

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

従来の抗癌剤では多くの場合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、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、私達が見いだした NK4 は HGF アンタゴニスト作用による浸潤・転移阻止に加え、血管新生阻害作用をも兼ね備えている。NK4 は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、強い延命効果を示した。また、組み換えアデノウイルスを用いた NK4 遺伝子治療はマウスに移植した肺癌の成長を強力に抑制した。NK4 を利用した癌治療は「癌の凍結・休眠療法」ともいえる癌悪性化阻止に基づく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。私達は多くの癌組織において HGF (hepatocyte growth factor) が癌の浸潤・転移能を高める分子であることに基づき、HGF の作用をブロックする HGF アンタゴニスト (NK4) を分離した。NK4 は 4 個のクリングルドメインを有する HGF の分子内断

片である。一方、その後の研究から NK4 は HGF アンタゴニスト活性とは独立に血管新生阻害作用をもつ 2 機能性分子であることを明らかにした (1-5)。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リコンビナント NK4 の制癌効果 (6) ならびに肺癌に対する NK4 遺伝子治療の制癌作用 (7) を実験動物を用いて明らかにした。

B. 研究方法

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 $\mu\text{g}/\text{day}$ 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、延命効果などを調べた。

一方、ヒト NK4 cDNA をアデノウイルスベクターに組み込み、生体内で NK4 を発現させる組み換えアデノウイルスを調製し、ヒト肺癌を移植したヌードマウスを用いて NK4 遺伝子治療の制癌作用を解析した。なお、これら動物実験においては倫理面に対して十分配慮して実験動物を取り扱った。

C. 研究結果

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、など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、腹水の貯留を強力に抑制した。

次に一般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、コントロールのマウスは移植後 69 日までにすべてのマウスが癌で死亡したのに対して、NK4 を投与してマウスは 70 日を経過した時点でも 60% が生存し、末期からの投与においても著明な延命効果を示した。また、このとき NK4 は播種性転移や腹水の貯留を強く抑制し、これにより延命効果をもたらしたものと考えられる。

一方、ヒト肺癌細胞を移植したマウスに NK4 発現用組み換えアデノウイルスを癌組織内に投与したところ、NK4 遺伝子治療によって腫瘍血管新生が阻害され、癌の成長が著しく抑制された。さらに、NK4 の血管新生阻害作用ならびに制癌作用は組み換えアデノウイルスを腹腔内に投与した場合にも認められた。このことは癌組織から離れた組織において発現された NK4 が遠隔の癌に対しても制癌作用をもつことを示している。

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。

一方、癌治療を目的とした遺伝子治療は多数実施されているが、どの遺伝子を用いるかは遺伝子治療による癌治療の成否を決定する大きな要因である。今回、組み換えアデノウイルスを用いて NK4 遺伝子治療の制癌効果が NK4 タンパク質の投与と同様の制癌作用をもつことが明らかにされた。NK4 遺伝子治療では癌細胞や癌組織に特異的に発現される必要がないことも明らかにされ、NK4 タンパク質の投与とともに、NK4 遺伝子治療も有効な制癌法になることが期待される。

E. 結論

NK4 は癌—間質相互作用を介した癌の浸潤・転移を抑制する「癌の凍結療法」となることに加え、腫瘍血管新生を阻害することにより「癌の休眠療法」につながる。すなわち、NK4 タンパク質投与、あるいは NK4 遺伝子治療は「癌の凍結・休眠療法」ともいうべきものであり、NK4 は従来の抗癌剤の難点を克服するとともに、血管新生阻害のみを標的とする抗癌剤を上回る新しい制癌法となることが期待される。

