

分担研究報告書

研究題目

新規効悪性腫瘍剤の早期臨床試験

分担研究者 福岡 正博 近畿大学医学部第4内科教授

新しい分子標的薬剤である EGFR チロシンカイネース阻害剤 (ZD1839) とファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (R115777) の臨床第1相試験を実施する。これらの早期臨床試験を通して分子標的薬剤の臨床評価方法を検討し、早期臨床試験の効率的モニタリングシステムを確立する。

A. 研究目的

新しい分子標的治療剤 EGFR チロシンカイネース阻害剤 ZD1839 及びファルネシル・トランスフェラーゼ阻害剤 R115777 の最大耐用量あるいは至適投与量、および用量規定因子を求めること。ならびに、抗腫瘍効果、薬物動態、標的分子阻害活性、遺伝子発現プロファイルの変化を調べることにより、今後の薬剤開発の方向性を検討する。

B. 研究方法

ZD1839 臨床第1相試験：EGFR を過剰発現していると考えられる癌腫を対象として、1日1回、14日間連続経口投与、14日間休薬の28日間を1サイクルとし、50 mg/body/day より漸次増量した。1レベル4例を登録し、1サイクル目の試験期間中に1例に Grade 3 以上の毒性所見 (NCI-CTC の副作用基準) を認めた場合、更に2例を追加し、合計6例中2例以上にて Grade 3 以上の有害事象を認めた場合、それ以上の増量は行わないこととした。また、最初の4登録症例中2例以上の Grade 3 以上の毒性所見を認めた場合、それ以上の増量は実施しないこととした。

R115777 臨床第1相試験：標準的治療法のない固形癌を対象として、1日2回、21日間の経口連続投与後7日間の休薬期間を置く1サイクル28日間の投与スケジュールにて実施した。200 mg/body/day を初期投与量とし漸次増量した。各ステップ3例を登録し、1例の DLT を認めた場合更に3例を追加し、全体で2例以上の DLT が出現する用量の一段階低い投与量を MTD とした。本試験においては、薬物

動態学的検討を実施すると同時に、腫瘍組織における Ras 遺伝子の点突然変異の有無、末梢血リンパ球中におけるファルネシル・トランスフェラーゼ活性の変化、およびリンパ球中における約800遺伝子の遺伝子発現プロファイルの変化をマクロアレイを用いて解析した。

C. 研究結果

ZD1839 臨床第1相試験では非小細胞肺癌23例、大腸癌5例、頭頸部癌2例、乳がん1例の合計31例が登録された。Grade 3 以上の毒性所見は、肝機能障害3例、下痢1例に認められており、700mg/body/day において6例中2例に DLT を認め MTD と判断された。DLT 以外の副作用としては、脂漏性皮膚疹が高頻度に認められた。いずれも一過性の毒性であり短期間の休薬にて回復した。血液毒性はほとんど認められなかった。抗腫瘍効果は非小細胞肺癌23例中5例(22%)に認められており、その全てが肺線癌であった。現在までに得られている薬物動態学的検討結果では C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値は投与量の増加とともに直線的に増加しており、そのときの half-life は約45時間であった。また、薬物動態パラメーターは欧米人との比較でもほぼ一致する値を示した。

R115777 の臨床第I相試験には、15症例の登録があり、600mg/day が MTD と決定された。DLT は白血球減少、および好中球減少であり、その他の毒性としては疲労、下痢、食欲低下が認められた。本研究にては、リンパ球中のファルネシルトランスフェラーゼ (FT) 活性が経時的に測定された。

R115777 の投与直後に末梢血リンパ球中の FT 活性の低下が認められ、その低下は濃度依存性であった。また、末梢リンパ球中における遺伝子発現の変化が cDNA マクロアレーを用いて検索された。現在、メラノーマの癌組織での遺伝子発現の変化を含めて解析中である。

D. 考察

近年、新しい抗がん剤が登場し、既存の抗がん剤との併用により治療成績の向上が計られてきたが¹⁻⁴⁾、進行固形癌の治療成績は未だ満足すべき状況ではなく、新しい抗悪性腫瘍剤の開発が現在最も重要な課題である。現在、シグナル伝達関連因子を分子標的とした薬剤開発が精力的に進められている⁵⁻⁹⁾。ZD1839 は EGFR チロシンカイネースを治療標的とした新しい種類の抗悪性腫瘍薬であり、大方の予想に反して従来の抗がん剤と同様、治療開始 1 週から 2 週目といった早い時期に抗腫瘍効果を発現することが本試験により実証された。また、本薬剤による血液毒性はほとんど認められず、従来の抗悪性腫瘍剤と全く異なった毒性プロファイルを示した。FT 阻害剤である R115777 の早期臨床試験の結果は解析中であるが、cDNA マクロアレーを用いた遺伝子変化のデータは新しい薬剤開発の在り方を提示するものとして期待されている。

E. 結論

新しい分子標的治療剤 ZD1839 は非小細胞肺癌に対し腫瘍縮小効果を有し、非小細胞肺癌、特に肺線癌に有望な抗悪性腫瘍剤である。

F. 研究発表

1. 文献

1. Kawahara, M., Ariyoshi, Y., Fukuoka, M., and Furuse, K. Originality benefit and difficulty of clinical research in the west japan lung cancer group. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 36(1):9-12 (2000).
2. Fukuoka, M., Masuda, N., Kudoh, S., and Negoro, S. Irinotecan in small-cell lung cancer--Japanese trials. *Oncology (Huntingt.)*, 14(7 Suppl 5):57-62 (2000).

3. Masuda, N., Negoro, S., Kudoh, S., Sugiura, T., Nakagawa, K., Saka, H., Takada, M., Niitani, H., and Fukuoka, M. Phase I and pharmacologic study of docetaxel and irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 18(16):2996-3003 (2000).
4. Kubota, K., Tamura, T., Fukuoka, M., Furuse, K., Ikegami, H., Ariyoshi, Y., Kurita, Y., Saijo, N. Phase II study of concurrent chemotherapy and radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results. *Japan Clinical Oncology Group Protocol 8902. Ann. Oncol.*, 11(4):445-50 (2000).
5. Kurata, T., Tamura, T., Sasaki, Y., Fujii, H., Negoro, S., Fukuoka, M., and Saijo, N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine -platinum (IV) (JM216) administered once a day for five consecutive days: a phase I study. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 30(9):377-84 (2000).
6. Masuda, N., Matsui, K., Yamamoto, N., Nogami, T., Nakagawa, K., Negoro, S., Takeda, K., Takifuji, N., Yamada, M., Kudoh, S., Okuda, T., Nemoto, S., Ogawa, K., Myobudani, H., Nihira, S., and Fukuoka, M. Phase I trial of oral 2'-deoxy-2'-methylidene-cytidine: on a daily x 14-day schedule. *Clin. Cancer Res.*, 6(6):2288-94 (2000).
7. Hirashima, T., Komiya, T., Nitta, T., Takada, Y., Kobayashi, M., Masuda, N., Matui, K., Takada, M., Kikui, M., Yasumitsu, T., Ohno, A., Nakagawa, K., Fukuoka, M., and Kawase, I. Prognostic significance of telomeric repeat length alterations in pathological stage I-III non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.*, 20(3B):2181-7 (2000).
8. Komiya, T., Kawase, I., Nitta, T., Yasumitsu, T., Kikui, M., Fukuoka, M., Nakagawa, K., and Hirashima, T. Prognostic significance of hTERT expression in non-small cell lung cancer. *Int. J. Oncol.*, 16(6):1173-7 (2000).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金（がん克服新 10 か年戦略研究事業）

分担研究報告書

新しいがん薬物療法の研究

分担研究者 松本邦夫 大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨

従来の抗癌剤では癌の一過的な退縮が果たせたとしても、悪性癌の本態というべき浸潤・転移阻止に至らず、やがては転移癌の再発を招くとともに、副作用・免疫力低下などにより実質的な延命に至らない。一方、浸潤・転移をもたらす宿主因子としての HGF をブロックすべく、私達が調製した HGF アンタゴニスト (NK4) は血管新生阻害作用をも兼ね備え、マウスに移植した膵癌の浸潤・転移・腫瘍血管新生を強力に抑制した。NK4 による制癌法は悪性癌を “dormant” な癌に至らしめる戦略であり、癌悪性化阻止をめざす新しい制癌法になることが期待される。

A. 目的

“殺癌細胞”を目的とした従来の癌治療においては、癌の縮退が一時的に認められたとしても、耐性癌の出現により抗癌剤の作用は無効となる。また、外科的治療による延命を阻むものが転移癌の出現である。したがって、悪性癌の本態というべき浸潤・転移を高効率に阻止することが癌の治癒率向上をもたらすと考えられている。筆者らは、多くの癌細胞がその浸潤・転移において HGF (hepatocyte growth factor) の多様な生理活性を巧妙に利用していることに基づき、HGF の分子内断片から浸潤・転移・腫瘍血管新生阻止能を

