

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蓄積する。これを別に集積された予後の確定した症例群で悪性度の重みづけを行い実地臨床に応用出来るような意味のある因子をより多く発見することを目的に以下の成果をあげた。

- 1) 国立がんセンター切除症例の中から予後の明らかな小型腺がん切除症例 262 例を抽出し、必要な未染標本を作成すると共に p53, CEA の異常発現が予後に与える影響を解析した。今後これらの集団を用いて新しい予後因子の検討を進める。
- 2) 臨床病理学的に腫瘍細胞の最大核径、線維芽細胞増殖巣/線維化巣の 2 つの因子が置換性肺腺がんの予後に極めて関係することを明らかにした。
- 3) 肺腺がんの悪性度判定因子として、Bax inhibitor-1 (BI-1), Neuronatin, Dicer, Follistatin (FST) などの発現が重要であることを明らかにした。
- 4) 肺腺がんの CT 診断の方法論を改善し、施設間における診断方法の差を検討した。

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	自治医科大学病理学講座 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	東邦大学理学部 教授	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	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 厚生労働技官	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イルス関与の臨床病理学的検討

研究報告

1 研究目的

肺がんは日本におけるがん死因の第一位であり、年間6万人近くの患者が亡くなっているのにもかかわらず、その病態は多岐に富み、タバコを除いてその発生要因は明らかとはいえない。本研究班ではすでに世の中に報告されている肺がんの悪性度因子、さらに本研究班で明らかにした、あるいは今後明らかにしていく悪性度因子を共通の症例基盤のもとに比較検討し、実地臨床に応用できるような意味のある因子をより多く発見することを目的とし、これらの研究成果が結果的に肺がんの要因と病態を解明する引き金になることを期待している。研究の流れは以下に示す通りである。

(1) 各班員は独自の方法論を駆使して肺がんの悪性度を決定する、あるいは生物学的特性を決定する因子をより数多く探索する。

(2) 国立がんセンター中央病院での切除例で予後が確定している症例を集積し、これらを用いて網羅的に各因子の重み付けを行い、臨床応用が可能であるような意味のある有用な因子を抽出する。

(3) 実際にこれらの因子を肺がんの予防、診断、治療に応用する基礎的検討を行うとともに肺がんの発生の分子機序を明らかにする。

以上の研究目的を遂行するために大きく分けて以下に示す6つのグループに分かれて研究を遂行した。

①臨床病理学的検討、②遺伝子発現の解析、③ゲノム変化の解析、④実験動物を用いた解析、⑤CTなど放射線診断、⑥治療への応用

2 研究方法

① 臨床病理学的検討：班員の所属する施設で手術的に切除された直径2cm以下の小型肺腺がん119例を用い、組織学的あるいは形態計測を行った。

② 遺伝子発現の研究：班員の所属する施設で切除された肺がん症例を用いた。Bax inhibitor-1 (BI-1)の解析には *in situ* hybridization法を、またNeuronatinの解析には免疫組織染色法を用いた。miRNA解析にはreal-time RT-PCR法を用いた。Follistatin (FST)の遺伝子導入にはリポフェクテン法を用い、アポトーシス解析にはTUNEL染色を行った。転写因子Nrf2の機能に対する解析にはNrf2活性依存的に発現するレポーターARE-lucの血清に対する作用によって検索した。

③ ゲノム変化の解析：試料の採取には組織マイクロダイセクション法を用い、点突然変異の解析にはダイレクトシーケンス法を用いた。

④ 実験動物を用いた解析：DNAの抽出には脾臓を用い、遺伝子型の解析にはPCR-RFLP法を用いた。

⑤ CTなど放射線診断：班員の施設のCT画像を用いた。

⑥ 抗腫瘍効果の判定にはXTT assayによりRelative cell viabilityで評価した。またアデノウイルス感染後の増幅に対する放射線の影響に関してはreal-time RT-PCR法によるウイルス粒子のコピー数を計測した。

3 研究成果

① 臨床病理学的検討

119例の解析症例を小型肺腺がん組織分類(野口分類)で分類すると全体のうち99例が置換性増殖をする腺がんでそのうちtype Aが11例、type Bが6例、type Cが82例あった。Type A, Bに死亡例はなかった。type Cの症例に対して、核の直径とfibroblastic proliferation (*F*) to fibrosis (*f*) ratio (*F/f* ratio)を計測すると核の直径が最大で13.5 μ mを超えない場合、また*F/f* ratioが10%以下の場合、極めて良い予後を示すことがわかった。以上より、小型肺腺がんの予後を規定する因子として、小型肺腺がん組織分類、腫瘍核の最大直径、*F/f* ratioの3つの所見が大切であることがわかった。

