

16 - 1 肺がんの要因と病態に関する研究

主任研究者 筑波大学 野 口 雅 之

研究成果の要旨

肺がんの発現遺伝子異常やゲノム異常を網羅的に解析し、肺がんの発がんや浸潤転移に関与する遺伝子異常をできるだけ多く明らかにする。この目的を遂行するための研究を開始し以下の成果をあげた。

- 1) 予後情報など臨床情報の明らかな小型肺腺がん症例を 140 例収集し、この症例を用いて本研究班で明らかにする、また従来より報告されてきた肺がんの種々の遺伝子異常を解析し、その重要度を明らかにするための研究を開始した。
- 2) 肺腺がんの発生あるいは悪性度に関連する遺伝子として、tumor-associated signal transducer 2 (TACSTD2), S100A2, BAX inhibitor 1 (BI-1), tumor-associated signal transducer 1 (Ep-CAM), Follistatin (FST), 活性型 c-met, WAP four-disulfide core domain 2 (WFDC2), DNA polymerase h (Polh), connexin 32 (Cx32)などを同定した。
- 3) 肺腺がんの予後予測のための術前 CT 診断法を改善した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
野 口 雅 之	筑波大学基礎医学系 教授	肺がん病理学的研究
仁 木 利 郎	東京大学大学院医学系研究科助教授	肺がんの分子病理学的研究
横 田 淳	国立がんセンター研究所 部長	肺がんの発生・進展に関与する遺伝子の研究
加 藤 光 保	筑波大学基礎医学系 教授	肺癌の発生と浸潤に及ぼす TGF- β の役割に関する研究
矢 野 聖 二	徳島大学医学部 講師	肺がんの転移に関する研究
李 康 弘	虎の門病院病理部 副部長	マウスモデル発がん系を用いた肺発がん機構の研究
柳 澤 聖	^{*1} 愛知県がんセンター研究所 ^{*2} 名古屋大学大学院医学系研究科助手	肺癌の発生・進展に関与する遺伝子の研究
香 川 俊 輔	岡山大学医学部 助手	アデノウイルスを基本構造とした肺がんの分子治療法の開発
吉 田 純 司	国立がんセンター東病院 医長	肺がんの臨床病理学的研究
齋 藤 春 洋	神奈川県立がんセンター 医長	肺がんの画像診断学的研究
塚 本 吉 胤	大阪府立成人病センター 医長	肺がんの臨床病理学的研究
鈴 木 健 司	国立がんセンター中央病院 医員	肺がんの臨床病理学的研究
川 口 知 哉	近畿中央胸部疾患センター 医長	肺がんにおけるヒトパピローマウィルス関与の臨床病理学的検討
佐々木 秀文	近畿中央胸部疾患センター 医師	定量的 RT-PCR 法による肺癌組織中の遺伝子発現 (mRNA level) の測定と免疫組織染色による検討
矢 野 友 啓	国立健康・栄養研究所 室長	がん抑制遺伝子の機能回復による肺がん予防・治療法の

検討

*1：平成16年4月1日～平成16年6月30日

*2：平成16年7月1日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は肺がんの発現遺伝子異常やゲノム異常の情報を網羅的に解析し、肺発がんや浸潤転移に関与する遺伝子をできるだけ多く明らかにすることにある。さらに予後情報の明らかな肺がんを多数集積し、現在までに報告されている、あるいは今後本研究班で明らかにされるであろう遺伝子異常やゲノム異常について同一集団を用いて比較解析することによって検証し、予後に関与する重要度の程度を明らかにする。

現在までに肺がんに関する臨床的、病理学的、分子生物学的研究が国内外で多数行われているが、依然として肺がんは日本におけるがん死亡数のトップであり、特に男性の死亡者数の増加傾向が著しい。この原因として喫煙のほかには肺がん発生の明らかな要因がなく、かつ肺がんが多様性に富む腫瘍であり、単純な分子機構でその発がん増悪が説明できないことやそれぞれの研究結果が単独施設による比較的少数例の報告であるために有用な情報が必ずしも有機的に結びついていない可能性が上げられる。

本研究を遂行することによって、種々の方法論による知見が集積され、また同じ症例についてそれぞれの遺伝子異常の重要度が比較検討され、肺がんの発がん増悪要因が総合的に明らかになると期待される。

