

# Quality of Life

## 第1報

平沢尚孝・堀津圭佑・西村純一

### まえがき

Quality of Lifeはいくつかの日本語に訳され、その1つとして「生き方の質」という語句も考えられるが、強いて日本語に表現しなくてもよいのではないかとも思われる。もともと、外来語とも言われていることからして、本報ではQuality of Lifeとしておくことにした。

本研究は前プロジェクト研究の「幸福な老に関する基礎的研究」(Fundamental Study on Successful Old Age in Human Society : 人間社会における幸福な老に関する基礎的研究)から発展したもので、研究開始当初は3年間ということであったが、本学の指針で急遽1年間に変更され、非常な当惑と苦労の連続の1年間の成し得た結果を報告する。本チームは前プロジェクトの3年間の研究の場合も、1年ごとに報告し、更に3年目は総まとめの形をとってきたので、今回もある程度の対応ができたことは幸いといえる。

本研究は人生を送る上で、その生き方がどのようなものであるかということに力点をおき、単なる日々を暮らすという物理的連続経過でなく、その経過内容が一層の意味のあることであると考える、このような考え方にたつて、限られた命を全うするにはどのように対処する方がより良いかということの基礎となる諸点に注目して、先づ2つの学問領域においてそれらを発見できないものかと考え、研究を開始した。

さて、本研究課題に対し、無形の面と有形の面から検討を開始した。前者は心理学を、後者は生物・生化学をその手段に選択して、それらを基礎において、アンケートおよび実験(今後、遺伝子治療の可能性を含めた)を行い、それぞれをそれぞれの分担、すなわち前者には、西村純一・平沢尚孝を、後者には堀津圭佑を中心に、研究し下記のように報告する。

なお、本研究の遂行にあたり、本学生活科学研究所猪瀬副事務長ならびに緑苑会の関係各位の多大なご協力をいただきましたことに厚く感謝いたします。

### エイジング・クイズの構造と年齢的変動に関する一考察

西村純一・平沢尚孝

#### I. はじめに

西村・平澤(1994)は、老いへの誤解は、老いを自ら体験する中で修正されていくのか、それとも社会的・文化的偏見で高齢になっても依然として続くのか、という問題意識から、Palmore(1988)のエイジング・クイズ(Facts on Aging Quiz:FAQ)と年齢との関係を検討した。すなわち、若年群(19-25歳)、中年群(33-43歳)、高年群(50-80歳)の正答率を比較分析した結果、次のような傾向が得られた。①外見的に明瞭な老いについては、年代差はあまりない。②内面的・精神的な老いについては、どの

年代にもよく理解されておらず、誤解を生んでいる側面がある。③老いには、中高年になり、老人の生活実態を身近に感じるようになってよくわかる側面がある。④高齢者が実際以上に老いを消極的・否定的なものと理解している側面がある。また、西村(1994)は、これらの結果にもとづいて、①若者の老いへの誤解とそれへの対処、②中年の老いへの誤解とそれへの対処、③高齢者の老いへの誤解とそれへの対処について若干の考察を加えた。しかし、この調査は、堀・大谷(1995)が指摘するように、高齢層データは84名と少なく、その年齢も50歳から始まっているなどサンプリングに分析上の課題があったことは否めない。

一方、堀・大谷(1995)は、エイジング・クイズを、心理的側面の偏見、効率性・適応の偏見、社会状況的側面の偏見、生理的側面の偏見の4つの側面に分け、十分なサンプルを得て高齢者(60代と70代)と大学生の誤答率を比較分析している。その結果、次のような傾向が得られている。①心理的側面に関しては、大学生の方が高齢者よりも誤答率が高い。②効率性・適応の側面では、両者とも正答率が高く、差が見られない。③社会的状況的側面の偏見は、大学生の方が高齢者よりも誤答率が高い。④生理的側面の偏見は、大学生よりもむしろ高齢者の方が誤答率が高い。この結果は、西村・平澤(1994)の調査の結果と似たような傾向を示しているが、十分なサンプルを得て検討されているだけにより安定した結果であると考えられる。

