

BCRP cDNAを導入した細胞よりBCRPタンパクの発現量が著明に低く、抗癌剤に対する耐性度も低かった。交差耐性パターンには変化はなかった。以上より、BCRPタンパクの発現を消失させるC376T (Q126STOP) と発現を低下させるC421A (Q141K) の2つのSNPsを同定した⁷⁾。

D. 考察

本研究によりBCRPによる抗癌剤耐性がestrone、estradiolのみならず、種々のホルモン剤、抗ホルモン剤により克服されることが明らかになった。こうしたBCRPの基質、阻害剤の同定と開発は、耐性の克服による抗癌剤の治療効果の向上という目的とともに、抗癌剤と併用される薬の抗BCRP作用による抗癌剤の体内動態の変化とその結果としての副作用（広い意味での薬物相互作用）の理解と防止にも役立つと考えられる。今回同定したBCRPタンパクの発現を消失させるC376T (Q126STOP) と発現を低下させるC421A (Q141K) の2つのSNPは、抗癌剤投与時の副作用と関係する可能性があると考えられ、現在この仮説を検証するための遺伝子解析研究を行っている。

E. 結論

BCRPはCPT-11、mitoxantrone、topotecanなどの抗癌剤の耐性に関与するABC輸送体である。我々は、estrone、estradiolがBCRPによる抗癌剤耐性を克服することを明らかにした。この知見を元にestrogen類縁体や抗estrogen剤のBCRP阻害作用について調べたところ、合成estrogen剤であるdiethylstilbestrol、新規tamoxifen誘導体であるTAG-139が強いBCRP耐性克服作用を示した。BCRP遺伝子のSNPの検索とその機能の評価を行い、BCRP蛋白の発現を消失させるC376T (Q126STOP) と発現を低下させるC421A (Q141K) の2つのSNPsを同定した。

研究発表

1. Sugimoto, Y., Tsukahara, S., Sato, S., Suzuki, M., Nunoi, H., Malech, H. L., Gottesman, M. M., and Tsuruo, T. Drug-selected co-expression of P-glycoprotein and gp91 *in vivo* from an MDR1-bicistronic retrovirus vector Ha-MDR-IRES-gp91. *J. Gene Med.*, in press.
2. Sugimoto, Y., Tsukahara, S., Imai, Y., Sugimoto, S., and Tsuruo, T. Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by

estrogen antagonists and agonists. *Mol. Cancer Ther.*, 2: 105-112 (2003).

3. Hong, Y., Yu, S. S., Kim, J. M., Lee, K., Na, Y. S., Whitley, C. B., Sugimoto, Y., and Kim, S. Construction of a high efficiency retroviral vector for gene therapy of Hunter's syndrome. *J. Gene Med.*, 5: 18-29 (2003).
4. Wang, X., Furukawa, T., Nitanda, T., Okamoto, M., Sugimoto, Y., Akiyama, S., and Baba, M. Breast cancer resistance protein (BCRP) induces resistance to HIV-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Mol. Pharmacol.*, 63: 65-72 (2003).
5. Kage, K., Tsukahara, S., Sugiyama, T., Asada, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., and Sugimoto, Y. Dominant-negative inhibition of breast cancer resistance protein as drug efflux pump through the inhibition of S-S dependent homodimerization. *Int. J. Cancer*, 97: 626-630 (2002).
6. Imai, Y., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., and Sugimoto, Y. Estrone and 17 β -estradiol reverse breast cancer resistance protein-mediated multidrug resistance. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93: 231-235 (2002).
7. Imai, Y., Nakane, M., Kage, K., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., Miki, Y., and Sugimoto, Y. C421A polymorphism in the human breast cancer resistant protein gene is associated with low expression of Q141K protein and low-level drug resistance. *Mol. Cancer Ther.*, 1: 611-616 (2002).
8. Horie, K., Tomida, A., Sugimoto, Y., Yasugi, T., Yoshikawa, H., Taketani, Y., and Tsuruo, T. SUMO-1 conjugation to intact DNA topoisomerase I amplifies cleavable complex formation induced by camptothecin. *Oncogene*, 21: 7913-7922 (2002).
9. Che, X. F., Nakajima, Y., Sumizawa, T., Ikeda, R., Ren, X. Q., Zheng, C. L., Mukai, M., Furukawa, T., Haraguchi, M., Gao, H., Sugimoto, Y., and Akiyama, S. Reversal of P-glycoprotein mediated multidrug resistance by a newly synthesized 1,4-benzothiazepine derivative, JTV-519. *Cancer Lett.*, 187: 111-119 (2002).