2 研究成果

本年度は小型肺がん（直径2cm以下）で予後の確定した、かつ少なくともメタノール固定材料が入手でき遺伝子解析が可能な症例を140例収集した。これらの症例は臨床病理学的情報も登録整理されている。この内訳は抹消小型肺腺がん分類（野口分類）で30例がA/B型、85例がC型、残りの25例はD、E、F型に分類された。これらの症例のメタノール固定材料より、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション法にて腫瘍細胞を選択的に採取し、DNAを抽出して遺伝子解析が可能であるかどうかの検討を行い、十分に解析可能であることを確かめた。現在k-ras、EGFRの点突然変異の検討を開始している。さらに今後必要な遺伝子解析を追加検討していく予定である。また同症例群のホルマリン固定ブロックか

ら免疫染色用、あるいはin situ hybridization用の切片を薄切し、p53の異常発現など現在までに報告されている予後関連異常を解析していく準備が整った。症例数が140例と限られているがこれについても今年度も数を増やしていく予定である。

上記の症例を用いてがん関連因子の重要度の相対評価を行うためにさらなる新たな予後関連因子を求めて以下の研究を遂行した。

(1) 異型腺腫様過形成症例からSV40 large T antigenを遺伝子移入することで分離樹立した細胞株(PL16T)と同一症例から分離樹立した気管支上皮細胞株(PL16B)の2つの細胞株を用いて発現遺伝子の差次的解析を行った。PL16BもPL16Tもヌードマウスに腫瘍形成能はないがコロニーフォーミングエフィシエンシーアッセイを行うとPL16Tにはコロニー形成能があるのに対し、PL16Bには形成能がないことが分かった。PL16B、PL16Tはそれぞれ気管支上皮細胞と異型腺腫様過形成細胞の性質をある程度保っていることが推察された。差次的遺伝子解析を行い704個のPL16Tにより多く発現する遺伝子を選択した。この中から複数個選択された遺伝子としてtumor-associated calcium signal transducer 2 (TACSTD2)とS100A2の2つの遺伝子を同定した。この2つの遺伝子は異型腺腫様過形成症例からすでに過剰発現していることをヒト切除材料を用いて明らかにした。今後はさらに多くの症例を集めてこの2つの遺伝子発現異常を解析し、肺腺がん発生における生物学的意味を明らかにしていく。

(2) 抹消小型肺腺がん組織分類（野口分類）のC型の非浸潤部(bronchioloalveolar spreading)と浸潤部の両方の凍結材料からレーザーキャプチャーマイクロダイセクション法にてmRNAを抽出し、これらの間での差次的発現遺伝子解析を行い、浸潤部では非浸潤部に比べて高発現する遺伝子として1100個のクローンから30クローン

を選択した。この中でも *in situ hybridization* 法にて BAX inhibitor 1 (BI-1), tumor-associated signal transducer 1 (Ep-CAM), mitochondrion cytochrome C oxidase II (MTCO2), の3つの遺伝子が腫瘍細胞で高発現していることを明らかにした。また機能未知であるが EST (FLJ12770) も浸潤部腫瘍細胞に特異的に高発現しており今後機能解析を行う予定である。

- (3) 肺がんの多臓器転移の分子機構解明を目的に臓器特異的転移関連因子の検索を行った。NK 細胞除去の SCID マウスにおけるヒト小細胞肺がん SBC-5 の多臓器 (肝、肺、骨) 転移モデルにおいて臓器特異的に発現が亢進している 435 の遺伝子群のうち、骨転移巣で発現が上昇している Follistatin (FST) に着目し、研究を行った。実際のヒト肺腺がん症例においても骨転移巣で FST は高発現していることを明らかにした。今後は FST の機能解析を進める予定である。今年度は肺小細胞癌のモデルを用いたが肺腺がん株 ACC-LC-319 の肝、肺、骨を含む多臓器転移モデルも確立できたので DNA マイクロアレイ法を用いて転移巣の発現遺伝子異常を解析し、SBC-5 と共通して異常になる遺伝子を解析していく予定である。
- (4) チロシン受容体をコードするがん関連遺伝子である *c-met* に着目し、リン酸化 *c-met* の抗体 (Tyr 1235) を用いて 78 例の肺腺がん組織と 17 個の培養細胞株を用いて免疫組織学的に検討した。肺腺がんでは 14 例 (18%) に、また培養細胞株では 5 株において *c-met* の活性化を認めた。リン酸化 *c-met* の発現は高分化型では 12/36 (33.3%) で陽性を示し、中ないし低分化型 2/42 (4.8%) に比べて有意にその発現頻度が高かった。またその局在は *c-met* が細胞の基底部に存在するのに対して、活性化 *c-met* は細胞表面に局在し、さらに vinculin, integrin との共局在が認められた。細胞株における HGF 産生は高いとはいえず、*c-met* の活性化はリガンド非依存性の機序が考えられた。
- (5) 治癒が十分に期待される外科切除が行われ、予後情報の明らかな 50 例の非小細胞肺がんから抽出した mRNA について 8644 遺伝子に対応するメンブレインタイプマイクロアレイを用いて網

羅的遺伝子発現プロファイルを作成した。各種のフィルタリング基準による前処理を通過した遺伝子数は解析対象といた 8644 遺伝子の 9.6% にあたる 829 遺伝子であり、これらの発現情報を用いた外科切除後の予後を予測すると非扁平上皮がんの良好な予後と最も強い相関が認められる遺伝子として WAP four-disulfide core domain 2 (WFDC2) が同定された。ヒト肺がん細胞株で WFDC2 遺伝子の発現を正常肺組織と比較すると約 80% の細胞株において発現の低下が認められた。ヒト切除例についても定量的 PCR 法で解析すると発現の多い群は少ない群に比べて予後が有意に良好であった。

- (6) マウス 18 番染色体に存在する肺がん抵抗性遺伝子座 *Par2* (pulmonary adenoma resistance 2) のポジショナルクローニングを目指して研究を重ね、その有力な候補遺伝子として DNA polymerase γ (*Pol γ*) を同定した。*Pol γ* は極端に fidelity の低い損傷乗り越え型の DNA polymerase で、DNA 修復を通じて発がんに関与することが想定される。興味深いことに、ごく最近、129 系統マウスが *Pol γ* に nonsense mutation を持つことが明らかにされた。この 129 マウスにおける *Pol γ* 欠損が、ウレタン誘発肺がん感受性に及ぼす影響を連鎖解析により検討した。その結果、129 の変異 *Pol γ* アレルは正常アレルに比べて、肺腫瘍数を 60% 増加させる可能性が示された。以上より *Pol γ* は肺腫瘍発生の防御機構に何らかの貢献をしている可能性が示された。
- (7) がんの増殖、生存、浸潤、および血管新生など悪性形質発現に対して網羅的に作用することが示されている connexin (Cx) 遺伝子について肺腺癌に対し抑制的に働く Cx の分子種を特定し、その抑制機能を評価することを目的に研究を行った。正常肺胞上皮には Cx が発現しているのに対し、A549 や PC14 細胞株では Cx 遺伝子の発現が減弱、抑制されていた。特に Cx32 の発現抑制が著しく、Cx32 遺伝子の発現抑制が肺上皮細胞のがん化と密接に関係していることが示された。Cx 発現ベクターを用いた遺伝子移入実験をこれら 2 つの細胞株について行くと、A549 では saturation density, anchorage dependency, invasion capacity, amorphosis およびヌードマ

ウス移植モデルにおける造腫瘍形成に差が認められ Cx32 が A549 に対してがん抑制遺伝子として作用していることが示された。一方 PC14 細胞についてはこれらのパラメーターについて抑制効果は A549 ほどに強くはなかった。

以上の(1)から(7)までに示される研究は今後個々の班員の組織で更なる研究を推し進めることは勿論であるが、来年度は上記の同一症例(国立がんセンター中央病院)を用いて検討し、それぞれの因子(遺伝子発現や DNA の傷)が予後に与える影響を相互に比較検討する計画である。

その他、肺がんの発生と進展におけるトランスフォーミング増殖因子(TGF- β)の作用を検討するために、TGF- β が薬物代謝第 II 相反応酵素群の転写を誘導し化学発がん物質の解毒を促進する Nrf2 遺伝子の活性化に及ぼす影響について検討した。その結果 Nrf2 の転写活性は Smad を介する TGF- β のシグナルによって強く抑制されることを明らかにした。この抑制作用は、TGF- β のシグナル伝達に關与する Smad2 または Smad3 を TGF- β の恒常的活性型 I 型受容体とともに発現させた時に明らかになった。また Smad4 を加えると抑制作用はさらに強まった。また、Nrf2 は Smad2, Smad3, Smad4 のいずれにも結合した。Smad3 と種々の Nrf2 欠失変異体を用いて Nrf2 の Smad 結合部位を検討したところ、Nrf2 は Neh2 ドメインと 217 番から 232 番目のアミノ酸領域で Smad3 に結合することが示された。