しかし、堀・大谷(1995)の調査も西村・平澤(1994)の調査も、比較する世代間の学歴の統制が不十分である。Palmore(1988)によれば、学歴はエイジング・クイズの誤答率の重要な変動要因である。また、西村・平澤(1994)は、中高年群の年齢構成にやや問題があるが、堀・大谷(1995)も中年群が用意されておらず、大学生と高齢者の比較からただちに年齢的変動のトレンドを予測するのは危険である。なぜならば、エイジング・クイズと年齢との間に非線形

的な関係があるかもしれないからである。さらに、堀・大谷(1995)は、ア priori にエイジング・クイズを4つの側面に分けてスコア化し、年齢的変動を比較しているが、この分け方は必ずしも回答者の認知傾向を反映したものとはいえない。従って、因子分析によって回答者の認知傾向を反映する因子を抽出し、その因子得点を使って年齢的変動を比較分析してみる必要がある。その方が、従来の誤答率や正答率、あるいは恣意的な合計点にもとづく分析結果よりも安定した結果を得ることができると思われる。

そこで、本研究では、東京家政大学の同窓生を調査対象として、因子分析によりエイジング・クイズの回答の構造を明らかにすると共に、エイジング・クイズの回答に共通する要因が年齢的どのように変動するか検討することを目的としている。東京家政大学の同窓生を対象としているため、回答者は女性に限られるが、本研究の課題である年齢的変動を比較分析する上ではとくに問題はない。また、このような横断的研究では、教育程度の違いが、しばしば年齢効果とコホート効果の混交の大きな原因となっており、同窓生調査によって教育程度を統制した上で、年齢的変動を比較することは、それなりに有効であると考えられる。

## II. 方法

### 1. 調査対象及び調査手続

本研究では、学校法人渡辺学園の渡辺女学校、東京女子専門学校、東京家政大学短期大学部ならびに東京家政大学の卒業生が会員となっている同窓会「緑窓会」の名簿にもとづいて調査対象者を抽出した。20代から60代までは年代別に抽出確率を変えて、各世代45人抽出を行った。なお、70代に関しては人数が少ないため、ほぼ全員を調査対象とした。その結果、調査対象者となった女性は総数で2498名であった。調査対象者全員に対して、郵送により調査が実施された。調査期間は、平成6年7月から8月にかけて、ほぼ1ヵ月間であった。表1は、世代別にみた

表1 世代別回収状況

	配布	回収	回収率%
20代	455	103	22.6
30代	455	101	22.2
40代	455	129	28.3
50代	455	200	44.0
60代	455	189	41.5
70代	223	84	37.7
全体	2498	806	32.3

回収状況を示したものである。有効回収標本数は、全体で806名、有効回収率32.3%であった。世代別にみると、概して50代以上の方が40代以下よりも回収率がよいという結果であった。

2. 調査内容

本研究では、Palmore(1988)のFAQ1の25項目を用いた。日本語版は、古谷野亘が翻訳した奈良県医師会(1990)が高校生を対象に行っ

たもの(図1)を使用した。なお、奈良県医師会の調査票では、日本の高齢者の実態をふまえ、質問項目の10番と19番を若干変更している。また、質問項目の9番の「動けない」は印刷ミスによるもので、正しくは「働けない」である。ただし、本調査では「動けない」に対して回答させたので、このまま「動けない」に対する回答として分析することをお断りしておきたい。

II. 結果

エイジング・クイズに対する応答の背景にどのような要因が含まれているか因子分析を行った。その結果、3因子が抽出された。なお、因子の意味を解釈しやすくする上で、第1因子と第2因子の因子負荷量の符号を逆転している。(表2)。N-Fは、事実と反する老いの否定的側面に関する項目であることを表している。N-Tは、概ね事実と即した老いによる低下の側面