F. 研究発表

1. Matsumoto, K., 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, pp. 241-276 (2001).

2. Matsumoto, K., Yoshitomi, H., Rossant, J., Zaret, K.: Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science*, 294:559-563 (2001).
3. Beppu, K., Uchiyama, A., Morisaki, T., Matsumoto, K., Nakamura, T., Tanaka, M., Katano, M.: Hepatocyte growth factor production by peripheral blood mononuclear cells of recurrent cancer patients. *Anticancer Res.*, 21:2195-2200 (2001).
4. Parr, C., Davies, G., Nakamura, T., Matsumoto, K., Mason, M.D., Jiang, W.G.: The HGF/SF-induced phosphorylation of paxillin, matrix adhesion, and invasion of prostate cancer cells were suppressed by NK4, an HGF/SF variant. *Biochem Biophys Res Commun.*, 285:1330-1337 (2001).
5. Tomioka, D., Maehara, N., Kuba, K., Mizumoto, K., Tanaka, M., Matsumoto, K., Nakamura, T.: Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model. *Cancer Res.*, 61:7518-7524 (2001).
6. Maehara, N., Matsumoto, K., Kuba, K., Mizumoto, K., Tanaka, M., Nakamura, T.: NK4, a four-kringle antagonist of HGF, inhibits spreading and invasion of human pancreatic cancer cells. *Br. J. Cancer*, 84:864-873 (2001).
7. Maemondo, M., Narumi, K., Saijo, Y., Usui, K., Yahara, M., Tazawa, R., Hagiwara, K., Matsumoto, K., Nakamura, T., Nukiwa, T.: Targeting angiogenesis and HGF function using an adenoviral vector expressing the HGF-antagonist NK4 for cancer therapy. *Mol. Therapy*, 5, 177-185 (2002).