肺がんに対する新規治療法としてがん特異的に細胞溶解を引き起こすウイルス療法の研究を行った。5 型アデノウイルスゲノムの e1 部分のプロモーターをテロメラーゼのサブユニット hTERT のプロモーターに置換した腫瘍特異的制限増殖型アデノウイルスをすでに作成しているが、さらに E3 の部分を GFP 遺伝子発現カセットに置換し、感染細胞を GFP で可視化する TRAD-GEF を作製した。肺がん細胞株を含む各種がん細胞株において TRAD-GEF と各抗がん剤(Docetaxel, Vinorelbine, Irinotecan)との併用効果を XTT assay にて検討したところアデノウイルスに感受性の高いがん細胞株においては TRAD-GEF 単独でも強い増殖抑制効果がみられ、さらに Docetaxel, Vinorelbine との併用により相加効果を認めた。また Docetaxel は腫瘍細胞内でのアデノウイルスの増殖に干渉しないことが確認された。

小型腺がんの画像診断は主に CT を用いて行われる。CT 画像を用いた小型肺腺がん分類はいくつかの施設で独自の分類を行い、予後との相関を検索している。本年度は

日本を代表するような施設での CT 診断基準の詳細な検討を行った。

(1) がんセンター中央病院においては 1993 年から 2003 年に切除された直径 2 cm 以下の肺がん 488 例を用いて術後の浸潤を術前に予測可能かどうかを検討した。術後の浸潤の病理因子はリンパ節転移、リンパ管侵襲、脈管侵襲の 3 因子である。病理学的にこれらの 3 要素をいずれも含まない症例を術前因子で予測することを試みるためのロジック回帰分析を行うと、多変量解析の結果、腫瘍径、術前の CEA 値、画像診断ですりガラス濃度を呈するか否かの 3 要素が有意な予後因子として抽出された。これに基づいた予後予測式を求め、術前に何%の可能性で切除後に早期肺がん(非浸潤がん)と診断できるかが予測できるようになった。

(2) 術前 CT のすりガラス陰影の占める割合で分類する東山分類を大阪成人病センターで外科的に切除された抹消小型肺腺がん 363 例について行い術前に予後再発様式を予測した。東山分類とは腫瘍内のすりガラス陰影の比率を 0%, 1~50%, 50~95%, 95%以上の 4 群に分けて予後を予測する方法で、すりガラス陰影の比率が多いほど予後良好ですりガラスの比率が 95%以上であれば全例が生存していた。再発時期の検討ではすりガラス陰影の比率が 0%の症例は 2 年以内の早期再発死亡例が多い一方、すりガラス成分が 50~95%例では術後 5 年以降の晩期再発が経験された。

(3) 神奈川がんセンター病院や国立がんセンター東病院では径 2 cm 以下の肺腺がんは thin-section CT (TS-CT)の肺野と縦隔条件の両画像を解析することにより含気型(縦隔条件での腫瘍面積が肺野条件に比べて 50%以下)と充実型(50%より大きい)に分類され、含気型は充実型に比べて予後が良好であり臨床的に早期がんであることを報告してきている。本年度は残存部分の病理組織像を分析した。含気型では肺虚脱あるいは虚脱と bronchioloalveolar carcinoma の成分が主たるものであり、一方充実型では腺がん細胞あるいは線維化巣であることが多いことがわかった。

以上のように個々の施設で詳細な術前評価がなされ小型腺がんの予後が比較的正確に判定されていることがわ

かったが、これらの方法の間での結果の差がどのような程度あるのか、あるいはこれらの方法で評価される結果が肺腺がんのどのような生物学的特長を捉えているのかについては個々の施設の臨床材料を用いた解析のみでは検索不可能である。そこで来年度ははじめに示した国立がんセンター中央病院の遺伝子解析使用例の CT 画像を用いて同じ症例を各施設の班員に評価してもらい結果を比較検討することにより、各術前評価法の優劣、あるいは適応の基準を明らかにするとともに、CT 画像診断で捉えている生物学的特長が遺伝子異常とどのように関係しているかを明らかにしていきたいと考えている。

以上、本年度は肺がんの発生と進展を実際の症例を用いて観察し、より理解を深めるとともにこれらの症例を利用して予後に関与する遺伝子異常をより多く明らかにするための準備が整ったといえる。肺がんの発生、進展に本研究班で明らかになった、またこれから明らかにされていくであろう遺伝子異常がどのような意義を持つのかを、本年度集積されたかたよりのない予後などの臨床情報を明らかな症例群を用いて一つ一つ検証し、予防や早期発見、治療に役立つ知見を一つでも多く集積していく。