② 遺伝子発現の研究

国立がんセンター中央病院で1993年から2000年の間に切除された直径2cm以下の小型肺腺がん症例381例の中からメタノール固定標本の存在する解析可能症例を262例選択し、今後の研究の共通基盤とすることにした。これらの症例群の背景を調べるために現状で最も一般的な予後因子であるp53蛋白とCEAの発現について免疫組織学的に解析した。p53蛋白の発現に関しても、CEAの発現に関してもそれぞれ発現症例は非発現症例に比べて予後の悪い傾向にあり、この集団は一般的な小型肺腺がん症例を代表するものとして適当であると判断された。

筑波大学附属病院で切除された32例の肺腺がん症例(男性15例、女性17例)のホルマリン固定材料を用いた。解析の結果43.8%の症例にBI-1の発現が認められた。BI-1の発現は置換性増殖をする部分を持つ症例のみに陽性になり、非置換性増殖例で発現例はなかった。BI-1発現症例は非発現症例に比べて予後が有意に良かった。

以上より BI-1 遺伝子は置換性の増殖をする腺がん有意に発現が見られ、BI-1 遺伝子の発現は腺がん症例の予後に関与していることがわかった。

Neuronatin は哺乳類の胎生期において、後脳の発達の早期に、菱脳分節で一時的に発現される。さらに、下垂体前葉、内耳の発生の際に発現が見られる。後脳と脳下垂体の発達・成熟に関与する胎児性蛋白と推測されている。正常なヒトの成人では、下垂体前葉のみに発現していると考えられている。筑波大学附属病院の切除例 92 例（腺がん 51 例、扁平上皮がん 41 例）を用いて Neuronatin 遺伝子の発現を解析した。その結果腺がんでは 31.7%、扁平上皮がんでは 63.4% の症例で Neuronatin 陽性であり、かつ腺がん症例ではその発現症例は予後が有意に悪い事がわかった。Neuronatin は肺腺がんの悪性度因子の一つと言える。

miRNA は、二本鎖 RNA 分解酵素である *Dicer* および *Drosha* によるプロセッシングを受けて成熟型となり、その機能を果たす事が示されているが、本研究では、67 例のヒト肺癌切除検体における *Dicer* および *Drosha* の発現を解析し、それらの臨床病態との関連について検討を加えた。*Dicer* の発現低下は 11 症例 (16.4%) に認められ、低発現群の生存率は有意に不良である事を示した ($P=0.0001$)。さらに、多変量解析により、臨床病期 ($P=0.001$)、および *Dicer* の発現 ($P=0.001$) が有意な独立予後因子である事を明らかとした。

NK 細胞除去 SCID マウスにおいてヒト小細胞肺癌株 SBC-5 が形成する転移巣での遺伝子発現プロファイルを cDNA マイクロアレイ法で解析し、臓器 (肝、肺、骨) 特異的に高発現する遺伝子群を同定した。SBC-5 が骨転移特異的に発現していた FST に着目し、SBC-5 および低骨転移性のヒト小細胞肺癌 SBC-3 に FST 遺伝子導入し FST 過剰産生株を作製し、転移能を検討した。その結果 SBC-3 の親株および mock コントロールは FST を産生していなかったが、SBC-5 は産生 (280pg/ml) していた。FST 遺伝子導入株 (SBC-3/FST および SBC-5/FST) は 5 ng/ml 以上の FST を産生し、K562 細胞の activin 存在下へヘモグロビン産生を阻害したことから生物活性を有することを確認した。FST 遺伝子導入 SBC-5 および FST 遺伝子導入 SBC-3 細胞株の NK 細胞除去 SCID マウスにおける転移形成能はいずれの臓器 (肺、肝、骨) においても抑制された。FST は転移形成において二面性を有する可能性がある。