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

新しいがん薬物療法の研究

分担研究課題「初期臨床試験での作用機構に基づく新薬の適正評価の研究」

分担研究者 田村友秀 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 11A 病棟医長

研究要旨：VEGF 受容体(KDR)チロシンキナーゼ阻害作用をもつ血管新生阻害剤の臨床第 I 相試験において、標的阻害および抗腫瘍効果のサロゲートマーカーとしての血管新生関連因子および腫瘍マーカーの意義を検討した。血中 VEGF、尿中 VEGF、ELAM-1、t-PA、VCAM-1、PAI-1 に標的阻害や効果を示唆する変動は認められなかった。一方、治療開始前後 4 週間における腫瘍マーカー値の変動は画像評価とある程度相関することが示唆された。早期臨床試験においては、できる限り標的分子の直接阻害作用をモニターして、サロゲートマーカー候補や画像評価との関連を解析すべきである。

1. 研究目的

近年、基礎での分子生物学の進歩⁶⁾⁷⁾⁹⁾に基づく分子標的薬剤をはじめとする新薬⁴⁾⁸⁾・新治療法¹⁾²⁾³⁾の開発が意欲的に進められている。分子標的薬剤の早期臨床試験では、薬剤が本当に標的に作用していることの確認と、至適用量設定および第 III 相試験に進めるかの決定のための効果の手がかりの検出が必須である。増殖阻害効果を目指す分子標的薬剤においても腫瘍縮小を認めれば大きな効果の根拠となりえるが⁵⁾、腫瘍縮小がみられない場合に効果の手がかりをどうつかむかについては未だコンセンサスはない。血管新生阻害剤の第 I 相試験において標的阻害および抗腫瘍効果のサロゲートマーカーとしての腫瘍マーカー、血管新生関連因子の可能性について検討した。

2. 研究方法

血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍効果が期待される VEGF 受容体(KDR)チロシンキナーゼ阻害剤 TSU-68 の臨床第 I 相試験において、標的阻害および抗腫瘍効果のサロゲートマーカーとしての血管新生関連因子および腫瘍マーカーの検討を行った。TSU-68 は 1 日 2 回食間内服とし、4 週間で 1 サイクルとした。投与量は、開始量 200mg/回から 400、800、1200mg/回と増量した。腫瘍マーカーは治療開始約 4 週前、治療開始時と 1 サイクル終了時、血管新生関連因子としては、血中 VEGF、尿中 VEGF、ELAM-1、t-PA、VCAM-1、PAI-1 を治療前、第 8 日目、1 サイクル終了時に測定し、その変動および画像での抗腫瘍効果との関係を解析した。

3. 研究結果

本試験には 15 例が登録され、1200mg/回におい

て 2 例が grade 2 の倦怠感・腹痛のため投与継続ができなかった。また薬物動態においても、血中濃度に用量依存性がみられなかったため増量を終了した。抗腫瘍効果は、NC 5 例、PD 9 例であった。1 例に 25%以上の腫瘍縮小を認めた。血中 VEGF、ELAM-1、VCAM-1 の治療前、治療中、1 サイクル終了時の値はほとんどの症例において大きな変動を認めなかった。治療前血中 VEGF 値は、1 例を除いていずれも 100pg/ml 未満と比較的低値であった。300pg/ml を越えていた 1 例は治療終了時に 100pg/ml 近くまで低下をみたが、臨床的な効果・毒性において他の症例と明らかな違いは見いだせなかった。VCAM-1、ELAM-1 は治療前値より個体差が大きかった(それぞれ 300-650pg/ml、30-120ng/ml)。抗腫瘍効果 NC 群、PD 群に分けてみると、PD 群の数例に VCAM-1 値の急速な上昇をみたが、その他には腫瘍縮小例を含め、明らかな差を見いだせなかった。また、尿中 VEGF、PAI-1、t-PA においても多くは変動も小さく、一定の傾向を認めなかった。一方、治療前の 4 週間および治療 1 サイクル 4 週間における腫瘍マーカーの上昇率の検討では、腫瘍マーカーの変動と抗腫瘍効果 NC/PD にある程度の相関がみられ、NC 症例の大半に腫瘍マーカー上昇率の 10%以上の低下を認めた。腫瘍マーカー上昇率の低下や血管新生関連因子の変動に用量依存性はなかった。