Q25. 老人についてあなたが日頃考えていることをうかがいます。次にあげる(1)~(25)の質問のそれぞれについて、

1、2のいずれかに○をつけ、それが正しいかどうか、あなたのお考えをお聞かせください。

	正しい	正しくない
(1) 大多数の老人は、記憶力が落ちたり、ぼけたりする	1	2
(2) 老人になると耳や目などいわゆる五感がすべて衰えがちである	1	2
(3) ほとんどの老人は、セックスに対する興味も能力ももっていない	1	2
(4) 老人になると、肺活量が落ちる傾向がある	1	2
(5) 大多数の老人は、多くの時間をみじめな気持ちで過ごしている	1	2
(6) 肉体的な力は、老人になると衰えがちである	1	2
(7) 少なくとも、1割の老人は養護老人ホーム、特別養護老人ホームなどに長期間入所している	1	2
(8) 65歳以上で車を運転する人は、若い人よりも事故を起こす率が低い	1	2
(9) ほとんどの人は、若い人ほど効率よく動けない	1	2
(10) およそ8割の老人は健康で、普通の生活を送るのにさっつかえない	1	2
(11) ほとんどの老人は、自分の型にはまってしまって、なかなかそれを変えることができない	1	2
(12) 老人は、何か新しいことを学ぶのに、若い人よりも時間がかかる	1	2
(13) 大多数の老人にとって、新しいことを学ぶのは、ほとんど不可能である	1	2
(14) ほとんどの老人は、若い人よりも反応時間が長い	1	2
(15) 大体、老人というのは、みな同じようなものだ	1	2
(16) 大多数の老人は、めったに退屈しない	1	2
(17) 大多数の老人は、社会的に孤立しており、またさびしいものだ	1	2
(18) 老人は、若い人よりも職場で事故にあうことが少ない	1	2
(19) わが国の人口の2割以上が65歳以上の老人である	1	2
(20) ほとんどの医師は、老人の治療より若い人の治療を優先する傾向がある	1	2
(21) 一人暮らしの老人の半分以上は、生活保護を受けている	1	2
(22) ほとんどの老人は、現在働いているか、または家事や奉仕活動でもよいから何らかの仕事をしたいと思っている	1	2
(23) 老人は年をとるにつれて、信心深くなるものだ	1	2
(24) 大体の老人は、めったにおこったり、いらいらしたりしない	1	2
(25) 老人の健康状態や社会的地位は、21世紀になっても今とあまり変わっていない	1	2

図1 エイジング・クイズ調査票

に関する項目であることを表している。P-Fは、事実に反する老いの肯定的側面に関する項目であることを表している。P-Tは、概ね事実に即した老いの肯定的側面に関する項目を表している。なお、質問項目の動作効率に関する項目は、一応事実に即した老いの否定的側面を表しているとみなしN-Tとした。

第1因子は、学習不可能N-F、孤立N-F、老人類似N-F、みじめN-F、セックスN-Fなど、事実に反する老いの否定的側面に関する項目に正の負荷が高く、誤った老いへの否定的な見方(ネガティブ・ステレオタイプ・バイアス)を否定するほど、因子得点が高くなる傾向を反映していると考えられる。換言すれば、第1因子は、老いへのマイナスの偏見を持たない態度を表していると考えられる。第2因子は、五感衰えN-T、動作効率N-T、新しい学習N-T、ぼけN-T、肺活量N-T、反応時間N-Tなどに負の負荷が高く、概ね事実に即した老いへの否定的側面を肯定するほど、因子得点が多角なる傾向を反映していると考えられる。換言すれば、第2因子は、老いによる低下の事実を受容する態度を表していると考えられる。なお、ぼけN-Tは事実に反するが、この因子に位置づけられたということは、問題ではあるが、ぼけN-Tが多くの対象者に事実として受けとめられていることを示唆している。また、動作効率N-Tも、同様に、対象者にはおおむね事実として受けとめられていると推察される。第3因子は、退屈しないP-T、8割健康P-T、怒らないP-Tに正の負荷が強く、概ね事実に即した老いへの肯定的側面を否定するほど、因子得点が多角なる傾向を反映していると考えられる。換言すれば、老いのプラス面を評価しない態度を反映していると考えられる。