他 2 1 編

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Noda, K., Nishiwaki, Y., Kawahara, M., Negoro, S., Sugiura, T., Yokoyama, A., Fukuoka, M., Mori, K., Watanabe, K., <u>Tamura, T.</u> , Yamamoto, S., <u>Saijo, N.</u> for the Members of the Japan Clinical Oncology Group.	Irinotecan plus cisplatin as compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.	N. Eng. J. Med.	346 (2)	85-91	2002
Haga, S., Hinoshita, E., Ikezaki, K., Fukui, M., Scheffer, G. L., Uchiumi, T. and <u>Kuwano, M.</u>	Involvement of the multidrug resistance protein 3 in drug sensitivity and its expression in human glioma.	Jpn. J. Cancer Res.	92	211-219	2001
Nagayama, J., Iino, M., Tada, Y., Kusaba, H., Kiue, A., Ohsima, K., <u>Kuwano, M.</u> and Wada, M.	Retrovirus insertion and transcriptional activation of the multidrug resistance (mdrla) gene in leukemias treated by a chemotherapeutic agent in vivo.	Blood	97	759-766	2001
Izumi, H., Imamura, T., Nagatani, G., Ise, T., Murakami, T., Uramoto, H., Torigoe, T., Ishiguchi, H., Nomoto, M., Okamoto, T., Uchiumi, T., <u>Kuwano, M.</u> , Funa, K. and Kohno, K.	YB-1 binds preferentially to single-stranded nucleic acid and exhibit 3'-5' exonuclease activity.	Nucl. Acids Res.	29	1200-1207	2001
Hinoshita, E., Taguchi, K., Inokuchi, A., Uchiumi, T., Kinukawa, N., Shimada, M., Tsuneyoshi, M., Sugimachi, K. and <u>Kuwano, M.</u>	Decreased expression of an ATP-binding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection.	J. Hepatol.	35	765-773	2001
Harris, M. J., <u>Kuwano, M.</u> , Webb, M. and Board, P. G.	Identification of the apical membrane-targeting signal of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/MOAT).	J. Biol. Chem.	276	20876-20881	2001
Shibahara, K., Sugio, K., Osaki, T., Uchiumi, T., Maehara, Y., Kohno, K., Yasumoto, K., Sugimati, K. and <u>Kuwano, M.</u>	Nuclear expression of the Y-box binding protein, YB-1, as a novel marker of disease progression in non-small-cell lung cancer.	Clin. Cancer Res.	7	3151-3155	2001
Inokuchi, A., Hinoshita, E., Iwamoto, Y., Kohno, K., <u>Kuwano, M.</u> and Uchiumi, T.	Enhanced expression of human multidrug resistance protein 3 by bile salt in human enterocytes: a transcriptional control of plausible bile acid transporter.	J. Biol. Chem.	276	46822-46829	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Goto, H., Kohno, K., Sone, S., Akiyama, S., <u>Kuwano, M.</u> and Ono, M.	Gamma interferon-dependent induction of thymidine phosphorylase/platelet derived endothelial growth factor through gamma-activated sequence-like element in human macrophages.	Cancer Res.	61	469-473	2001
<u>Kuwano, M.</u> , Fukushi, J., Okamoto, M., Nishie, A., Goto, H., Ishibashi, T. and Ono, M.	Aniogenesis factors.	Int. Med.	40	565-572	2001
Migita, T., Oda, Y., Naito, S., Morikawa, W., <u>Kuwano, M.</u> and Tsuneyoshi, M.	The accumulation of angiostatin-like fragments in human prostate carcinoma.	Clin. Cancer Res.	7	2750-2756	2001
Minami, H., <u>Sasaki, Y.</u>	Pharmacodynamic Modeling of the Entire Time Course of Leucopenia after a 3-Hour Infusion of Paclitaxel	Jpn. J Cancer Res.	92	220-230	2001
Minami, H., <u>Sasaki, Y.</u>	Phase I study of intravenous PSC-833 and Doxorubicin: Reversal of multidrug Resistance	Jpn. J Cancer Res.	92	231-238	2001
Minami, H., <u>Sasaki, Y.</u>	Phase I and Pharmacological Study of a New Camptothecin Derivative, Exatecan Metylate (DX-891f), Infused Over 30 Minutes Every Three Weeks	Clin. Cancer Res.	7	3056-3064	2001
Kage, K., Tsukahara, H., Sugiyama, T., Asada, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T. and <u>Sugimoto, Y.</u>	Dominant-negative inhibition of breast cancer resistance protein as drug efflux pump through inhibition of S-S dependent homodimerization	Int. J. Cancer	97	626-630	2002
<u>Tamura, T.</u>	New State of the art in small-cell lung cancer.	Oncology	15 (1)	8-10	2001
<u>Saijo, N.</u> , <u>Tamura, T.</u> , Yamamoto, N., <u>Nishio, K.</u>	New strategies for cancer therapy in the 21st century.	Cancer Chemother. Pharmacol.	48	S102-106	2001
Kunitoh, H., Akiyama, Y., Kusaba, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Ohe, Y., Kubota, K., <u>Tamura, T.</u> , Shinkai, T., Kodama, T., Goto, K., Niho, S., Nishiwaki, Y., <u>Saijo, N.</u>	A phase I/II trial of cisplatin, docetaxel and ifosfamide in advanced or recurrent non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	33	259-265	2001