4. 考察

今回検討した血管新生関連因子に標的阻害や効果を示唆する変動は認められなかった。これは、少数例、様々な癌腫であるなどの問題点があるが、今回検討した因子が血管新生阻害作用を臨床的には反映しないか、あるいは TSU-68 自体の効果の問題であることが考えられるが、結論

は得られない。このような検討においては、やはり標的そのものの阻害作用をモニターを必須とすべきであったといえよう。一方、腫瘍マーカー値の変動は画像評価とある程度相関することが示唆された。腫瘍マーカーの増加率の低下は多くの SD/PD 症例にみられるものの、臨床的意味のある効果を示すかは現時点では不明かつ疑問である。このような薬剤における画像評価 SD/PD の意義についても、腫瘍マーカーの変動と同様に不明と考えられ、第 II 相試験、第 III 相試験において PET などの新たな指標や生存期間などとの比較検討が必要と思われる。

5. 結論

血管新生阻害剤の第 I 相試験において、標的阻害作用のサロゲート候補として血管新生関連因子をモニターしたが有意の変動や変動の意義をとらえることはできなかった。早期臨床試験においては、困難であってもできる限り標的分子の直接阻害作用もモニターを試みるべきである。

1. Noda, K., Nishiwaki, Y., Kawahara, M., Negoro, S., Sugiura, T., Yokoyama, A., Fukuoka, M., Mori, K., Watanabe, K., Tamura, T., Yamamoto, S., Saijo, N. 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).
2. Kusaba, H., Tamura, T., Shimoyama, T., Hotta, K., Inoue, A., Nokihara, H., Ueda, Y., Akiyama, Y., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Ohe, Y., Kodama, T., Saijo, N. Phase I/II study of 3-week cycle cisplatin-gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 32(2):43-47 (2002).
3. Takada, M., Fukuoka, M., Kawahara, M., Sugiura, T., Yokoyama, A., Yokota, S., Nishiwaki, Y., Watanabe, K., Noda, K., Tamura, T., Fukuda, H. and Saijo, N. for the members of the JCOG. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the JCOG study 9104. *J. Clin. Oncol.*, 20(14): 3054-3060 (2002).
4. Kawamura-Akiyama, Y., Kusaba, H., Kanzawa, F., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Non-cross resistance of ZD0473 in acquired cisplatin-resistant lung cancer cell lines. *Lung Cancer*, 38(1):43-50. (2002).
5. Sekine, I., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Relationship between objective responses in phase I trials and potential efficacy of non-specific cytotoxic investigational new drugs. *Ann. Oncol.*, 13(8):1300-6 (2002).
6. Sunaga, N., Kohno, T., Yanagitani, N., Sugimura, H., Kunitoh, H., Tamura, T., Takei, Y., Tsuchiya, S., Saito, R., Yokota, J. Contribution of the NQO1 and GSTT1 Polymorphisms to Lung Adenocarcinoma Susceptibility. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*, 11:730-738 (2002).
7. Yanagitani, N., Kohno, T., Sunaga, N., Kunitoh, H., Tamura, T., Tsuchiya, S., Saito R., Yokota, J. Localization of a human lung adenocarcinoma susceptibility locus, possibly syntenic to the mouse Pasl locus, in the vicinity of the D12S1034 locus chromosome 12p11.2-p12.1. *Carcinogenesis*, 23(7):1177-1183 (2002).
8. Murakami, H., Tamura, T., Yamada, Y., Yamamoto, N., Ueda, Y., Shimoyama, T., Saijo, N. ZD0473 pharmacokinetics in Japanese patients: a Phase I dose-escalation study. *Eur. J. Cancer*, 38(S8):S1-5 (2002).
9. Yanagitani, N., Kohno, T., Kim, J-G., Kunitoh, H., Tamura, T., Takei, Y., Tsuchiya, S., Saito, R. and Yokota, J. Identification of D19S246 as a novel lung adenocarcinoma susceptibility locus by genome survey with 10-cM resolution microsatellite markers. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.*, (in press)