腫瘍中心部は低酸素環境と考えられており、肺腺がんの中心部における瘢痕形成やがんの進展への関与が疑

われる。そこで肺腺がん細胞株 A549 を用いて低酸素下で培養し、運動能の亢進の機序を検索するため網羅的遺伝子解析を行った。その結果、低酸素下で培養した細胞では特に EGFR の発現亢進が認められた。EGFR に着目しその阻害剤の影響をみたところ、低酸素ストレスによる細胞の形態変化と運動能亢進が強力に抑制された。

転写因子 Nrf2 は化学発がん物質などの親電子分子によって活性化し、薬物代謝第 II 相反応酵素群などの転写を活性化し、化学発がん物質の解毒を促進する。私達は、Nrf2 の転写活性をトランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) ファミリーのシグナルが抑制することを見いだした。本年度は、tBHQ 刺激による内在性の Nrf2 標的遺伝子群の発現誘導に対する TGF- β 刺激の影響を検討した。NMuMG 細胞を tBHQ で処理すると *NQO-1*, *GCS*, *HO-1* の発現が誘導された。この発現誘導は、TGF- β によって明らかに抑制された。この際に、Nrf2 のタンパク質の発現量には影響がみられず、TGF- β シグナルは、Nrf2 タンパク質の DNA 結合能を抑制することで、その活性を抑制していることが示唆された。

③ ゲノム変化の解析

小型肺腺がんにおいて上皮内がんから浸潤がんへ移行するのに必須の遺伝子異常や、浸潤がんの中で悪性度を規定する遺伝子異常を同定するための研究を継続して行った。小型肺腺がんの組織標本からマイクロダイセクション法による腫瘍細胞の採取及び DNA の抽出を行い、さらにこれらの検体を含む I 期肺腺がん EGFR 遺伝子の変異を解析した。107 例中 36 例 (34%) で変異が検出された。このうち小型肺腺がん 42 例では 17 例 (40%) で変異を認め、特に野口分類のタイプ B では 8 例中 6 例 (75%) で変異を認めた。そこで、さらにマイクロダイセクション法を用いた検体で変異を検索したところ、小型肺腺がん 17 例中 10 例 (59%) で変異が検出され、野口分類の type A では 5 例中 2 例 (40%)、B では 7 例中 5 例 (71%)、C では 5 例中 3 例 (60%) の頻度であった。以上より、EGFR 遺伝子変異は上皮内癌である細気管支肺胞上皮癌 (BAC) の形成に関与していることが示唆された。

④ 実験動物を用いた解析

我々は、ウレタン誘発マウス肺発がん耐性遺伝子の候

補として、損傷乗越え型DNAポリメラーゼをコードする *PoI α* 遺伝子を提案している。興味深いことに、129X1/SvJ 系統マウスの *PoI α* 遺伝子はナンセンス変異によって、もともと不活性状態にある。昨年度の研究において、我々は、129X1/SvJマウスと肺発がん高感受性であるA/Jマウスとの交配により (A/J \times 129X1/SvJ) F_1 \times A/J backcross マウスを作製して連鎖解析を加え、*PoI α* のヘテロ欠失がウレタン誘発肺腫瘍数の増加と遺伝連鎖することを示した。今年度は、この知見をさらに発展させるため、(A/J \times 129X1/SvJ) F_2 intercrossマウスを作製し、*PoI α* のヘテロ欠失ならびにホモ欠失がウレタン誘発肺腫瘍数に与える影響を調べた。その結果、*PoI α* の両アレルが正常の個体に比し、ヘテロ欠失個体では 1.8 倍、ホモ欠失個体では 3.3 倍に肺腫瘍数が増加することが分かった。これは、*PoI α* が肺発がん耐性形質の原因遺伝子であるという我々の仮説を支持する。

⑤ CT など放射線診断

肺野末梢の腺癌における予後因子の検討を行った。2cm 以下の肺癌 377 例を解析し、治療前に得られる予後因子の代表として、薄切胸部 CT を用いて予後因子の分析を行った。胸部薄切 CT によりこれらを 6 分類としてその臨床病理学的特徴を検討した。分類に用いた画像因子はすりガラス濃度 (GGO) と充実濃度 (consolidation) である。充実濃度の占める領域を 50% 以上と未満にわけ、50% 以上の肺癌を solid、それ以外を GGO と分類した。Type 1 はいわゆる pure GGO であり、Type 2 はそれよりも濃度上昇をきたす肺癌とした。これを semiconsolidation と称する。GGO で不均一なもので halo pattern を呈する肺癌を Type 3 とした。Type 4 は本研究で初めて独立した集団として認識された群であるが、mixed pattern とした。リンパ節転移に関して type 1-4 には殆ど認められないのに対して、type 5 では 5%、type 6 には 24% に認められた。本研究の type 1-4 に対しては縮小切除を適応できる可能性は十分にあると思われる。