Takama, H., Tanaka, H., Sudo, T., <u>Tamura, T.</u> , Tanigawara, Y.	Population Pharmacokinetic Modeling and Model Validation of Spic amycin Derivative, KRN5500, in Phase I Study.	Cancer Chemother. Pharmacol.	47 (5)	404-410	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurata, T., <u>Tamura, T.</u> , Shinkai, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Kodama, T., Kakinuma, R., Matsumoto, T., Kubota, K., Omatsu, H., Nishiwaki, Y., <u>Saijo, N.</u>	Phase I and Pharmacological Study of Paclitaxel Given Over 3 h with Cisplatin for Advanced Non-small Cell Lung Cancer.	Jpn. Clin. Oncol.	31 (3)	93-99	2001
Shimizu, M., <u>Tamura, T.</u> , Yamada, Y., Akiyama, Y., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	CPT-11 Alters the Circadian Rhythm of Dihydropyrimidine Dehydrogenase mRNA in Mouse Liver.	Jpn. J. Cancer Res.	92	554-561	2001
Nishio, K., Nakamura, T., Koh, Y., Kanazawa, F., <u>Tamura, T.</u> , <u>Saijo, N.</u>	Oncoprotein 18 Overexpression Increases the Sensitivity to Vindesine in the Human Lung Carcinoma Cells.	American Cancer Society	91 (8)	1494- 1499	2001
Nakamura, T., Koizumi, F., Kaneko, N., <u>Tamura, T.</u> , Chiwaki, F., Koh, Y., Akutagawa, S., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Reversal of Cisplatin Resistance by the 1,4- Benzothiazepine Derivative, JTV-519.	Jpn. J. Cancer Res.	92	597-602	2001
Akiyama, Y., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Sawada, M., Inoue, A., Kusaba, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Kodama, T., and <u>Saijo, N.</u>	A Dose of Paclitaxel and Carboplatine in Untreated Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	3 (10)	482-487	2001
Sakai, H., Yoneda, S., <u>Tamura, T.</u> , Nishiwaki, Y., Yokoyama, A., Watanabe, K., <u>Saijo, N.</u>	A phase II study of paclitaxel plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer in Japanese patients.	Cancer Chemother. Pharmacol.	48	499-503	2001
Yoshida, M., Feng, W., <u>Nishio, K.</u> , Takahashi, M., Heike, Y., <u>Saijo, N.</u> , Wakasugi, H., Ikekawa, T.	Antitumor action of the PKC activator gnidimacrin through cdk2 inhibition.	Int. J. Cancer,	94	348-352	2001
Zhang, J., Takahashi, K., Takahashi, F., Shimizu, K., Ohshita, F., Kameda, Y., <u>Nishio, K.</u> , Fukuchi, Y	Differential osteopontin expression in lung cancer..	Cancer Lett	171	215-222	2001
Yoshida, M., Suzuki, T., Komiya, J., Hatashita, E., <u>Nishio, K.</u> , Nakagawa, K., <u>Fukuoka, M.</u>	Induction of MRP5 and SMRP mRNA by adriamycin- exposure and its overexpression in human lung cancer cells resistant to adriamycin.	Int. J. Cancer	94	432-437	2001
Fukuoka, K., Arioka, H., Iwamoto, Y., Fukumoto, H., Kurokawa, H., Ishida, T., Tomonari, A., Suzuki, T., Usuda, J., Kanzawa, F., <u>Saijo,</u> <u>N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Mechanism of the radiosensitization induced by vinorelbine in human non- small cell lung cancer cells.	Lung Cancer	34	451-460	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuoka, K., Usuda, J., Iwamoto, Y., Fukumoto, H., Nakamura, T., Yoneda, T., Narita, N., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Mechanisms of action of the novel sulfonamide anticancer agent E7070 on cell cycle progression in human non-small cell lung cancer cells. Invest.	New Drugs	19	219-227	2001
Tatsumi, Y., Arioka, H., Ikeda, S., Fukumoto, H., Miyamoto, K., Fukuoka, K., Ohe, Y., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Enhancement of <i>in vivo</i> antitumor activity of a novel antimitotic 1-phenylpropenone derivative, AM-132, by tumor necrosis factor- α or interleukin-6.	Jpn. J. Cancer Res.,	92	768-777	2001
Usuda, J., Okunaka, T., Furukawa, K., Tsuchida, T., Kuroiwa, Y., Ohe, Y., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u> , Konaka, C., Kato, H.	Increased cytotoxic effects of photodynamic therapy in IL-6 gene transfected cells via enhanced apoptosis.	Int. J. Cancer	93	475-480	2001
Natsume, T., Nakamura, T., Koh, Y., Kobayashi, M., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Gene expression profiling of exposure to TZT-1027, a novel microtubule-interfering agent, in non-small cell lung cancer PC-14 cells and astrocytes	Invest. New Drugs	19	293-301	2001
Kanzawa, F., Koizumi, F., Koh, Y., Nakamura, T., Tatsumi, Y., Fukumoto, H., <u>Saijo, N.</u> , Yoshioka, T., <u>Nishio, K.</u>	In vitro synergistic interactions between the cisplatin analogue nedaplatin and the DNA topoisomerase I inhibitor irinotecan and the mechanism of this interaction.	Clin. Cancer Res.	7	202-209	2001