3 倫理面への配慮

本研究は多くのヒトがん組織、細胞を用いるが、生検・手術標本を用いた研究は病理学的最終診断の後に残った材料を対象に行い、検体はコード化して、患者の不利益にならないように配慮し、プライバシーを厳守した。個々の患者を対象にした研究ではないので個人情報としては全く公開されないよう配慮した。本研究は多施設共同研究で行われるが個々の研究遂行にあたっては各施設での倫理委員会で承認を受けた。アデノウイルスベクターの作成は組換え DNA 実験が含まれているため組換え DNA 実験審査委員会に申請し、許可を得た。動物実験に関しては日本実験動物協会による動物実験に関する指針、及び各研究機関の定める動物実験に関する規約に基づいて行った。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Minami, R., Noguchi, M., et al., Cytologic characteristic of pulmonary papillary adenoma: A case report. *Acta Cytologica* 48(2):243-248, 2004.
2. Iijima, T., Noguchi, M., et al., MMP-2 activation and stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma: analysis of MMP-2 and MMP-9 with gelatin zymography. *Pathol Int* 54:295-301, 2004.
3. Nakamura, N., Noguchi, M., et al., Phenotypic differences of proliferating fibroblasts in the stroma of lung adenocarcinoma and normal bronchus tissue. *Cancer Sci* 95(3):226-232, 2004.
4. Konno, S., Noguchi, M., et al., Anthracotic index and DNA methylation status of sputum contents can be used for identifying the population at risk of lung cancer. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 102(6):348-354, 2004.
5. Tani, K., Noguchi, M., et al., Phase I Study of Autologous Tumor Vaccines Transduced with the GM-CSF Gene in Four Patients with Stage IV Renal Cell Cancer in Japan: Clinical and Immunological Findings. *Molecular Therapy* 10(4):799-816, 2004.
6. Shimosato, Y., Noguchi, M., et al., Chapter 26 Pulmonary Neoplasm. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. 4th Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1173-1222, 2004.
7. Sekine, S., Noguchi, M., et al., Expression of enamel proteins and LEF1 in adamantinomatous craniopharyngioma: evidence for its odontogenic epithelial differentiation. *Histopathology* 45:573-579, 2004.
8. Okubo, C., Noguchi, M., et al., Phenotypic characteristics of mouse lung adenoma induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Mol Carcinogen* 42:121-126, 2005.
9. Noguchi, M., et al., Reproducibility of the diagnosis of small adenocarcinoma of the lung and usefulness of an educational program for the diagnostic criteria. *Pathol Int* 55:8-13, 2005.
10. Tanaka, R., Noguchi, M., et al., Loss of function of p16 gene and prognosis of pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 103(3):608-615, 2005.
11. Terasaki, H., Niki, T., et al., Lung Adenocarcinoma with mixed bronchiolo-alveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 27:937-951,

- 2003.
12. Kitagawa, H., Niki, T., et al., Sclerosing hemangioma of the lung with cystic appearance. *Jpn J Clin Oncol* 33:360-363, 2003.
13. Kitagawa, H., Niki, T., et al., Lung adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia. A clinicopathological study with special reference to smoking and cancer multiplicity. *Pathol Int* 53:823-827, 2003.
14. Goto, A., Niki, T., et al., Immunohistochemical study of Skp2 and Jab1, two key molecules in the degradation of P27, in lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 54:675-681, 2004.
15. Fukumoto, S., Niki, T., et al., Over-expression of the aldo-keto reductase family protein AKR1B10 is highly correlated with smokers' non-small cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* (in press)
16. Goto, A., Niki, T., et al., Lung adenocarcinoma associated with familial adenomatous polyposis. Clear cell carcinoma with beta-catenin accumulation accompanied by atypical adenomatous hyperplasia. *Virchows Arch* 446 :73-77, 2005.
17. Yokota, J., et al., Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Science* 95:197-204, 2004.
18. Kobayashi, K., Yokota, J., et al., Identification of genes whose expression is up-regulated in lung adenocarcinoma cells in comparison with type II alveolar cells and bronchiolar epithelial cells in vivo. *Oncogene* 23:3089-3096, 2004.
19. Tani, M., Yokota, J., et al., Correlation between histone acetylation and expression of the MYO18B gene in human lung cancer cells. *Genes, Chromosomes, Cancer* 40:146-151, 2004.
20. Kishimoto, M., Yokota, J., et al., Mutations and deletions of the CBP gene in human lung cancer. *Clin Cancer Res* (in press)
21. Kondo, M., Kato, M., et al., Transforming growth factor- β signaling is differentially inhibited by Smad2D450E and Smad3D407E. *Cancer Sci* 95(1) :12-17, 2004.
22. Itoh, F., Kato, M., et al., Synergy and antagonism between Notch and BMP receptor signaling pathways in endothelial cells. *EMBO J* 23(3):541-51, 2004.
23. Suzuki, H., Kato, M., et al., c-Ski inhibits the TGF- β signaling pathway through stabilization of inactive Smad complexes on Smad-binding elements. *Oncogene* 23(29): 5068-76, 2004.
24. Sato, S., Kato, M., et al., Upregulated CD44v9 Expression Inhibits the Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Pathobiology* 71:171-175, 2004.
25. Yamane, K., Kato, M., et al., Cell type-specific regulation of the TGF- β -responsive α 2(I) collagen gene by CpG methylation. *J Cell Physiol* 202(3): 822-830, 2005.
26. Suzuki, H., Kato, M., et al., Roles of vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling in differentiation of mouse embryonic stem cell-derived vascular progenitor cells into endothelial cells. *Blood* (in press)
27. Hanibuchi, M., Yano, S., et al., A case of early-stage lung cancer detected by autofluorescence bronchoscopy. *J Med Invest* 51:234-237, 2004.
28. Sakaguchi, S., Yano, S., et al., Reemerging murine typhus, Japan. *Emerg Infect Dis* 10:964-965, 2004.
29. Yoshizumi, M., Yano, S., et al., Ebselen inhibits tumor necrosis factor- α -induced c-Jun N-terminal kinase activation and adhesion molecule expression in endothelial cells. *Exp Cell Res* 292:1-10, 2004.
30. Miki, T., Yano, S., et al., Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is responsible for production of bone metastasis, but not visceral metastasis, by human small cell lung cancer SBC-5 cells in natural killer cell-depleted SCID mice. *Int J Cancer* 108: 511-515, 2004.
31. Goto, H., Yano, S., et al., Sensitization of tumor-associated endothelial cell apoptosis by the novel vascular-targeting agent ZD6126 in combination with cisplatin. *Clin Cancer Res* 10:7671-7676, 2004.

32. Kakiuchi, S., Yano, S., et al., Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). *Hum Mol Genet* 13:3029-3043, 2004.
33. Yano, S., et al., Re-treatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor : a report of three cases. *Oncol Res* (in press)
34. Lee, G-H., et al., Genetic linkage between Pol I deficiency and increased susceptibility to lung tumors in mice. *Cancer Science* (in press)
35. Takamizawa, J., Yanagisawa, K., et al., Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 64(11):3753-3756, 2004.
36. Tomida, S., Yanagisawa, K., et al., Gene expression-based, individualized outcome prediction for surgically treated lung cancer patients. *Oncogene*. 23(31):5360-5370, 2004.
37. Nakagawa, T., Yanagisawa, K., et al., Identification of decatenation G2 checkpoint impairment independently of DNA damage G2 checkpoint in human lung cancer cell lines. *Cancer Res* Jul 15;64(14):4826-4832, 2004.
38. Lee, C.T., Yanagisawa, K., et al., Combination therapy with conditionally replicating adenovirus and replication defective adenovirus. *Cancer Res* 64(18):6660-6665, 2004.
39. Amann, J., Yanagisawa, K., et al., Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res* Jan 1; 65(1):226-235, 2005.
40. Tomida, S., Yanagisawa, K., et al., Throwing new light on lung cancer pathogenesis: Updates on three recent topics. *Cancer Sci* 96(2):63-68, 2005. Feb.
41. Karube, Y., Yanagisawa, K., et al., Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Cancer Sci* 96(2):111-115, 2005 Feb.
42. Tsunemitsu, Y., Kagawa, S., et al., Molecular therapy for peritoneal dissemination of xenotransplanted human MKN-45 gastric cancer cells with adenovirus mediated Bax gene transfer. *Gut*. 53(4):554-560, 2004.
43. Tango, Y., Kagawa, S., et al., Late resistance to adenoviral p53-mediated apoptosis caused by decreased expression of Coxsackie-adenovirus receptors in human lung cancer cells. *Cancer Sci* 95(5):459-463, 2004 May.
44. Yasui, K., Kagawa, S., et al., Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology* 231(3):850-857, 2004.
45. Murakami, T., Kagawa, S., et al., Antitumor effect of intratumoral administration of bone marrow-derived dendritic cells transduced with wild-type p53 gene., *Clin Cancer Res* 10(11):3871-3880, 2004.
46. Umeoka, T., Kagawa, S., et al., Visualization of intrathoracically disseminated solid tumors in mice with optical imaging by telomerase-specific amplification of a transferred green fluorescent protein gene., *Cancer Res* 64(17):6259-6265, 2004.
47. Tokunaga, N., Kagawa, S., et al., Human monocyte-derived dendritic cells pulsed with wild-type p53 protein efficiently induce CTLs against p53 overexpressing human cancer cells. *Clin Cancer Res* 11(3):1312-1318, 2005.
48. Taki, M., Kagawa, S., et al., Enhanced oncolysis by a tropism-modified telomerase-specific replication-selective adenoviral agent OBP-405 ('Telomelysin-RGD'). *Oncogene* 2005 (in press)
49. Funai, K., Yoshida, J., et al., Clinicopathologic Characteristics of Peripheral Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Am J Surg Pathology* 27: 978-984, 2003 Jul.
50. Ohde, Y., Yoshida, J., et al., The Proportion of Consolidation to Ground-Glass Opacity on High Resolution CT a Good Predictor for Distinguishing the Population of Non-Invasive Peripheral Adenocarcinoma. *Lung Cancer* 42: 303-310, 2003 Dec.
51. Kakinuma, R., Yoshida, J., et al., Progression of