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

抗癌剤の第 I 相試験の新しい方法論の開発
分担研究者 南 博信 国立がんセンター東病院医長

研究要旨

近年臨床導入される抗癌剤の多くは分子標的薬であるが、従来の薬物とは異なり分子標的薬の第 I 相試験では必ずしも副作用を指標にできるとは限らず、薬物の生物学的活性を評価する必要がある。分子標的薬の第 I 相試験において、薬物の生物学的活性の臨床評価における画像診断技術の意義を検討した。腫瘍の代謝能を評価する目的で PET を用い、条件設定を行った後に CDK 阻害薬である flavopiridol の第 I 相試験において応用した。腫瘍血流を評価する目的で DCE-MRI を VEGF の tyrosine kinase の阻害薬である ZD6474 の第 I 相試験において施行した。その結果、代謝能や血流の低下を認める症例があり、これら画像による機能評価が今後の分子標的薬の臨床評価において有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

抗悪性腫瘍薬では薬物動態・薬力学の個人差が効果・副作用の個人差の原因となる。^{1,4)} また分子標的薬剤では副作用と薬理活性が必ずしも相関せず、第 I 相試験において薬理活性を指標として薬物の投与量、スケジュールを設定する必要がある場合もある。分子標的薬の第 I 相試験において positron emission tomography (PET) および dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) により薬物の生物学的活性を評価し、その意義を検討することを目的とする。

B. 研究方法

癌細胞の糖代謝能を FDG-PET で定量的に評価する場合 standardized uptake value (SUV) を用いるが、SUV は食事や血糖値、FDG 投与から撮像までの時間などに影響されるため、PET の条件設定を行った。設定された一定の条件を用いて PET を、CDK 阻害薬である flavopiridol の第 I 相試験^{5,6)} で治療を受けた各種がん患者において施行した。Flavopiridol は 24 時間持続静脈内投与とし週 1 回繰り返した。治療開始前およ

び開始後 1 ヶ月ごとに PET および CT を施行し SUV の変化および腫瘍の大きさを評価し比較した。

VEGF の tyrosine kinase 阻害薬である ZD6474 の第 I 相試験において DCE-MRI により腫瘍血流を評価した。経口製剤である ZD6474 を連日投与し、治療開始前および開始 1 ヶ月後に血流評価を行い比較した。

（倫理面への配慮）

臨床第 I 相試験計画書の承認を倫理委員会で得るとともに、第 I 相試験の性格、危険性などを患者に十分説明したのち、インフォームドコンセントの得られた患者のみを対象とした。

C. 研究結果

まず FDG-PET の撮影条件を設定した。検査前 6 時間は糖分摂取を禁止し FDG 投与から撮影開始までを 60 分とした。SUV の測定は 8 mm 以上の径の腫瘍病巣を 3 個選択して行うこととした。

Flavopiridol の第 I 相試験で治療された 12 例で PET による腫瘍の代謝能を評価した。Flavopiridol による治療開始前と開始後を比較したところ SUV の減少が 9

例、増大が3例にみられた。SUVが増大し代謝能が亢進していた3例では、CTによる評価においても腫瘍の大きさが増大していた。一方SUVが低下し代謝能が減弱していた9例中6例では腫瘍の増大を認めなかった。3例でSUVが低下したにもかかわらずCTで腫瘍の悪化と判定されたが、その理由として癌性リンパ管症および心嚢水の出現が1例ずつあり、CTでも腫瘍が増大していたのは1例のみであった。

DCE-MRIは呼吸性変動がみられる肺病変などは適切に検査ができないため、症例を限定して行った。ZD6474の第I相試験で治療された各種がん患者のうち3例でDCE-MRIにより腫瘍血流を評価し、2例で血流が増大し1例で低下していた。血流が増大していた2例はCTによる病変の大きさの評価でも悪化していたが、血流が低下していた患者では大きさは増大していなかった。

D. 考察

Flavopiridolの第I相試験において、CTで腫瘍が縮小しなくても腫瘍マーカーが低下し長期間腫瘍が増大しなかった患者があり、この患者では治療開始後のPETでSUVが減少していた。分子標的薬の中には必ずしも腫瘍サイズは縮小しなくても増殖抑制が期待されるものもある。このような場合、PETあるいはDCE-MRIなどで薬物の生物活性を評価することは、薬物の臨床評価の一つの方法となりえると期待される。

今後は1時間投与によるflavopiridolの第I相試験やraf kinaseの阻害薬であるBAY43-9006の第I相試験においてもPETを施行し、分子標的薬の臨床評価における意義を明らかにする予定である。

E. 結論

分子標的薬の臨床試験においてPETあるいはDCE-MRIなどで腫瘍の機能解析を行い薬物の生物学的活性を評価することは、効率的な分子標的薬物の臨床開発に貢献する可能性がある。しかし、それぞれの

薬物において観察された生物学的活性の意義は、薬物の臨床的有用性との対比を行うことにより、最終的に評価する必要がある。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saeki M, Ozawa S, Saito Y, Jinno H, Hamaguchi T, Nokihira H, Shimada Y, Kunitoh H, Yamamoto N, Ohe Y, Yamada Y, Shirao K, Muto M, Mera K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Niho S, Kakinuma R, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Sawada J. Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A10. *Drug Metab Pharmacokin* 17: SNP24 (488)-SNP26 (490), 2002.
2. Jinno H, Saeki M, Hanioka N, Tanaka-Kagawa T, Saito Y, Ozawa S, Ando M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Sawada J. Functional characterization of wild-type and variant (T202I and M59I) human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A10. *Drug Metab Dispos* (in press)

2. 学会発表

3. Minami H, Sasaki Y, Tahara M, Fujii H, Saeki T, Igarashi T, Itoh K, Sumiyoshi Y, Segawa Y, Eguchi K, Tanigawara Y, Koiwai K, Taguchi T. Phase I and pharmacological study of weekly docetaxel in comparison with administration every 3 weeks. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:122a, 2002 (abst# 486)
4. Ando M, Saka H, Yamamoto M, Watanabe A, Sakai S, Ando M, Ando Y, Kuzuya T, Minami H, Hasegawa Y, Shimokata K. A phase I and pharmacokinetic study of two sequences of docetaxel and carboplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:88b, 2002 (abst# 2165)

5. Sasaki Y, Sasaki T, Minami H, Kawada K, Fujii H, Igarashi T, Ishizawa K, Ito K, Usubuchi N, Evi H, Saeki T, Shigeoka Y, Hatake K, Aiba K, Ito Y, Takahashi S, Mizunuma N, Irie T, Maeda Y, Kobayashi T, Omuro Y, Okamoto R, Horikoshi N. A phase I pharmacokinetic-pharmacodynamic study of flavopiridol by 24 hours continuous infusion repeating every week. Proc Am Soc Clin Oncol 21:93a, 2002 (abst# 369)
6. 堀越 昇、佐々木 康綱、佐々木 常雄、相羽 恵介、南 博信、河田 健司、藤井 博文、五十嵐 忠彦、石澤 賢一、伊藤 国明、白淵 規子、衣斐 寛倫、佐伯 俊昭、重岡 靖、前田 義治、小林 建彦、岡元 るみ子、小室 泰司、島 清彦、入江 哲也。HMR1275 (Flavopiridol)の第I相試験。第40回日本癌治療学会総会 2002.10.16-18

H. 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

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
Koh, Y., <u>Nishio, K.</u> , <u>Saijo, N.</u>	Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic Agents: topoisomerase inhibitors.	Malcolm R. Alison	Cancer Handbook	Nature Publishing Group	Crinan Street, London, UK.	2002	Chap. 84C: 1313-1322
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	佐藤靖史	血管新生研究の新しい展開	医歯薬出版	東京	2002	72-78

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
Kawamura-Akiyama, Y., Kusaba, H., Kanzawa, F., Tamura, T., <u>Saijo, N.</u> , and <u>Nishio, K.</u>	Non-cross resistance of ZD0473 in acquired cisplatin-resistant lung cancer cell lines.	Lung Cancer	38	43-50	2002
Naruse, I., Fukumoto, H., <u>Saijo, N.</u> , and <u>Nishio, K.</u>	Enhanced anti-tumor effect of trastuzumab in combination with cisplatin.	Jpn. J. Cancer Res.	93	574-581	2002
Fukuoka, K., Arioka, H., Iwamoto, Y., Fukumoto, H., Kurokawa, H., Ishida, T., Tomonari, A., Suzuki, T., Usuda, J., Kanzawa, F., Kimura, H., <u>Saijo, N.</u> , and <u>Nishio, K.</u>	Mechanism of vinorelbine-induced radiosensitization of human small cell lung cancer cells.	Cancer Chemother. Pharmacol.	49	385-390	2002
Takahashi, F., Akutagawa, S., Fukumoto, H., Tsukiyama, S., Ohe, Y., Takahashi, K., Fukuchi, Y., <u>Saijo, N.</u> , and <u>Nishio, K.</u>	Osteopontin induces angiogenesis of murine neuroblastoma cells in mice.	Int. J. Cancer	98	707-712	2002
Natsume, T., Koh, Y., Kobayashi, M., Fukumoto, H., Takahashi, F., Nakamura, T., Ohe, Y., <u>Saijo, N.</u> , and <u>Nishio, K.</u>	Enhanced antitumor activities of TZT-1027 against TNF-a or IL-6 secreting Lewis lung carcinoma in vivo.	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> , and <u>Nishio, K.</u>	Decreased expression of α 2,8 sialyltransferase and increased expression of β 1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase in gastrointestinal cancers.	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> , and <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 in vitro and in vivo.	Int. J. Cancer	98	310-315	2002
Ohira, T., Akutagawa, S., Usuda, J., Nakamura, T., Hirano, T., Tsuboi, M., <u>Nishio, K.</u> , Taguchi, F., Ikeda, N., Nakamura, H., Konaka, C., <u>Saijo, N.</u> , and Kato, H.	Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung cancer tissues determined by cDNA macroarray.	Oncology reports	9	723-728	2002
Hashimoto, K., Kato, K., Imamura, K., Kishimoto, A., Yoshikawa, H., Taketani, Y., and <u>Esumi, H.</u>	5-Amino-4- imidazocarboxamide Riboside (AICAR) Confers Strong Tolerance to Glucose Starvation in a 5'-AMP Activated Protein Kinase Dependent Fashion.	Biochemical and Biophysical Research Communicatio ns	290	263-267	2002
Kimura, H., Ogura, T., Kurashima, Y., Weisz, A., and <u>Esumi, H.</u>	Effects of nitric oxide donors on vascular endothelial growth factor gene induction.	Biochemical and Biophysical Research Communicatio ns	296	976-982	2002
<u>Esumi H.</u> , Izuishi K., Kato K., Hashimoto K., Kurashima Y., Kishimoto A., Ogura T., and Ozawa T.	Hypoxia and Nitric Oxide Treatment Confer Tolerance to Glucose Starvation in a 5'- AMP-activated Protein Kinase- dependent Manner.	J Biol Chem	36	32791- 32798	2002
Kato K., Ogura T., Kishimoto A., Minegishi Y., Nakajima N., Miyazaki M., and <u>Esumi H</u>	Critical roles of AMP-activated protein kinase in constitutive tolerance of cells to nutrient deprivation and tumor formation.	Oncogene	21	6082-6090	2002
Yen, L., Benlimame, N., Nie, ZR., Xiao, D., Wang, T., Moustafa, AE., <u>Esumi, H.</u> , Milanini, J., Hynes, NE., Pages, G., Alaoui- Jamali, MA.	Differential regulation of tumor angiogenesis by distinct ErbB homo- and heterodimers.	Mol Biol Cell	13	4029-44	2002
Ishii, Y., Ogura, T., Tatemichi, M., Fujisawa, H., Otsuka, F., and <u>Esumi, H.</u>	Induction of matrix metalloproteinase gene transcription by nitric oxide and mechanisms of MMP-1 gene induction in human melanoma cell lines.	International Journal of Cancer	103	161-168	2003