一方磨りガラス状陰影を持つ結節病変の CT 診断における施設間の差を国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、神奈川県立がんセンター、大阪府立成人病センターの 4 施設間で同じ症例群を用いて比較解析した。どの施設も極めて予後の良い初期がんの診断基準としては極めて高い特異性が認められたが、感度に関しては極めて低く、予後の良い磨りガラス状陰影の診断をさらに増やすには CT 診断の精度をさらに上げる必要があることがわかった。

⑥ 治療への応用

肺癌に対する新規治療法として、アデノウイルスを基本構造とした分子治療法を研究開発する目的で、癌特異的に細胞溶解を引き起こすアデノウイルス溶解療法と放射線療法との併用実験を行った。非小細胞肺癌細胞株 A549、H1299 等に制限増殖型アデノウイルス OBP-301、OBP-401 の感染と放射線照射を併用し、増殖抑制を観察したところ相加的な抗腫瘍効果が確認された。また放射線療法は細胞内のアデノウイルス増幅に干渉しないことも確認された。A549 肺癌細胞のヌードマウス皮下腫瘍モデルでの治療実験において制限増殖型アデノウイルスの腫瘍内投与と、放射線照射を併用することで、併用治療群は他の単独治療群に比べ有意に腫瘍の増殖が抑制され、その効果は相乗的であった。制限増殖型アデノウイルスの肺癌細胞に対する抗腫瘍効果は放射線療法により増強されることが in vitro、in vivo により確認された。

4 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して行い、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て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審査委員会承認を受けた。アデノウイルスベクターの作成は組み換え DNA 実験が含まれているため組み換え 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. 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.
2. 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.
3. Tanaka R, Noguchi, M., et al., Loss of function of p16 gene and prognosis of pulmonary adenocarcinoma. *Cancer*, 103:608–615, 2005.
4. Travis, W.D., Noguchi, M., et al., Evolving concepts in the pathology and ctimaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol*, 23:3279–87, 2005.
5. Shimada, A., Noguchi, M., et al., Establishment of immortalized cell line from the preinvasive lesion of lung adenocarcinoma and genes highly expressed in early stage of lung adenocarcinoma development. *Cancer Sci*, 96:668–675, 2005.
6. Minami, Y., Noguchi, M., et al., Prognostication of small-sized primary pulmonary adenocarcinomas by histopathological and karyometric analysis. *Lung Cancer*, 48:339–348, 2005.
7. Tanaka, R., Noguchi, M., et al., Expression of the bax inhibitor-1 gene in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer*, 106:648–53, 2006.
8. Yamada, K., Noguchi, M., et al., Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Cancer Sci*, 97:106–12, 2006.
9. Asamura, H., Noguchi, M., et al., Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*, 24:70–75, 2006.
10. Onizawa, K., Noguchi, M., et al., Predictive factors for the histologic response to preoperative radiotherapy in advanced oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg*, 64:81–86, 2006.
11. 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*, 11:1776–1785, 2005.
12. 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.
13. Goto, A., Niki, T., et al., Loss of TSLC1 expression in lung adenocarcinoma: Relationships with histological subtypes, sex and prognostic significance. *Cancer Sci*, 96:480–486, 2005.
14. Matsubara, D., Niki, T., et al., Differential expression of S100A2 and S100A4 in lung adenocarcinomas: clinicopathologic significance, relationship to p53, and identification of their target genes. *Cancer Sci*, 96:844–57, 2006.
15. Narahashi, T., Niki, T., et al., Cytoplasmic localization of p63 is associated with poor patient survival in lung adenocarcinoma. *Histopathology* (in press)
16. Kishimoto, M., Yokota, J., et al., Mutations and deletions of the CBP gene in human lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 11:512–519, 2005.
17. Sato, M., Yokota, J., et al., Identification of chromosome arm 9p as the most frequent target of homozygous deletions in lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 44:405–414, 2005.
18. Takahashi, K., Yokota, J., et al., Homozygous deletion and reduced expression of the DOCK8 gene in human lung cancer. *Int. J. Oncol.*, 28:321–328, 2006.
19. Matsumoto, S., Yokota, J., et al., Frequent EGFR mutations in non-invasive bronchioloalveolar carcinoma. *Int. J. Cancer*, 118: 2498–2504, 2006.
20. Nakamura, N., Yokota, J., et al., Identification of tumor markers and differentiation markers for molecular diagnosis of lung adenocarcinoma. *Oncogene* (in press)
21. Matsumoto, S., Yokota, J., et al., Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma. *Int. J. Cancer* (in press)
22. Yamane, K., Kato, M., et al., et al., Cell type-specific regulation of the TGF- β -responsive $\alpha 2(I)$ collagen gene by CpG methylation. *J Cell Physiol*, 202: 822–830, 2005.