- Focal Pure Ground-Glass Opacity Detected by Low-Dose Helical Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *J Comput Assist Tomogr* 28:17-23, 2004 Jan-Feb.
52. Takamochi, K., Yoshida, J., et al., Prognosis and Histologic Features of Small Pulmonary Adenocarcinoma Based on Serum Carcinoembryonic Antigen Level and Computed Tomographic Findings. *Eur J Cardiothoracic Surg* 25: 877-883, 2004 May .
 53. Shimizu, K., Yoshida, J., et al., Visceral Pleural Invasion Classification in Non-Small Cell Lung Cancer: A Proposal on the Basis of Outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1574-1578, 2004 Jun.
 54. Yoshida, J., et al., Limited resection trial for pulmonary groundglass opacity nodules: 50 case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press)
 55. Oshita, F., Saito, H., et al., High expression of integrin B1 and p53 is a greater poor prognostic factor than stage in small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 27:215-219, 2004.
 56. Ikehara, M., Saito, H., et al., Phase II study OK-432 intrapleural administration followed systemic cisplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer with pleuritis carcinoma. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology* 4:79-83, 2004.
 57. Okumura, H., Tsukamoto, Y., et al., Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation* 109:242-248, 2004.
 58. Tsuji, N., Tsukamoto, Y., et al., Mucin phenotypic expression and background mucosa of esophagogastric junctional adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 7:97-103, 2004.
 59. Okada, K., Tsukamoto, Y., et al., Prolonged ER Stress in Hypertrophic and Failing Heart Following Aortic Constriction: Possible Contribution of ER Stress to Cardiac Myocyte Apoptosis *Circulation* 110:705-712, 2004.
 60. Bando, Y., Tsukamoto, Y., et al., ORP150/HSP12A protects renal tubular epithelium from the ischemia-induced cell death. *FASEB* 18:1401-1403, 2004.
 61. Taguchi, A., Tsukamoto, Y., et al., Administration of CD34⁺ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 114:330-338, 2004.
 62. Higashiyama, M., Tsukamoto, Y., et al., Surgical treatment of bone metastasis followed by a primary lung cancer lesion: report of a case. *Surg Today* 34:600-605, 2004.
 63. Naka, N., Tsukamoto, Y., et al., Quantification of SSX mRNA expression in human bone and soft tissue tumors using Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA). *J Mol Diagn* (in press)
 64. Watanabe, S., Suzuki, K., et al., Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78(3):999-1002; discussion 1002-3, 2004.
 65. Tsuchiya, R., Suzuki, K., et al., Phase II Trial of Postoperative Adjuvant Cisplatin and Etoposide in Patients with Completely Resected Stage I - IIIa Small Cell Lung Cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press).
 66. Suzuki, K., et al., Combined resection of superior vena cava for lung carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion. *Ann Thorac Surg* 78(4):1184-9; discussion 1184-9, 2004.
 67. Sakurai, H., Suzuki, K., et al., Management of primary malignant germ cell tumor of the mediastinum. *Jpn J Clin Oncol* 34(7):386-92, 2004.
 68. Sakurai, H., Suzuki, K., et al., Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 25(2):155-9, 2004.
 69. Sakurai, H., Suzuki, K., et al., Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol* 28(2):198-206, 2004.
 70. Sakurai, H., Suzuki, K., et al., Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 78(1):222-7, 2004.
 71. Oshiro, Y., Suzuki, K., et al., CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J*

- Roentgenol 182(1):87-91, 2004.
72. Kimura, T., Kawaguchi, T., et al., Mutant DNA in plasma of lung cancer patients. Potential for monitoring response to therapy. Ann N Y Sci 1022:1-7, 2004.
 73. Sasaki, H., et al., Elevated serum epidermal growth factor receptor level in stage IV thymoma. Surg Today 34(5):477-479, 2004.
 74. Paez, J.G., Sasaki, H., et al., EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304:1497-1500, 2004.
 74. Paez, J., Sasaki, H., et al., Genome coverage and sequence fidelity of phi29 polymerase-based multiple strand displacement whole genome amplification.
 75. Sasaki, H., et al., Histone deacetylase 1 mRNA expression in lung cancer. Lung Cancer 46:171-178, 2004.
 76. Sasaki, H., et al., Decreased Hrad6B expression in lung cancer. Acta Oncol 42:585-589, 2004.
 77. Yamaki, T., Yano, T., et al., Prostaglandin E2 activates Src signaling in lung adenocarcinoma cell via EP3. Cancer Letters 214:115-120, 2004.
 78. Nagamine, I., Yano, T., et al., Prostaglandin E2-dependent activation of SRC-Stat3 signal pathway in human lung adenocarcinoma cells. Czech J Food Sci 22:130-132, 2004.
 79. Yano, Y., Yano, T., et al., Induction of cytotoxicity in human lung adenocarcinoma cells by T3E, a redox-silent derivative of alpha-tocotrienol. Int J Cancer (in press)
 80. Hirahara, F., Yano, T., et al., Cancer prevention and therapy based on non-antioxidant property of vitamin E. Progress in Vitamin Res (in press)
- 日本語論文
1. 李 康弘, マウス肺の二段階化学発癌感受性を支配する遺伝子群: 化学発癌に対する宿主遺伝要因の影響を研究する代表的モデルとして. モデル動物の作製と維持(森脇和朗、山村研一、米川博通 編). エル・アイ・シー(東京), 781-792, 2004.
 2. 香川俊輔, 他. 進行非小細胞肺癌に対して p53 遺伝子治療を施行し奏効が得られた 1 例. 癌と化学療法 31 巻 11 号: 1788-1790, 2004.
 3. 藤原俊義, 香川俊輔, 他. 【分子・細胞標的治療-基礎と臨床】 基礎 テロメラーゼ活性を標的とした治療. 現代医療 36 巻 7 号: 1366-1372, 2004.
 4. 齋藤春洋, 他. Thin-section CT画像所見でbubble-like appearance (BLA)を呈した肺腺癌の検討. 気管支学 26:346-351, 2004.
 5. 濱中伸介, 齋藤春洋, 他. Thin-section CTによる retrospectiveな経過追跡が可能であった肺腺癌の増大様式の検討. 日本がん検診・診断学会 11: 115-122, 2004.
 6. 濱中伸介, 齋藤春洋, 他. Large cell neuroendocrine carcinomaの臨床像, CT画像所見, およびその病理所見の検討. 臨床放射線 49: 141-149, 2004.
 7. 鈴木理恵, 齋藤春洋, 他. 径20mm以下肺腺癌のCT画像による定量評価・画像所見と病理所見および予後の対比. 日本がん検診・診断学会11: 109-114, 2004.
 8. 鈴木理恵, 齋藤春洋, 他. 造影Multi-slice CT (MS-CT)画像を用いた径20mm以下の肺野型充実性病変における内部構造の検討. 胸部CT検診 11:123-128, 2004.
 9. 延山誠一, 川口知哉, 他. 気道狭窄に対する Dumon stentとUltraflex stent留置症例における合併症の比較検討. 気管支学 26:132-137, 2004.
 10. 田村光信, 川口知哉, 他. 気管支鏡下電気焼灼術(高周波スネア)により摘出した、気管原発の神経鞘腫の一例. 気管支学 26:531-535, 2004.
 11. 佐々木秀文, 他. 現実に近づいた肺癌のオーダーメイド治療. 内科 95(1):117-122, 2005.
 12. 佐々木秀文, 他. 化学療法感受性とゲノム(1) ゲフィチニブ感受性. ゲノム医学 5(2):163-168, 2005.