Tsunoda, T., Nakamura, T., Ishimoto, K., Yamaue, H., Tanimura, H., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Upregulated expression of angiogenesis genes and down regulation of cell cycle genes in human colorectal cancer tissue determined by cDNA macroarray.	Anticancer Res.	21	137-144	2001
Natsume, T., Koh, Y., Kobayashi, M., Fukumoto, H., Takahashi, F., Nakamura, T., Ohe, Y., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Enhanced antitumor activities of TZT-1027 against TNF- α or IL-6 secreting Lewis lung carcinoma <i>in vivo</i> .	Cancer Chemother. Pharmacol.	49	35-47,	2002
Koh, Y., Tsunoda, T., Iwahashi, M., Yamaue, H., Ishimoto, K., Tanimura, H., Fukumoto, H., Nakamura, T., Tatsumi, Y., Shimizu, M., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Decreased expression of a2,8 sialyltransferase and increased expression of b1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase in gastrointestinal cancers.	Proc. Soc. Exp. Biol. Med.	227	196-200	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Naruse, I., Ohmori, T., Ao, Y., Fukumoto, H., Kuroki, T., Mori, M., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K</u>	Antitumor activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Iressa™ (ZD1839) in a EGFR-expressing multidrug resistant cell line <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	Int. J. Cancer	10 (98)	310-315	2002
Koh, Y., <u>Nishio, K.</u> , <u>Saijo, N.</u>	Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic Agents: topoisomerase inhibitors.	Cancer Handbook	84C	1313-1322	2002
<u>Matsumoto, K.</u> , Yoshitomi, H., Rossant, J., Zaret, K.	Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function.	Science	294	559-563	2001
Tomioka, D., Maehara, N., Kuba, K., Mizumoto, K., Tanaka, M., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T	Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model.	Cancer Res.	61	7518-7524	2001
Sumi, T., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T.	Specific activation of LIM-kinase 2 via phosphorylation of the threonine-505 by ROCK, a Rho-dependent protein kinase.	J. Biol. Chem.	276	670-676	2001
<u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T.	Hepatocyte growth factor: renotropic role and potential therapeutics for renal diseases	Kid. Intern.	59	2023-2038	2001
Sumi, T., <u>Matsumoto, K.</u> , Shibuya, A., Nakamura, T	Activation of LIM kinases by myotonic dystrophy kinase-related Cdc42-binding kinase alpha.	J. Biol. Chem.	276	23092-23096	2001
Kuroiwa, T., Kakishita, E., Hamano, T., Kataoka, Y., Seto, Y., Iwata, N., Kaneda, Y., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T., Ueki, T., Fujimoto, J., Iwasaki, T.	Hepatocyte growth factor ameliorates acute graft-versus-host disease and promotes hematopoietic function.	J. Clin. Invest.	107	1365-1373	2001
Maehara, N., <u>Matsumoto, K.</u> , Kuba, K., Mizumoto, K., Tanaka, M., Nakamura, T.	NK4, a four-kringle antagonist of HGF, inhibits spreading and invasion of human pancreatic cancer cells.	Br. J. Cancer	84	864-873	2001
Beppu, K., Uchiyama, A., Morisaki, T., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T., Tanaka, M., Katano, M.	Hepatocyte growth factor production by peripheral blood mononuclear cells of recurrent cancer patients.	Anticancer Res.	21	2195-2200	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maemondo, M., Narumi, K., Saijo, Y., Usui, K., Yahara, M., Tazawa, R., Hagiwara, K., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T., Nukiwa, T.	Targeting angiogenesis and HGF function using an adenoviral vector expressing the HGF-antagonist NK4 for cancer therapy.	Mol. Therapy	5	177-185	2002
Azuma, H., Takahara, S., <u>Matsumoto, K.</u> , Ichimaru, N., Okuyama, A., Katsuoka, Y., Chandraker, A., Sayegh, M.H., Nakamura, T.	Hepatocyte growth factor prevents development of chronic allograft nephropathy in an experimental rat transplant model.	J. Am. Soc. Nephrol.	12	1280-1292	2001
Parr, C., Davies, G., Nakamura, T., <u>Matsumoto, K.</u> , Mason, M.D., Jiang, W.G.	The HGF/SF-induced phosphorylation of paxillin, matrix adhesion, and invasion of prostate cancer cells were suppressed by NK4, an HGF/SF variant.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	285	1330-1337	2001
富岡大策、中村敏一、 <u>松本邦夫</u>	NK4/malignostatin による腫瘍血管新生阻止作用とその制がん効果	最新医学	56	1799-1807	2001
久場敬司、 <u>松本邦夫</u> 、中村敏一	血管新生阻害因子としてのNK4 とその癌治療への応用と展望	血液・腫瘍科	43	33-43	2001
<u>松本邦夫</u>	肝臓の初期発生を支える血管内皮細胞	実験医学	20	468-471	2002

20010148

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P42-P47「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください