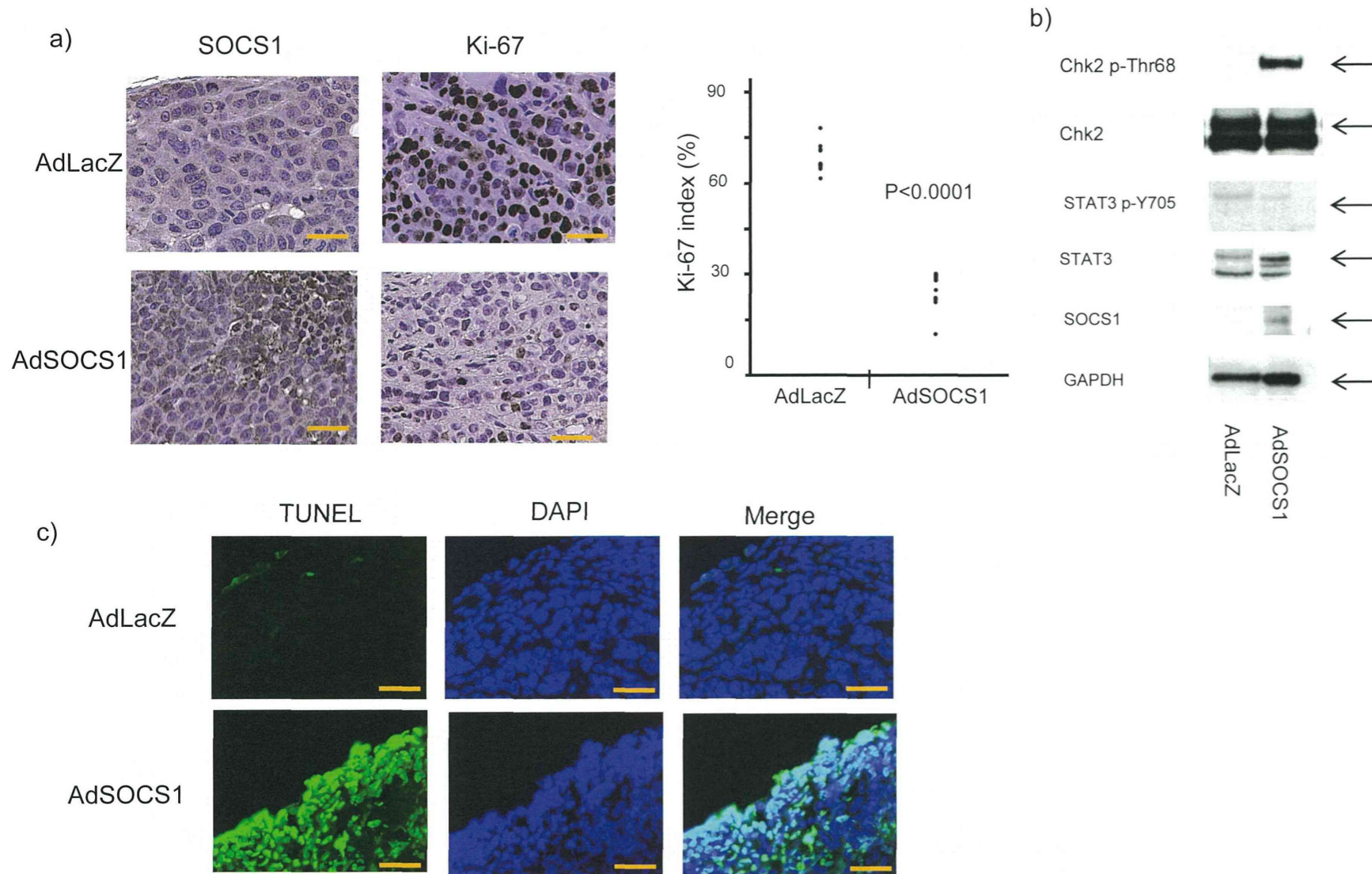


図2. MKN45Luc腹膜播種モデルに対してSOCS-1の強制発現は*in vivo*でも細胞周期停止およびアポトーシスの誘導を示す

悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発及び実用化に関する研究

担当責任者 土井俊彦

独立行政法人 国立がん研究センター

早期・探索臨床研究センター先端医療科 消化管腫瘍内科学 副院長・科長

研究要旨

本研究の目的は、5年生存率が3.7%と極めて予後が悪く有効な治療法が確立されていない悪性胸膜中皮腫に対して、業務主任者らが単離したサイトカインシグナル伝達抑制分子(SOCS3)の胸腔内投与による遺伝子治療を世界で初めて実用化するために必要な非臨床試験を達成することである。

悪性胸膜中皮腫は診断が難しいため発見時に進行期である事が多く、放射線療法や化学療法が奏効し難いため、新たな治療法の早急な開発が必要とされている。近年、悪性胸膜中皮腫等の癌において、サイトカインシグナル伝達の異常と発癌や癌細胞の増殖亢進との関係が明らかにされている。SOCS3の細胞内強制発現は、JAK/STAT系以外に、MAPKやFAKなどのシグナル伝達経路も抑制し、p53の活性化も促進するため、SOCS3は癌細胞の増殖や生存シグナルを遮断する革新的抗癌剤としての実用化が期待される。

既に業務主任者らはマウスを用いて、悪性胸膜中皮腫に対するGMP準拠のアデノウイルス(Ad)ベクターを用いたSOCS3(AdSOCS3)の抗腫瘍効果及びその薬理作用を明らかにし、SOCS3が悪性胸膜中皮腫の新規治療薬として有用である事を報告し(Iwahori K, Naka T et al. 2011 Int J Cancer)、カニクイザルにおける安全性も確認している。さらに、PMDA事前面談(平成24年10月)を踏まえ、追加で実施予定の非臨床試験実施計画に係る対面助言を平成25年6月6日に受け、業務主任者が立案した計画及びプロトコールに対しPMDAから既に了解を得ており、実用化に向けて創薬支援戦略室と相談中である。

本研究により悪性胸膜中皮腫に対するAdSOCS3を用いた遺伝子治療の非臨床試験後、医師主導治験を速やかに実施する体制を整えておく必要があるため、本年度においては、医師主導治験を実施するための体制の構築を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、業務主任者が単離したサイトカインシグナル伝達抑制分子(SOCS3)の胸腔内投与による遺伝子治療を有効な治療法が確立されていない悪性胸膜中皮腫に対して実用化するため、遺伝子治療に実績のある研究分担者との共同研究により非臨床試験を達成することである。

担当責任者の分担する研究項目は第I相試験の計画である。研究初年度において研究分担者は研究代表者等と打ち合わせを行い、非

臨床試験が終了した際に、スムーズに医師主導治験が開始出来るように体制の構築を行った。

B. 研究方法

研究方法はD項にまとめて記載した。

C. 研究結果

結果はD項にまとめて記載した。

D. 結果・考察

担当責任者は悪性胸膜中皮腫に対する AdSOCS3 を用いた遺伝子治療の第 1 相試験を計画するために、業務主任者等と国立がん研究センター東病院にて、研究開始の打ち合わせ会議を実施した(2014 年 10 月 2 日)。その結果、AdSOCS3 を用いた遺伝子治療の医師主導治験に必要な事項をまとめると同時に、第一種カルタヘナの承認が必要となることから、申請について準備を進めている。

また、実際に悪性胸膜中皮腫患者に AdSOCS3 を用いた遺伝子治療を実施するためには、悪性胸膜中皮腫と正しい診断をされた患者に医師主導治験に登録していただく必要となる。悪性胸膜中皮腫の診断は難しい事が多いため、岡山労災病院など悪性胸膜中皮腫の診断精度の高い施設に治験への呼びかけを行う。

## E. 結論

悪性胸膜中皮腫に対して AdSOCS3 を用いた遺伝子治療の医師主導治験を実施するため、研究代表者等と綿密な会合を行うと同時に、遺伝子治療を行う事が出来る施設としての体制を整えるため、第一種カルタヘナ申請に取り組んでいる。

## F. 健康危険情報

該当無し。

## G. 研究発表

### G-1. 論文発表

1. **Doi T**, Onozawa Y, Fuse N, Yoshino T, Yamazaki K, Watanabe J, Akimov M, Robson M, Boku N, Ohtsu A. Phase I dose-escalation study of the HSP90 inhibitor AUY922 in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Sep;74(3):629-36.

2. **Doi T**, Ma Y, Dontabhaktuni A, Nippgen C, Nippgen J, Ohtsu A. Phase I study of olaratumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 2014 Jul;105(7):862-9.

### G-2. 学会発表

該当無し。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

## I. 研究協力者

該当無し。

## 癌間質の制御による悪性腫瘍の転移抑制のための基礎研究

担当責任者 奥村明之進 大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座呼吸器外科学 教授

### 研究要旨

悪性腫瘍細胞は、上皮細胞様から間葉細胞様の形態に変化する、上皮間葉移行 Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) と呼ばれる性質を有している。我々はこれまで、進行病期の肺癌の治療後の再発および予後が EMT と関係することを明らかにしてきた。肺癌の EMT の発生機序を解明し、その抑制方法を確立することが、今後の肺癌治療成績の向上のための重要な課題と考えられている。

今回の研究の目的は、癌組織内の間質の繊維芽細胞 Cancer-associated fibroblast (CAF) に注目し、EMT における CAF の役割について注目した。

肺癌細胞株 A549 を TGF $\beta$  と IL-6 とともに培養すると、EMT の誘導が促進された。ヒト線維芽細胞も TGF $\beta$  と IL-6 により活性化され、EGF、TGF $\beta$ 、IL-6、VEGF の産生が増加した。繊維芽細胞の培養上清により A549 肺癌細胞の EMT が促進された。

癌の間質細胞からのサイトカインの産生を制御できれば、腫瘍の悪性化が抑制され、転移や浸潤が抑制される可能性がある。そのためには遺伝子治療により癌間質の繊維芽細胞での IL-6 受容体からのシグナル伝達を抑制することが一つの方法と考えられる。SOCS 遺伝子の導入により IL-6 receptor のシグナルを抑制することができれば、肺癌・悪性胸膜中皮腫に対する有効な治療戦力を構築できる。

### A. 研究目的

癌細胞はその制御不能の増殖とともに、その形態が上皮細胞様から間葉細胞様に変化することが知られており、その現象は上皮間葉移行 Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) と呼ばれている。近年、癌細胞の浸潤能と転移能は EMT によって獲得されることが明らかになり、注目を集めている。

我々はこれまでの臨床研究において、進行病期肺癌の化学療法あるいは放射線化学療法後に切除された肺癌において治療成績を評価し、EMT の有無と再発および予後が関係することを明らかにしてきた。すなわち肺癌の EMT の抑制は、肺癌の浸潤・転移を抑制し肺癌治療成績の向上につながることを期待される。

そこで、今回の研究では、EMT の発生機序を解明し、その遺伝子治療の方法論によって EMT を抑制し、胸膜悪性中皮腫や肺癌などの悪性度の高い腫瘍への新たな治療戦略を確立することを目的とする。

### B. 研究方法

#### (1) 試料

肺癌細胞株 A549 とヒト線維芽細胞株を用いて、培養下に各種の細胞表面分子とサイトカインの産生を評価した。

#### (2) EMT の定量的評価

細胞表面の E-cadherin、N-cadherin、Vimentin を用いて、EMT の有無を定量的に評価した。E-cadherin の減少、N-cadherin の増加、Vimentin の増加を EMT と判断した。

#### (3) 各種のサイトカイン産生の定量

ELISA 法によって、TGF $\beta$ 、IL-6 の定量を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究はすべて in vitro の研究であり、倫理的問題はない。

### C. 研究結果

#### (1) 肺癌細胞における EMT と IL-6 の役割

肺癌細胞株 A549 は TGF $\beta$  により EMT

が誘導され、IL-6を追加することによりN-cadherin と Vimentin の発現が増加した。すなわち、IL-6はEMT誘導を促進することが示された。(図1)

## (2) ヒト繊維芽細胞の活性

ヒト繊維芽細胞はTGF $\beta$ により活性化され、EGF、TGF $\beta$ 、VEGF、IL-6を産生する。IL-6の添加は、これらのサイトカインの産生をさらに増加させることが示された。(図2)

## (3) ヒト繊維芽細胞の培養上清によるEMT

ヒト繊維芽細胞培養上清でA549を培養すると、E-cadherinの減少、N-cadherinの増加、Vimentinの増加が著明であり、EMTが強く誘導された。さらに、ヒト繊維芽細胞培養上清にIL-6中和抗体を加えると、EMT誘導は減弱された。(図3)

## D. 考察

今回の研究により、肺癌がEMTを獲得する際にTGF $\beta$ とIL-6が関与することが明らかにされた。今回さらに、これらのサイトカインが活性化された繊維芽細胞によって供給されることも明らかになった。すなわち、癌細胞が産生するTGF $\beta$ により肺癌組織間質の繊維芽細胞が活性化されTGF $\beta$ とIL-6が分泌され、これらのサイトカインは肺癌細胞のEMTをさらに促進し、浸潤能と転移能を高度に獲得していくと考えられる。このような癌の悪性化のスパイラルを遮断することが癌の進展を止めるために必要であると考えられる。(図4)

SOCSによる遺伝子治療に必要なベクターなどは既に用意されている。癌細胞においてSOCS3の遺伝子導入が腫瘍の活性化を抑制し、IL-6とTGF $\beta$ の産生を低下させれば、癌間質の繊維芽細胞の活性化も起こらず、EMTによる悪性度上昇のスパイラルが遮断できることが期待される。今後の遺伝子治療の導入のための体制を構築した。(図5)

## E. 結論

肺癌のEMTには癌細胞と繊維芽細胞の協調関係が関与しており、この関係を遮断す

る治療方法・薬剤の開発が今後の癌治療の課題である。

## F. 健康危険情報

該当無し。

## G. 研究発表

### G-1 論文発表

1. Inoue M, **Okumura M**, Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Tada H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Kobayashi H, Yokoi K.

Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: The Japanese Lung Cancer Registry Study 2004, Lung Cancer, 2014;82(2):246-251.

2. Sawabata N, Kanzaki R, Sakamoto T, Kusumoto H, Kimura T, Nojiri T, Kawamura T, Susaki Y, Funaki S, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, **Okumura M**. Clinical predictor of pre- or minimally invasive pulmonary adenocarcinoma: possibility of sub-classification of clinical T1a, Eur J Cardiothorac Surg, 2014; 45(2):256-261.

3. Shintani Y, Inoue M, Kawamura T, Funaki S, Minami M, **Okumura M**. Multimodality treatment for advanced thymic carcinoma: outcomes of induction therapy followed by surgical resection in 16 cases at a single institution. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 in press.

4. Nojiri T, Inoue M, Takeuchi Y, Maeda H, Shintani Y, Sawabata N, Hamasaki T, **Okumura M**. Impact of cardiopulmonary complications of lung cancer surgery on long-term outcomes. Surg Today, In press.

5. Nojiri T, Hosoda H, Kimura T, Miura K, Ishikane S, Tokudome T, Shintani Y, Inoue



M, Miyazato M, **Okumura M**, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(1):123-129.

6. Kanzaki R, Inoue M, Minami M, Shintani Y, Nakagiri T, Funaki S, Kogo M, Yura Y, Inohara H, Sawabata N, **Okumura M**. Surgery for pulmonary malignancies in patients with a previous history of head and neck squamous cell carcinoma, *Surg Today*, 2014;44:646-652.

7. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Frazier AA, Giaccone G, Huang J, Kim JG, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, **Okumura M**, Ruffini E, Van Schil P, The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol*, 2014; 9:S65-S72.

8. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim JG, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kondo K, Lucchi M, Marom E, **Okumura M**, Ruffini E, Van Schil P. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposal for J Thorac Oncol the T component for the forthcoming(8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol*, 2014; 9 :S73-S80.

9. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, **Okumura M**, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim JG, Lucchi M, Marino M, Marom E, Nicholson AG, Ruffini E. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposal

for the N and M components for the forthcoming(8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.*, 2014; 9:S81-S87.

10. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim JG, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom E, Nicholson AG, **Okumura M**, Ruffini E, Van Schil P. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: a proposed lymph node map for thymic epithelial tumors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014; 9:S88-S96.

11. Carter BW, **Okumura M**, C. Detterbeck FC, Marom M. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. *J Thorac Oncol.* 2014; 9 :S110-S118.

12. Okuda K, Yano M, Yoshino I, **Okumura M**, Higashiyama M, Suzuki K, Masanori T, Usuda J, Tateyama H. Thymoma Patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97:1743-1749.

13. Sakurai H, Asamura H, Miyaoka E, Yoshino I, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, **Okumura M**, Yokoi K ; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Differences in the prognosis of resected lung adenocarcinoma according to the histological subtype: a retrospective analysis of Japanese lung cancer registry data. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45(1):100-107

14. Takei H, Kondo H, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Date H, **Okumura M**, Tada H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Dosaka-Akita H, Kobayashi H, Sawabata

N, Yokoi K ; for the Japanese Joint  
Committee of Lung Cancer Registry 2004.  
Surgery for Small Cell Lung Cancer : A  
Retrospective Analysis of 243 Patients  
from Japanese Lung Cancer Registry in  
2004 J Thorac Oncol 2014; 9(8):1140-1145

15. Oji Y, Tatsumi N, Fukuda M,  
Nakatsuka S, Aoyagi S, Hirata E, Nanchi I,  
Fujiki F, Nakajima H, Yamamoto Y,  
Shibata S, Nakamura M, Hasegawa K,  
Takagi S, Fukuda I, Hoshikawa T,  
Murakami Y, Mori M, Inoue M, Naka T,  
Tomonaga T, Shimizu Y, Nakagawa M,  
Hasegawa J, Nezu R, Inohara H, Izumoto S,  
Nonomura N, Yoshimine T, **Okumura M**,  
Morii E, Maeda H, Nishida S, Hosen N,  
Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H. The  
translation elongation factor eEF2 is a  
novel tumor associated antigen  
overexpressed in various types of cancers.  
Int J Oncol 2014; 44:1461-1469

#### G-2 論文発表

該当無し。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

#### I. 研究協力者

該当無し。