もつ NK4 を調製した。本研究は NK4 による新しい悪性癌治療法の確立を目的とし、本年度は最も予後不良な癌である膵癌に対する NK4 の制癌効果を明らかにした。

B. 研究方法

マトリゲル基底膜成分をコートしたフィルター上に膵癌細胞を培養し、下層に HGF ならびに NK4 を添加し、24 時間後の浸潤細胞数を測定した。また、同様の方法で、下層に線維芽細胞を培養する co-culture 系においても、癌細胞の浸潤ならびに癌細胞浸潤に対する NK4 の作用を調べた。

ヒト膵癌細胞 SUIT-2 を 6 週齢のヌードマウス膵臓に同所的に移植した。NK4 の膵癌への効果を調べるために、膵癌細胞移植後 3 日目より 25 日間連日、あるいは 24 日目より連日 NK4 をマウス腹腔内に 30 ug/day にて投与した。原発腫瘍の腫瘍体積、腫瘍血管新生、癌細胞のアポトーシス、腹膜への播種性転移、肝臓への転移などを調べた。今回の動物実験は、大阪大学医学部の動物実験委員会の原則に従って行い、倫理面に対して十分配慮した。

C. 研究結果

8 種類のヒト膵癌細胞における c-Met レセプターの発現を調べたところ、ほとんどの細胞に c-Met レセプターが発現されていた。ヒト膵癌細胞の *in vitro* 浸潤は HGF によって強く促進されるとともに、癌—間質相互作用を反映する間質線維芽細胞との *co-culture* によっても強く促進された。一方、HGF によって引き起こされる癌細胞浸潤ならびに *co-culture* 系での癌細胞浸潤は、NK4 によりほぼ完全に阻害された。

上記の結果をふまえ、NK4 が *in vivo* において膵癌の悪性形質を阻止できるか検討した。SUIT-2 ヒト膵癌細胞をヌードマウス膵臓に移植すると、移植後 2 週間を過ぎると癌の成長が著明になり、その後ヒトにおける膵癌の進行と同様に 28 日後には多数の腹膜播種、腹水の貯留、肝転移が認められた。これに対して、移植後 3 日目から、NK4 を連日

腹腔内に投与したところ、14 日目までには癌細胞の正常組織への浸潤が抑制され、28 日目には移植膵癌の成長が NK4 投与によって抑制された。このとき、NK4 によって腫瘍血管新生が阻害され、これにより癌細胞の細胞死が促進されていた。一方、腹膜播種、腹水の貯留、肝臓などへの遠隔転移は膵癌の末期に特徴的な悪性の症状として知られているが、NK4 は腹膜播種、腹水の貯留、肝転移を強力に抑制した。さらに、膵癌の早期発見が困難であることを考慮して、癌の成長、播種性転移をきたす移植 24 日目から NK4 を投与開始したところ、NK4 は播種性転移や腹水の貯留を抑制し、著明な延命効果を示した。

D. 考察

膵癌の成長阻害は主に NK4 の血管新生阻害作用によってもたらされたと考えられる一方、癌の浸潤や播種性・遠隔転移阻害には NK4 の HGF アンタゴニスト活性が関与していると考えられる。したがって、膵癌特有の悪性形質に対する NK4 の阻止効果は、NK4 のもつ二機能性（HGF アンタゴニスト／血管新生阻止）によりはじめて達成されたものと考えられる。最も予後不良の膵癌に対し、NK4 が浸潤・転移・腫瘍血管新生といった癌の悪性化阻止に基づく著明な制癌効果を発揮したことは、NK4 は膵癌を含め、転移能の高い悪性癌に対する新しい制癌剤となる可能性を示している。

E. 結論

NK4 は二機能性によって、浸潤・転移・腫瘍血管新生を標的とした癌細胞の“静細胞的”な効果をもたらす。このような制癌効果は NK4 によって初めて達成され、浸潤・転移のみ、血管新生のみを標的とした制癌剤には認められない。NK4 は従来の抗癌剤や癌治療の難点を克服し、癌の悪性化阻止に根ざす新しい制癌剤となることが期待できる。