表3は、年代別に因子得点の平均をみたものである。また、図2から図4は、これら3因子の年齢的変動を、バイアスの強さとして図示したものである。以下、図にもとづいて考察を進める。

表2 エイジング・クイズの構造  
(バリマックス回転後)

変数名	因子1	因子2	因子3	共通性
ぼけ N-F	0.189	-0.425	-0.080	0.223
五感衰え N-T	0.207	-0.453	0.075	0.254
セックス N-F	0.306	-0.191	0.277	0.207
肺活量 N-T	0.102	-0.378	0.009	0.153
みじめ N-F	0.469	-0.043	-0.059	0.225
肉体的力 N-T	0.025	-0.249	-0.049	0.065
長期入所 N-F	0.281	-0.078	-0.059	0.088
運転事故 P-T	0.079	0.035	0.224	0.057
動作効率 N-T	0.080	-0.452	-0.053	0.214
8割健康 P-T	-0.119	0.104	0.380	0.169
変えられない N-F	0.191	-0.294	-0.113	0.136
新しい学習 N-T	0.060	-0.437	-0.069	0.200
学習不可能 N-F	0.578	-0.116	0.050	0.350
反応時間 N-T	0.130	-0.325	-0.000	0.123
老人類似 N-F	0.476	-0.090	0.078	0.241
退屈しない P-T	-0.061	0.030	0.406	0.170
孤立 N-F	0.497	-0.136	-0.156	0.290
職場事故 P-T	0.090	0.033	0.159	0.034
人口の2割 N-F	0.207	-0.051	-0.044	0.047
若者優先医療 N-T	0.264	-0.047	0.009	0.072
生活保護 N-F	0.283	-0.110	0.055	0.095
就労意欲 P-T	0.075	0.076	0.084	0.018
信仰心 P-F	0.109	-0.064	0.159	0.041
怒らない P-T	0.074	0.075	0.352	0.135
21世紀 N-F	0.077	-0.122	0.066	0.025
因子負荷量2乗和	1.611	1.328	0.704	
寄与率(%)	6.444	5.313	2.817	
累積寄与率(%)	6.444	11.758	14.575	

表3 年代別にみたエイジング・クイズの各因子得点

変数	因子1		因子2		因子3		
	n	M	S D	M	S D	M	S D
全体	806	0.002	0.772	-0.004	0.744	0.002	0.644
20代	103	-0.147	0.798	-0.121	0.869	0.024	0.607
30代	101	0.207	0.557	-0.089	0.686	0.120	0.574
40代	129	0.096	0.723	-0.160	0.806	0.191	0.563
50代	200	-0.002	0.823	0.029	0.754	0.166	0.623
60代	189	-0.021	0.781	0.108	0.673	-0.213	0.659
70代	84	-0.143	0.811	0.146	0.579	-0.367	0.602
年代差		**		**		***	

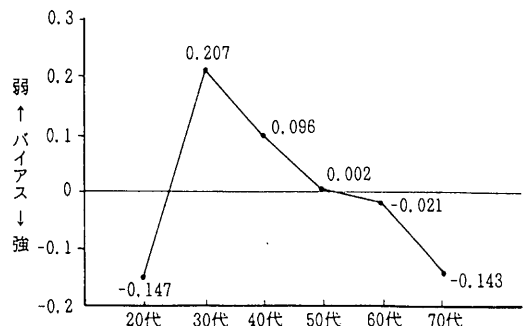


図2 老いに対する否定的固定観念

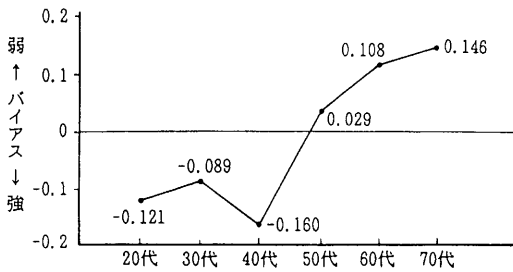


図3 老いの低下の事実を否定する態度

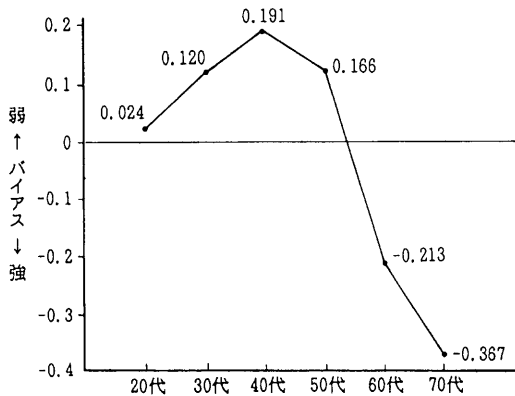


図4 老いのプラス面を否定する態度

それによると、老いへのマイナスの偏見をもたない態度は30代に強く、20代や70代に弱い。したがって、ネガティブ・ステレオタイプ・バイアスを持ちやすいグループとしては、20代と70代、すなわち若者と高齢者とが2大グループであるといえる。こうした老いへのマイナスの偏見（否定的固定観念）は、老人差別を招いたり、老年期の成長の可能性を過小評価したりする傾向があるため問題である。

それに対して、老いの否定的な事実を受容する態度は、おおむね年代の高いほど多くなる。これは、年齢の高いほど、実際に老いを体験し、老いのマイナス面の事実を受容できるようになることを示していると考えられる。

一方、老いのプラス面を評価しない態度は、40代や50代に多い。これは、中年世代のなかに、老いを否定し、自らをできるだけ若者グループに近い方に位置づけておきたいという願望が反

映されているようにも思われる。

このようにみていくと、若い年代にも、高齢世代にも、質的には異なるが老いへの見方に誤ったバイアスがある可能性がうかがわれる。したがって、老いについての正しい認識や態度を身につけることのできるような教育、すなわちエイジング教育が生涯にわたって必要であるように思われる。また、老いに対する否定的固定観念や老いのプラス面を否定する態度などは、必ずしも年齢に伴って単調に変化していない。したがって、こうした老いに対する否定的固定観念や老いのプラス面を否定する態度などは、若年群と高齢群だけの比較だけでは年齢の変動を見誤る可能性があることも示唆された。ただし、本研究では、男性サンプルが含まれておらず、男性においても同様の傾向があるか、さらに検討していく必要がある。

#### 引用文献

- 東京家政大学生活科学研究所 1996「女性のライフスタイルと老いの意識の年代差に関する研究—東京家政大学同窓生調査より」。
- 西村純一・平澤尚孝 1994 老いの知識の年代差 東京家政大学生活科学研究所研究報告 第17集 29-37。
- 西村純一 1994 老いへの誤解はどこからくるか(1) 月刊シニアプラン 5月号。
- Palmore, E. 1988 The Facts on Aging Quiz: Measuring knowledge and stereotypes. Duke University Center for the Study of Aging and Human Development.
- 堀薫夫・大谷英子 1996「高齢者への偏見の世代間比較に関する調査研究」大阪教育大学紀要 第IV部門 教育科学 第44巻 第1号 1-12。

## **Antitumor effect induced by the expression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor gene I**

by

Keisuke HORITSU

### **Introduction**

This study "Quality of Life" was developed from the study that the subject "Fundamental Study on Successful Old Age in Human Society"<sup>11,12,13)</sup> was performed for three years.

A life has to be kept healthy on the peaceful world as the fundamental concept. To each individual, this subject "Quality of Life" means various concepts which are induced from both private (micro) point and social (macro) point. Moreover, these concepts must be put in the considerations which are based on the phenomena related to mental (invisible) viewpoint and physical (bodily, visible) viewpoint.

Next, nobody paid any attention to the following points generally. Namely, it should be cautioned that these concepts can not avoid the influence of the progressive time factors partially (not basically) ; present time, near future, distant future, the economical or commercial condition, the surrounding state, and the standard of living, age, health, disease, and academic career, and these others, as the practical problems.

Then, according to the above-described consideration process, psychology and biochemistry are here applied to study on "Quality of Life" from both private invisible (mental) point and private visible (physical) point. This consideration is very effective. Health is a base of everything, of course, it is a base of life. But this base is destroyed with disease. Above all, lie of cancer. So, the former requires the questionnaires of many items (truth against falsehood), the latter requires the molecular biochemical oncogene experiment in the present case. Then, this subject is classified to 2 parts. So, the author examined the point of tumor and antitumor as one partaker.

On the other hand, the analytical consideration and process of the occurrence mechanism of phenomenon in a living body were performed as follows.

One kind of phenomenon in a body is occurred with some kinds of physical factors, for example, strong light, strong sound, high temperature. And if this phenomenon continues for one term, and if it becomes to be constant and if it becomes a constant change, its change becomes successively one kind of syndrome. Such a stimulation factor is called an activator.

This stimulation is not only biological stimulation (visibly), but also social-psychological stimulation (invisibly) and others. A psychological social stimulation and a human psychological biological program decide a psycholo-physiological mechanism. These physiological-biochemical reaction becomes a syndrome (symptom group) of disease under one situation, successively it progresses to disease itself.

The process of this happening (happenstance) is accelerated or repressed with some coming variable elements or factors. Therefore, the process of induced result is not working as one way, and it is working as the controlling human technology system accompanied by continuous feedback. If the stimulation factor exists, and if the stimulation condition is satisfied, the stimulation is working. Namely, when the preliminary stimulation factor and the stimulation factor exists, the stimulation factor takes the concerted action with the preliminary stimulation factor.

Now, the psychological social stimulation is considered as the central object at first. And it is considered that the biological stimulation is working like the psychological social stimulation.

If the trouble in family, working place, or working (business or others), environment, and others induces the stimulation factor, the psychological physiological change or program happens. But this change or program is depended upon the gene factor or the variable factor related to the experience of infant. Moreover, there is the case which is seized with an illness.

So, this variable factor cannot be neglected. It is thought that this consideration may contain the

hypothetical part.

Thus, this variable factor changes the stimulation induced in the constructed mechanism to the preliminary condition of falling ill. So, this variable factor becomes the important factor of deciding whether inducer of illness or not.

About the limitation in this study, the psychological problems were possible to be carried on directly by the author. As the direct clinical analysis of the phenomenon in human body could not be carried on, the basic biochemical physiological analysis had to be carried out in mouse or rat instead of human body.

The author applied the process of this considered mechanism to the present subject which was studied.

Again, this subject, Quality of Life, is analyzed from invisible (psychological) and visible (biochemical) points in relation to some specific factors as the following description.

The possibility of cancer gene therapy has been examined by various methods or process.<sup>1)</sup> And the enforcement of host immune surveillance has advantages from total eradication of tumor cells and inhibition of recurrence.

A number of cytokine gene(s) in tumor cells enables the host animals to increase their immune responses against tumor.

Now, the effect of these cytokine genes expressed in colon tumor cells, and the reduced tumorigenicity of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)<sup>3,4)</sup> producing tumor cells are examined and published on this paper.

This paper shows one part of "Antitumor effect induced by the expression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor gene in murine colon carcinoma cells"<sup>14)</sup>.

### Experimental and results

Cells and animals:

BALB/c mice (6- to 8-week old female) were purchased from Shizuoka Laboratory Animal Center (Japan).

Colon 26, a carcinogen<sup>5,6)</sup> induced undifferentiated adenocarcinoma cell line and the packaging cells used for retrovirus vectors, ecotropic  $\psi 2$  and amphotropic PA317 were supplied by Ajinomoto

Co. Ltd. (Japan) and American Tissue Culture Collection (USA). And these cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle medium which was supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum.

As the following sections pointed out, the syngeneic BALB/c mice (5 mice per group) were used to the examination of the subcutaneous injecting of cytokine-producing colon 26 cells ( $1 \times 10^6$ ) or wild-type colon 26 cells ( $1 \times 10^6$ ).

The mice were assessed for the survival.

Construction of retrovirus:

Retrovirus vector, LXSH<sup>7)</sup> was supplied by Fred Hutchinson Cancer Research Center (USA).

Mouse GM-CSF cDNA<sup>8)</sup> were supplied from Tokyo University (Japan).

The subcloning of each cDNA into LXSH vector were carried out, and the each plasmid DNA with a cytokine cDNA was transfected into PA317 cells with lipofection reagent which was purchased from Life Technologies Inc. (USA). And after the drug selection was carried forward with G418 which was purchased from Life Technologies Inc. (USA), the cell-free culture supernatant of PA317 cells were used for infecting ecotropic  $\psi 2$  cells in the presence of  $8 \mu\text{g/ml}$  polybrene obtained from Aldrich Chemical Co. Inc. (USA). After the infection, G418-resistant  $\psi 2$  cells were examined for corresponding cytokine mRNA production.

Detection of cytokine-producing cells:

The infection produce that the colon 26 cells were infected with each retrovirus was the same to the above description. The G418-resistant cells which produced each cytokine was obtained and was cultured at  $3 \times 10^5$  cells per the dish (6 cm in diameter) for 72 hr. And the amount of cytokines in culture supernatant were determined with enzyme-linked immunorbent assay kits which was purchased by Endogen Inc. (USA).

Data treatments:

The survival analysis was performed with Kaplan-Meier test. And the statistical analysis was carried out with the generalized Wilcoxon test.

Morphological microscopic observation:

The tumor samples were fixed with 10% formalin and embedded in paraffin. The  $4 \sim 5 \mu\text{m}$  thick sec-

tions which were cut from the paraffin blocks were stained with hematoxylin-eosin.

Detection of transduced cells:

The transduced colon 26 cells which produce each cytokine were with obtained G418 drug selection. And the GM-CSF was 1140  $\mu\text{g/ml}$  per  $1 \times 10^5$  cells/72hr. On the other hand, there were no distinct morphological differences among the transduced and the untransduced colon 26 cells.

Survivals of the mice inoculated with cytokine-producing cells:

These transduced cells were subcutaneously inoculated into the BALB/c syngeneic mice to investigate the effect of cytokines which were secreted from the cells.

In 80% of mice, the inoculated GM-CSF producer cells formed once a small palpable tumors, but they became to shrink and disappeared about on day 14. Consequently, the mice inoculated with GM-CSF-producing cells survived significantly longer than the mice with unmodified cells ( $p = 0.007$ ). It is shown in Table 1.

Table 1

Antitumor effect by the expression of cytokine genes in murine colon carcinoma cells

Cytokine gene	Number
—	5
GM-CSF	5
Survival days	Tumorigenity
29,38,41,55,55**	100%
89,180>,180>,180>,180>*	20%

BALB/c mice (5 mice per a group) were subcutaneously inoculated with corresponding cytokine producer cells.

\*:  $p < 0.01$ , #:  $p < 0.05$

### Discussion

The antitumor responses which were induced by the local production of cytokines from mouse colon carcinoma cells were examined in the present experiment.

Among the cytokines tested, the integration of GM-CSF gene into the tumor cells induced effec-

tively the antitumor effect *in vivo*. The effect was shown by the prolongation of the survival of inoculated animals and spontaneous regression of the tumor masses. It is shown in Table 1.

Since it is considered that the GM-CSF is involved in antigen presentation<sup>9)</sup>, the local production of this cytokine may enforce host immunity by providing the immunogenic epitope to CD4<sup>+</sup>T cells, and consequently supplying the signals for generating cytotoxic T cells.<sup>2)</sup>

Also, the GM-CSF stimulates the proliferation and differentiation of antigen producing cells.<sup>2)</sup>

These several reports related to the antitumor effect by the introducing GM-CSF gene into tumor cells. These reports dealt with the several cell lines, but most of them are melanomas or urogenital tumors. So, the author used colon tumors which are more common malignancy in human.

As the practical application is considered in clinical field, it is impossible to select high producers of cytokine, when the gene delivery is performed *in vivo*. Even in the case of *ex vivo* gene transfer which aims at the tumor vaccination with cytokine-producing cells, the selection of clones of cytokine-high producer is comparatively difficult, as it requires much time and work.

Then, it is inducing that the usage of unselected population has an advantage and increases the feasibility of cancer gene therapy.

Also, the macrophages were observed in the GM-CSF producers.

From the described process or the initial experimental plan, it is thought that the experiment related to interleukin-4 and interleukin-6 is necessary to perform. Of course, these experiments were carried out. So, the result which is more positive may be published next chance soon.

### Summary

The murine colon carcinoma cells which secrete some cytokines after retroviral transduction of the gene, were examined for their antitumor effects in syngeneic mice.

The mice inoculated with granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) producer cells showed not only prolonged survival but also



decreased tumorigenicity.

The morphological examination of GM-CSF producing tumor revealed predominant infiltration of neutrophils and necrotic change of the tumor.

The study points the feasibility of cancer gene therapy with the expression of GM-CSF gene in tumor cells.

#### References

- 1) R.E.Sobol and K.J. Scanlon: *Cancer Gene Ther.*, 2 5 1995
- 2) R.I.Tepper and J.J. Mule: *Hum. Gene Ther.*, 5 153 1994
- 3) G.Dranoff, E.Jaffee, A.Lazenby, P.Golumbek, H.Levitsky, K.Brose, V.Jackson, H.Hamada, D.Pardoll and R.C.Mulligan: *Natl. Acad. Sci. USA* 90 3539 1993
- 4) M.G.Sanda, S.R.Ayyagari, E.M.Jaffee, J.I.Epstein, S.L. Cohen, G.Dranoff, D.M.Pardoll, R.C.Mulligen and J.W.Simons: *J.Urol.*, 151 622 1994
- 5) T.H.Corbett, Jr.D.P.Grinswold, B.J.Robert, J.C.Peckham and Jr. F.M.Schabel: *Cancer Res.*, 35 2434 1975
- 6) M.G.Brattain, J.Strobel-Stevens, D.Fine, M.Webb and A.M.Sarrif: *Cancer Res.*, 40 2142 1980
- 7) A.D.Miller and G.J.Rosman: *Biotechniques*, 7 980 1989
- 8) S.Miyatake, T.Otsuka, T.Yokota, F.Lee, K-I.Arai: *EMBO J.*, 4 2561 1985
- 9) R.M.Steinman: *Annu. Rev. Immunol.*, 9 271 1991
- 10) S.Saito, R.Bannerji, B.Gansbacher, F.M.Rosenthal, P.Romanenko, W.D.W.Heston, W.R.Fair and E.Gilba: *Cancer Res.*, 54 3516 1994
- 11) K.Horitsu: *Bull. Res. Inst. Dom. Sci. Tokyo Kasei Univ.*, 16 15 1993
- 12) K.Horitsu: *ibid.* 17 27 1994
- 13) K.Horitsu: *ibid.* 18 18 1995
- 14) Y.Gunji, M.Tagawa, K.Horitsu et al: *Cancer Letters*, 1996 in press.

---

Footnote: After soon this study started under the experimental condition of three years term, but suddenly the experimental term was shortened to only one year by my university office. So this unexpected decision took the author by very strong surprise and required very hard work. This study was very difficult under the above described condition, although the author who have published the performed experimental result on a paper per one year.