23. 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*, 105: 2372–2379, 2005.
24. Noda, D., Kato, M., et al., ELAC2, a putative prostate cancer susceptibility gene product, potentiates TGF- β /Smad-induced growth arrest of prostate cells. *Oncogene* (in press)
25. Yano, S., et al., Antitumor vascular strategy for controlling experimental metastatic spread of human small cell lung cancer cells with ZD6474 in natural killer cell-depleted severe combined immunodeficiency mice. *Clin Cancer Res*, 11:8789–98, 2005.
26. Muguruma, H., Yano, S., et al., Reveromycin A inhibits osteolytic bone metastasis of small-cell lung cancer cells, SBC-5, through an anti-osteoclastic activity. *Clin Cancer Res*, 11:8822–28, 2005.
27. Kuniyasu, H., Yano, S., et al., Colon cancer cell-derived high mobility group 1/ amphoterin induces growth inhibition and apoptosis in macrophages. *Am J Pathol*, 166:751–60, 2005.
28. Ali, N., Yano, S., et al., A novel Src kinase inhibitor, M475271, inhibits VEGF-induced human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration. *J Pharmacol Sci*, 98:130–41, 2005.
29. Zheng, R., Yano, S., et al., Src tyrosine kinase inhibitor, M475271, suppresses subcutaneous growth and production of lung metastasis via inhibition, proliferation, invasion, and vascularization of human lung adenocarcinoma cells. *Clin Exp Metastasis*, 22:195–204, 2005.
30. Zheng, R., Yano, S., et al., CD9 overexpression suppressed the liver metastasis and malignant ascites via inhibition of proliferation and motility of small-cell lung cancer cells in NK-cell depleted SCID mice. *Oncol Res*, 7/8: 365–72, 2005.
31. 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*, 15:107–11, 2005.
32. Matsumori, Y., Yano, S., et al., ZD6474, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, inhibits growth of experimental lung metastasis and production of malignant pleural effusions in a non-small cell lung cancer model. *Oncol Res* (in press)
33. Nakataki, E., Yano, S., et al., A novel orthotopic implantation model of human malignant pleural mesothelioma (EHMES-10 cells) highly expressing vascular endothelial growth factor and its receptor. *Cancer Sci* (in press)
34. Lee, G.-H., et al., Genetic linkage between Poli deficiency and increased susceptibility to lung tumors in mice. *Cancer Sci*, 96: 256–259, 2005.
35. Amann, J., Yanagisawa, K., et al., Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res*, 65:226–35, 2005.
36. Tomida, S., Yanagisawa, K., et al., Throwing new light on lung cancer pathogenesis: updates on three recent topics. *Cancer Sci*, 96:63–8, 2005.
37. Karube, Y., Yanagisawa, K., et al., Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Cancer Sci*, 96:111–5, 2005.
38. Hayashita, Y., Yanagisawa, K., et al., A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res*, 65:9628–32, 2005.
39. Rahman, S.M., Yanagisawa, K., et al., Proteomic patterns of preinvasive bronchial lesions. *Am J Respir Crit Care Med*, 172:1556–62, 2005.
40. Maeno, K., Yanagisawa, K., et al., Altered regulation of c-jun and its involvement in anchorage-independent growth of human lung cancers. *Oncogene*, 25:271–7, 2006.
41. Csiki, I., Yanagisawa, K., et al., Thioredoxin-1 modulates transcription of cyclooxygenase-2 via hypoxia-inducible factor-1 α in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 66:143–50, 2006.
42. Taki, M., Kagawa, S., et al., Enhanced oncolysis by a tropism-modified telomerase-specific

- replication-selective adenoviral agent-specific replication-selective adenoviral agent OBP-405 ('Telomelysin-RGD'). *Oncogene*, 24:3130 – 3140, 2005.
43. Teraishi, F., Kagawa, S., et al., ZD1839 (Gefitinib, 'Iressa'), an epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, enhances the anti-cancer effects of TRAIL in human esophageal squamous cell carcinoma. *FEBS Lett*, 579:4069–4075, 2005.
44. Watanabe, T., Kagawa, S., et al., Histone deacetylase inhibitor FR901228 enhances the antitumor effect of telomerase-specific replication-selective adenoviral agent OBP-301 in human lung cancer cells. *Exp Cell Res*, 312:256–265, 2006.
45. Fujiwara, T., Kagawa, S., et al., Enhanced antitumor efficacy of telomerase-selective oncolytic adenoviral agent OBP-401 with docetaxel: Preclinical evaluation of chemovirotherapy. *Int J Cancer* (in press)
46. Takamochi, K., Yoshida, J., et al., Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 47:235–242, 2005.
47. Hishida, T., Yoshida, J., et al., Multiple sclerosing hemangiomas with a 10-year history. *Jpn J Clin Oncol*, 35:37–39, 2005.
48. Yoshida, J., et al., Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129:991–966, 2005.
49. Shimizu, K., Yoshida, J., et al., Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130:160–165, 2005.
50. Enatsu, S., Yoshida, J., et al., Pleural lavage cytology before and after lung resection in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*, 81:298–304, 2006.
51. Shimizu, K., Saito, H., et al. Surgically curable peripheral lung carcinoma. Correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Chest*, 127:871–878, 2005.
52. 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*, 7:187–197, 2005.
53. Noda, T., Tsukamoto, Y., et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thymus treated by multimodality therapy: A case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* (in press)
54. Kinugasa, Y., Tsukamoto, Y., et al. Parathyroid Hormone-related Protein-Secreting Uterine Endometrioid Adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* (in press)
55. Sakurai, H., Suzuki, K., et al. Left Pneumonectomy for Lung Cancer After Correction of Contralateral Partial Anomalous Pulmonary Venous Return: *Ann Thorac Surg*, 79:1778–1780, 2005.
56. Watanabe, S., Suzuki, K., et al. Problems in Diagnosis and Surgical Management of Clinical N1 Non-small Cell Lung Cancer: *Ann Thorac Surg*, 79:1682–1685, 2005.
57. Watanabe, S., Suzuki, K., et al. The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread: Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 4:106–109, 2005.
58. 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*, 129:977–983, 2005.
59. Suzuki, K., et al. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact; *Ann Thorac Surg*, 81:413–419, 2006.
60. Lara PN Jr, Kawaguchi T., et al. Intermittent dosing of the farnesyl transferase inhibitor tipifarnib (R115777) in advanced malignant solid tumors: a phase I California Cancer Consortium Trial. *Anticancer Drugs*, 16:317–21, 2005.
61. Sasaki H, Kawaguchi T., et al. EGFR Mutation status in Japanese lung cancer patients: genotyping analysis using LightCycler. *Clin*

Cancer Res, 11:2924-9, 2005.

62. Kawaguchi T., et al. Second primary cancers in patients with stage III non-small cell lung cancer successfully treated with chemo-radiotherapy. Jpn J Clin Oncol, 36:7-11, 2006.

日本語論文

1. 藤原俊義、香川俊輔、他. 癌に対する遺伝子治療 肺癌(解説)、日本臨床、63:507-511, 2005.
2. 橋爪敏彦、齋藤春洋、他. 径 15mm以下肺腺癌の臨床像、画像所見、病理所見、および予後の対比、肺癌、45:311-317, 2005.
3. 中里頭英、齋藤春洋、他. 約 2 年以上の経過観察期間をもつ肺野型肺癌の臨床画像の検討、日本がん検診・診断学会誌 (in press)
4. 鈴木健司. CT 発見微小肺癌に対する Surgical intervention、『MOOK 肺癌の臨床 2004-2005』、177-187, 2005.
5. 鈴木健司. 非小細胞肺癌に対する縮小手術、『呼吸器科』、7: 100-106, 2005.