F. 健康危険情報

該当情報なし。

G. 研究発表

1. Parr, C., Hiscox, S., Nakamura, T., Matsumoto, K., and Jiang, W.G.
NK4, a new HGF/SF variant, is an antagonist to the influence of HGF/SF on the motility and invasion of colon cancer cells. *Int. J. Cancer*, 85: 563-570 (2000).
2. Hiscox, S., Parr, C., Nakamura, T., Matsumoto, K., Mansel, R.E., and Jiang, W.G.
Inhibition of HGF/SF-induced breast cancer cell motility and invasion by the HGF/SF variant, NK4. *Breast Cancer Res. Treat.* 1627: 1-10 (2000).
3. Mizuno, S., Matsumoto, K., Kurosawa, T., Mizuno-Horikawa, Y., and Nakamura, T. Reciprocal balance of hepatocyte growth factor and transforming growth factor- β 1 in renal fibrosis in mice. *Kidney Int.*, 57: 937-948 (2000).
4. Sun, W., Funakoshi, H., Matsumoto, K., and Nakamura T.
A sensitive quantification method for evaluating the level of hepatocyte growth factor (HGF) and c-met/HGF receptor mRNA in the nervous system using competitive RT-PCR. *Brain Res. Protocol*, 5: 190-197 (2000).
5. Beppu, K., Uchiyama, A., Morisaka, T., Nakamura, K., Noshiro, H., Matsumoto, K., Nakamura, T., Tanaka, M., and Katano, M.
Elevation of serum hepatocyte growth factor concentration in patients with gastric cancer is mediated by production of from tumor tissue. *Anticancer Res.*, 20: 1263-1268 (2000).
6. Yamada, T., Hisanaga, M., Nakajima, Y., Mizuno, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., and Nakano, H.
Enhanced expression of hepatocyte growth factor by pulmonary ischemia reperfusion injury in the rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162: 707-715 (2000).
7. Kuba, K., Matsumoto, K., Date, K., Shimura, H., Tanaka, M., and Nakamura, T.
HGF/NK4, a four-kringle antagonist of hepatocyte growth factor, is an angiogenesis inhibitor that suppress tumor growth and metastasis in mice. *Cancer Res.*, 60: 6737-6743 (2000).
8. Kuba, K., Matsumoto, K., Ohnishi, K., Shiratsuchi, T., Tanaka, M., and Nakamura, T. Kringle 1-4 of hepatocyte growth factor inhibits proliferation and migration of human microvascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.*, 279: 846-852 (2000).
9. Aoki, M., Morishita, R., Taniyama, Y., Kida, I., Moriguchi, A., Matsumoto, K., Nakamura, T., Kaneda, Y., Higaki, J., T. and Ogihara, T.
Angiogenesis induced by hepatocyte growth factor in non-infarcted myocardium and infarcted myocardium: up-regulation of essential transcription factor for angiogenesis, etc. *Gene Ther.*, 7: 417-427 (2000).
10. Nakagami, H., Morishita, R., Yamamoto, K., Taniyama, Y., Aoki, M., Kim, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., Higaki, J., and Ogihara, T.
Anti-apoptotic action of hepatocyte

- growth factor through mitogen-activated protein kinase on human aortic endothelial cells. *J Hypertens.*, 18: 1411-1420 (2000).
11. Hayashi, K., Nakamura, S., Morishita, R., Moriguchi, A., Aoki, M., Matsumoto, K., Nakamura, T., Kaneda, Y., Sakai, N., and Ogihara, T.
In vivo transfer of human hepatocyte growth factor gene accelerates re-endothelialization and inhibits neointimal formation after balloon injury in rat model. *Gene Ther.*, 7: 1664-1671 (2000).
 12. Nakamura, T., Mizuno, S., Matsumoto, K., Sawa, Y., Matsuda, H., and Nakamura, T.
Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF. *J. Clin. Invest.*, 106: 1511-1519 (2000).
 13. Matsumoto, K., Mizuno, S., and Nakamura, T.
Hepatocyte growth factor in renal regeneration, renal disease, and potential therapeutics. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertension*, 9, 395-402 (2000).
 14. Taniyama, Y., Morishita, R., Nakagami, H., Moriguchi, A., Sakonjo, H., Shokei-Kim, Matsumoto, K., Nakamura, T., Higaki, J., and Ogihara, T.
Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation*, 102: 246-52 (2000).
 15. Sumi, T., Matsumoto, K., and Nakamura, T.
Specific activation of LIM-kinase 2 via phosphorylation of the threonine-505 by ROCK, a Rho-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.*, 147: 670-676 (2001).
 16. Mizuno, S., Matsumoto, M., Wen, J., and Nakamura, T.
Hepatocyte growth factor suppresses interstitial fibrosis in a mouse model of obstructive nephropathy. *Kidney Int.*, in press (2001).
 17. Azuma, H., Takahara, S., Matsumoto, K., Ichimaru, N., Wang, J., Moriyama, T., Wagga, A., Kitamura, M., Otsuki, Y., Okuyama, A., Katsuoka, Y., Chandraker, A., Sayegh, M.H., and Nakamura, T.
Hepatocyte growth factor prevents development of chronic allograft nephropathy in an experimental rat transplant model. *J. Am. Soc. Nephrol.*, in press (2001).
 18. Tsuzuki, N., Miyazawa, T., Matsumoto, K., Nakamura, T., Shima, K., and Chigasaki, H.
Hepatocyte growth factor reduces the infarct volume after transient focal cerebral ischemia. *Neurol. Res.*, in press (2001).
 19. Matsumoto, K., and Nakamura, T.
Hepatocyte growth factor: renotropic role and potential therapeutics for renal diseases. *Kid. Intern.*, in press (2001).
 20. Maehara, N., Matsumoto, K., Kuba, K., Mizumoto, K., Tanaka, M., and Nakamura, T.
NK4, a four-kringle antagonist of HGF, inhibits spreading and invasion of human pancreatic cancer cells. *Br. J. Cancer*, in press (2001).
 21. Nakamura, T., Aoki, S., Kitajima, K., Takahashi, T., Matsumoto, K., and T. Nakamura.
Molecular cloning and characterization of Kremen, a novel kringle-containing transmembrane protein. *Biochim. Biophys. Acta*, in press (2001).
 22. Matsumoto, K. and Nakamura, T.
HGF-c-Met receptor pathway in tumor invasion-metastasis and potential cancer treatment with NK4. In "Growth Factors and Their Receptors in Cancer Metastasis" (eds, Jiang, W.G., Matsumoto, K., Nakamura, T.), Kluwer Academic Publisher, in press (2001).

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桑野信彦	血管新生と癌の生物学	岸本忠三、 他 10 名	Molecular Medicine 37(3)	中山書店	東京都	2000	256-258
小野真弓、 桑野信彦	腫瘍血管新生におけるマクロファージの関与	岸本忠三、 他 10 名	Molecular Medicine 37(3)	中山書店	東京都	2000	270-275
日下英司、 内海健、芳 賀整、和田 守正、桑野 信彦	MRP サブファミ リーの薬剤耐性 への関与 (抗癌 剤耐性因子 1. 抗癌剤排出機 構)	小川道雄	Surgery Frontier 7(3)	メディカ ルレビュー 社	東京都	2000	85-91
小野真弓、 桑野信彦	抗血管新生療法 の現状 (特集: 血管新生研究の 新しい展開 血 管新生と治療)	藤田勝治	医学のあゆみ 194(10)	医歯薬出 版株式会 社	東京都	2000	817-823
小野真弓、 桑野信彦	血管新生とその 阻害薬 (特集: 癌の分子標的治 療—基礎と臨床 臨床)	田上龍男、 盛光哲夫	現代医療 32(10)	現代医療 社	東京都	2000	129-135
小野真弓、 桑野信彦	転移浸潤を標的 とした薬剤の開 発 (特集:がん の化学療法)	黒川清	BIO Clinica 15(13)	北隆館	東京都	2000	23-27
Matsumoto, K. Nakamura, T	Hepatocyte growth factor and Met in tumour invasion- metastasis: from mechanisms to cancer prevention	W.E. Jiang, R.E. Mansel	Cancer Metastasis, Molecular and Cellular Mechanisms and Clinical Intervention	Kluwer Academi c Publishe rs	Dordr echt	2000	143-193

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saijo, N., Tamura, T. and Nishio, K.	Problems in the development of target-based drugs.	Cancer Chemother Pharmacol,	46	S43-S46	2000
Usuda, J., Saijo, N., Fukuoka, K., Fukumoto, H., Kuh, H.-J., Nakamura, T., Koh, Y., Suzuki, T., Koizumi, F., Tamura, T., Kato, H., Saijo, N. and Nishio, K.	Molecular determinants of UCN-01 induced growth inhibition in human lung cancer cells.	Int J Cancer	85	275-280	2000
Kuh, H.-J., Nakagawa, S., Usuda, J., Yamaoka, K., Saijo, N. and Nishio, K.	A computational model for quantitative analysis of cell cycle arrest and its contribution to overall growth inhibition by anticancer agents.	Jpn. J. Cancer Res.	91	1303-1313	2000
Fukumoto, H., Tamura, T., Kamiya, Y., Usuda, J., Suzuki, T., Kanzawa, F., Kuh, H.-J., Ohe, Y., Saijo, N. and Nishio, K.	Activation-induced apoptosis of peripheral lymphocytes treated with 7-hydroxystaurosporine, UCN-01.	Invest New Drugs	17	335-341	2000
Fukuoka, K., Yamagishi, T., Ichihara, T., Nakaike, S., Iguchi, K., Yamada, Y., Fukumoto, H., Yoneda, T., Samata, K., Ikeya, H., Nanaumi, K., Hirayama, N., Narita, N., Saijo, N. and Nishio, K.	Mechanism of action of aragusterol A (YTA0040), a potent antitumor marine steroid targeting the G1 phase of the cell cycle.	Int J Cancer	88	810-819	2000
Fukuoka, K., Nishio, K., Fukumoto, H., Arioka, H., Kurokawa, H., Ishida, T., Iwamoto, Y., Tomonari, A., Suzuki, T., Usuda, J., Narita, N. and Saijo, N.	Ectopic p16 ^{INK4} expression enhances CPT-11-induced apoptosis through the increased delay in S phase progression in human non-small cell lung cancer cells.	Int J Cancer	82	759-764	2000
Kanzawa, F., Koizumi, F., Koh, Y., Nakamura, T., Tatsumi, Y., Fukumoto, H., Saijo, N. and Nishio, K.	In vitro synergistic interactions between the cisplatin analog nedaplatin and the DNA topoisomerase I inhibitor irinotecan and the mechanism of this interaction.	Clin Cancer Res	7	202-209	2001
Suzuki, T., Sasaki, H., Kuh, H., Agui, M., Tatsumi, Y., Tanabe, S., Terada, M., Saijo, N. and Nishio, K.	Detailed structural analysis on both human MRP5 and mouse mrp5 transcripts.	Gene	242	167-173	2000

Oguri, T., Isobe, T., Suzuki, T., Nishio, K., Fujiwara, Y., Katoh, O. and Yamakido, M.	Increased expression of the MRP5 gene is associated with exposure to platinum drugs in lung cancer.	Int J Cancer	86	95-100	2000
Oshita, F., Nishio, K., Kameda, Y., Mitsuda, A., Ikehara, M., Tanaka, G., Yamada, K., Nomura, I., Noda, K., Arai, H., Ito, H. and Nakayama, H.	Increased expression levels of p53 correlate with good response to cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer.	Oncol Rep	7	1225-1228	2000
Oshita, F., Kameda, Y., Nishio, K., Tanaka, G., Yamada, K., Nomura, I., Nakayama, H. and Noda, K.	Increased expression levels of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 correlate with good responses to platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer	Oncol Rep,	7	491-495	2000
Torisu, H., Ono, M., Kiryu, H., Furue, M., Ohmoto, Y., Nakayama, J., Nisioka, Y., Sone, S. and Kuwano, M.	Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNF α and IL-1 α .	Int. J. Cancer	85	182-188	2000
Torisu, H-I., Furue, M., Kuwano, M. and Ono, M.	Co-expression of thymidine phosphorylase and heme oxygenase-1 in macrophages in human malignant vertical growth melanomas.	Jpn. J. Cancer Res.	91	906-910	2000
Fukushi, J., Ono, M., Morikawa, W., Iwamoto, Y. and Kuwano, M.	The activity of soluble VCAM-1 in angiogenesis stimulated by IL-4 and IL-13.	J. Immunol.	165	2818-2823	2000
Umeshita-Suyama, R., Sugimoto, R., Akiwa, M., Arima, K., Yu, B., Wada, M., Kuwano, M., Nakajima, K., Hamasaki, N. and Izuhara, K.	Characterization of IL-4 and IL-13 signals dependent on the human IL-13 receptor α chain 1: redundancy of requirement of tyrosine residue for STAT3 activation.	Int. Immunol.	12	1499-1509	2000
Morikawa, W., Yamamoto, K., Ishikawa, S., Takemoto, S., Ono, M., Fukushi, J., Naito, S., Nozaki, C., Iwanaga, S., Kuwano, M.	Angiostatin generation by cathepsin D secreted by human prostate carcinoma cells.	J. Biol. Chem.	275	38912-38920	2000
Harada, T., Nagayama, J., Kohno, K., Mickley, L., Fojo, T., Kuwano, M. and Wada, M.	Alu-associated interstitial deletions and chromosomal re-arrangement in 2 human multidrug-resistant cell lines.	Int. J. Cancer	86	506-511	2000

Hinoshita, E., Uchiumi, T., Taguchi, K., Kinukawa, N., Tsuneyoshi, M., Maehara, Y., Sugimachi, K. and <u>Kuwano, M.</u>	Increased expression of an ATP-binding cassette superfamily transporter, multidrug resistance protein 2, in human colorectal carcinomas.	Clinical Cancer Res.	6	2401-2407	2000
Tada, Y., Wada, M., Kuroiwa, K., Harada, T., Tsuneyoshi, M., Nakagawa, M., Naito, S., <u>Kuwano, M.</u>	MDR1 overexpression and altered degree of methylation at the promoter region in bladder cancer during chemotherapeutic treatment.	Clinical Cancer Res.	6	4618-4627	2000
Naito, S., Koga, H., Yokomizo, A., Sakamoto, N., Kotoh, S., Nakashima, M., Kiue, A. and <u>Kuwano, M.</u>	Molecular analysis of mechanisms regulating drug sensitivity and the development of new chemotherapy strategies for genitourinary carcinomas.	World J. Surg.	24	1183-1186	2000
Okamoto, T., Izumi, H., Imamura, T., Takano, H., Ise, T, Uchiumi, T., <u>Kuwano, M.</u> and Kohno, K.	Direct interaction of p53 with the Y-box binding protein, YB-1: a mechanism for regulation of human gene expression.	Oncogene	19	6194-6202	2000
Ushigome, F., Takanaga, H., Matsuo, H., Yanai, S., Tsukimori, K., Nakano, H., Uchiumi, T., Nakamura, T., <u>Kuwano, M.</u> , Ohtani, H., and Sawada, Y.	Human placental transport of vinblastine, vincristine, digoxin and progesterone: contribution of P-glycoprotein.	Eur. J. Pharmacol.	408	1-10	2000
Parr, C., Hiscox, S., Nakamura, T., <u>Matsumoto, K.</u> , and Jiang, W.G.	NK4, a new HGF/SF variant, is an antagonist to the influence of HGF/SF on the motility and invasion of colon cancer cells.	Int. J. Cancer	85	563-570	2000
Hiscox, S., Parr, C., Nakamura, T., <u>Matsumoto, K.</u> , Mansel, R.E., and Jiang, W.G.	Inhibition of HGF/SF-induced breast cancer cell motility and invasion by the HGF/SF variant, NK4.	Breast Cancer Res. Treat.	1627	1-10	2000
Mizuno, S., <u>Matsumoto, K.</u> , Kurosawa, T., Mizuno-Horikawa, Y., and Nakamura, T.	Reciprocal balance of hepatocyte growth factor and transforming growth factor- β 1 in renal fibrosis in mice.	Kidney Int.	57	937-948	2000
Sun, W., Funakoshi, H., <u>Matsumoto, K.</u> , and Nakamura T.	A sensitive quantification method for evaluating the level of hepatocyte growth factor (HGF) and c-met/HGF receptor mRNA in the nervous system using competitive RT-PCR.	Brain Res. Protocol	5	190-197	2000

Beppu, K., Uchiyama, A., Morisaka, T., Nakamura, K., Noshiro, H., Matsumoto, K., Nakamura, T., Tanaka, M., and Katano, M.	Elevation of serum hepatocyte growth factor concentration in patients with gastric cancer is mediated by production of from tumor tissue.	Anticancer Res.	20	1263-1268	2000
Yamada, T., Hisanaga, M., Nakajima, Y., Mizuno, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., and Nakano, H.	Enhanced expression of hepatocyte growth factor by pulmonary ischemia reperfusion injury in the rats.	Am. J. Respir. Crit. Care Med.	162	707-715	2000
Kuba, K., Matsumoto, K., Date, K., Shimura, H., Tanaka, M., and Nakamura, T.	HGF/NK4, a four-kringle antagonist of hepatocyte growth factor, is an angiogenesis inhibitor that suppress tumor growth and metastasis in mice.	Cancer Res.	60	6737-6743	2000
Kuba, K., Matsumoto, K., Ohnishi, K., Shiratsuchi, T., Tanaka, M., and Nakamura, T.	Kringle 1-4 of hepatocyte growth factor inhibits proliferation and migration of human microvascular endothelial cells.	Biochem. Biophys. Res Commun.	279	846-852	2000
Nakamura, T., Mizuno, S., Matsumoto, K., Sawa, Y., Matsuda, H., and Nakamura, T.	Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF.	J. Clin. Invest.	106	1511-1519	2000
Matsumoto, K., Mizuno, S., and Nakamura, T.	Hepatocyte growth factor in renal regeneration, renal disease, and potential therapeutics.	Curr. Opin. Nephrol. Hypertention	9	395-402	2000
Taniyama, Y., Morishita, R., Nakagami, H., Shokei-Kim, Matsumoto, K., Nakamura, T., Higaki, J., and Ogihara, T.	Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters.	Circulation	102	246-252	2000

Sumi, T., Matsumoto, K., and Nakamura, T.	Specific activation of LIM-kinase 2 via phosphorylation of the threonine-505 by ROCK, a Rho-dependent protein kinase.	J. Biol. Chem,	147	670-676	2001
松本邦夫	HGFによる再生医学の実践—肝臓と腎臓を中心として	実験医学	18	424-430	2000
松本邦夫、中村敏一	HGFの分子内断片NK4による血管新生阻害と制癌	Molecular Medicine	37	276-282	2000
船越洋、松本邦夫、中村敏一	HGFの神経系における機能と神経疾患治療への展望	神経研究の進歩	44	414-422	2000

松本邦夫、中村敏一	浸潤・転移ならびに血管新生阻害作用を有する HGF の分子内断片 NK4 による癌悪性化阻止	生物物理化学	44	119-124	2000
小清水右一、松本邦夫、中村敏一	HGF と形態形成	現代医療	32	1931-1938	2000
久場敬司、松本邦夫、中村敏一	NK4 による癌の浸潤・転移抑制と腫瘍血管新生阻害	分子がん治療	1	46-55	2000
仲村輝也、松本邦夫、中村敏一	HGF (肝細胞増殖因子) —臓器再生・保護機能と再生療法への応用—	救急医学	24	1604-1610	2000
松本邦夫、中村敏一	NK4 (malignostatin) による癌悪性化防止：浸潤・転移・血管新生阻止による新しい制癌戦略	最新医学	55	1960-1968	2000
富岡大策、松本邦夫、中村敏一	HGF を介した腫瘍血管新生と NK4 による制癌	医学のあゆみ	194	792-798	2000
松本邦夫、中村敏一	NK4 (malignostatin) による新しい癌治療戦略とその遺伝子治療への展望	遺伝子医学	4	426-431	2000
Harada, T., Takaba, K., Hara, T., Yamamoto, N., Tamura, T. and Saijo, N.	Inhibitory effects of repeated intravenous injections of dexamethasone on plumonary toxicity of a new mitomycin C analogue KW-2419 in a novel rat mode.	The Journal of Toxicological Sciences	25	11-15	2000
Yamamoto, N., Tamura, T., Sekine, I., Kunitoh, H. and Saijo, N.	Correlation between docetaxel clearance and estimated cytochrome P450 activity by urinary metabolite of exogenous cortisol.	J Clin Oncol	18 (11)	2301-2308	2000
Kubota, K., Tamura, T., Fukuoka, M., Furuse, K., Ikegami, H., Ariyoshi, Y., Kurita, Y., Saijo, N.	Phase II study of concurrent chemotherapy and radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Long-term follow-up results. Japan Clinical Oncology Group Protocol 8902.	Ann of Oncol	11	445-450	2000
Kurata, T., Shimada, Y., Tamura, T., Yamamoto, N., Hyoda, I., Saeki, T., Takashima, S., Fujiwara, K., Wakasugi, H. and Kashimura, M.	Phase I and pharmacokinetic study of a new taxoid RPR109881A ggiven as a 1 hour intravenous infusion in patients with advanced solid tumors.	Journal of Clinical Oncology	18	3164-3171	2000

Sekine, I., Matsuda, T., Saisho, T., Watanabe, H., Yamamoto, N., Kunioto, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T. and Saijo, N.	Bacterial meningitis observed in a phase I trial of vinorelbine, cisplatin and thoracic radiotherapy for non-small cell lung cancer: Report of a case and discussion on dose-limiting toxicity.	Jpn J Clin Oncol	30	401-405	2000
Kurata, T., Tamura, T., Sasaki, Y., Fujii, H., Negoro, S., Fukuoka, M. and Saijo, N.	Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine-platinum (IV)(JM216) administered once a day for five consecutive days a phase I study.	Jpn J Clin Oncol	30	377-384	2000
Fujishiro, M., Shinkai, T., Fukuda, M., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Nishiwaki, Y., Sekine, I., Fukuda, H., Saijo, N.	Phase I study of weekly infusion of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and a 14-day continuous infusion of etoposide in patients with lung cancer: JCOG trial 9408	Jpn J Clin Oncol	30 (11)	487-493	2000
Tamura, T.	New state of the art in small-cell lung cancer.	Oncology	15 (1)	8-10	2001

厚生科学研究研究費補助金

がん克服戦略研究事業

新しい薬物療法の研究

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

研究成果の刊行物・別刷

主任研究者 西條 長宏

平成 13 年 (2001 年) 4 月

20000128

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
P.45-51の「研究成果の刊行物に関する一覧表」をご参照ください。