Suzuki A., Kusakai G., Kishimoto A., Lu J., Ogura T., Lavin MF., and <u>Esumi H.</u>	Identification of A Novel Protein Kinase Mediating Akt Survival Signaling to ATM.	J Biol Chem	278	48-53	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto, M., Ono, M., Uchiumi, T., Ueno, H., Kohno, K., Sugimachi, K. and <u>Kuwano, M.</u>	Up-regulation of thrombospondin-1 gene by epidermal growth factor and transforming growth factor beta in human cancer cells - transcriptional activation and messenger RNA stabilization.	Biochim. Biophys Acta	1574	24-34	2002
Tada, Y., Wada, M., Migita, T., Nagayama, J., Hinoshita, E., Mochida, Y., Maehara, Y., Tsuneyoshi, M., <u>Kuwano, M.</u> and Naito, S.	Increased expression of multidrug resistance-associated proteins in bladder cancer during clinical course and drug resistance to doxorubicin.	Int. J. Cancer	98	630-635	2002
Hirata, A., Ogawa, S., Kometani, T., Kuwano, T., Naito, S., <u>Kuwano, M.</u> and Ono, M.	ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase.	Cancer Res.	62	2554-2560	2002
Itokawa, T., Nokihara, H., Nishioka, Y., Sone, S., Iwamoto, Y., Yamada, Y., Cherrington, J., McMahon, G., Shibuya, M., <u>Kuwano, M.</u> and Ono, M.	Antiangiogenic effect by SU5416 is partly attributable to inhibition of Flt-1 receptor signaling.	Mol. Cancer Ther.	1	295-302	2002
Tada, Y., Wada, M., Mochida, Y., Taniguchi, S., Taguchi, K., Tsuneyoshi, M., Naito, S. and <u>Kuwano, M.</u>	The association of hypermethylation of multiple genes including DAP-kinase with recurrence in superficial bladder cancers.	Cancer Res.	62	4048-4053	2002
Urata, Y., Yamaguchi, M., Higashiyama, Y., Ihara, Y., Goto, S., <u>Kuwano, M.</u> , Horiuchi, S., Sumikawa, K. and Kondo, T.	Reactive oxygen species accelerate production of vascular endothelial growth factor by advanced glycation end products in RAW264.7 mouse macrophages.	Free Radic. Biol. Med.	32	688-701	2002
Chen, Z. S., Lee, K., Walther, S., Raftogianis, R. B., <u>Kuwano, M.</u> , Zeng, H. and Kruh, G. D.	Analysis of methotrexate and folate transport by multidrug resistance protein 4 (ABCC4): MRP4 is a component of the methotrexate efflux system.	Cancer Res.	62	3144-3150	2002
Uchimiya, H., Furukawa, T., Okamoto, M., Nakajima, Y., Matsushita, S., Ikeda, R., Gotanda, T., Haraguchi, M., Sumizawa, T., Ono, M., <u>Kuwano, M.</u> , Kanzaki, T. and Akiyama, S.	Suppression of thymidine phosphorylase-mediated angiogenesis and tumor growth by 2-deoxy-L-ribose.	Cancer Res.	62	2834-2839	2002
Ashizuka, M., Fukuda, T., Nakamura, T., Shirasuna, K., Iwai, K., Izumi, H., Kohno, K., <u>Kuwano, M.</u> and Uchiumi, T.	Novel translational control through Iron-responsive element by interaction of multifunctional protein YB-1 and IRP2.	Mol. Cell Biol.	22	6375-6383	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
Hashimoto, K., Uchiumi, T., Konno, T., Ebihara, T., Nakamura, T., Wada, M., Sakisaka, S., Maniwa, F., Amachi, T., Ueda, K. and <u>Kuwano M.</u>	Trafficking and functional defects by mutations of the ATP-binding domains in MRP2 in patients with Dubin-Johnson syndrome.	Hepatology	36	1236-1245	2002
Uramoto, H., Izumi, H., Ise, T., Tada, M., Uchiumi, T., <u>Kuwano, M.</u> , Yasumoto, K., Funo, K. and Kohno, K.	p73 interacts with c-Myc to regulate YB-1 expression.	J. Biol. Chem.	277	31694-31702	2002
Hayakawa, H., Uchiumi, T., Fukuda, T., Asizuka, M., Kohno, K., <u>Kuwano, M.</u> , and Sekiguchi, M.	Binding capacity of human YB-1 protein for RNA containing 8-oxoguanine.	Biochemistry	41	12739-12744	2002
Jeong, S., Itokawa, T., Shibuya, M., <u>Kuwano, M.</u> , Ono, M., Higuchi, R and Miyamoto, T.	Costunolide, a sesquiterpene lactone from Saussurea lappa, inhibits the VEGFR KDR/Flk-1 signaling pathway.	Cancer Lett.	187	129-133	2002
Yahata, H., Kobayashi, H., Kamura, T., Amada, S., Hirakawa, T., Kohno, K., <u>Kuwano, M.</u> and Nakano, H.	Increased nuclear localization of transcription factor YB-1 in acquired cisplatin-resistant ovarian cancer.	J. Cancer Res. Clin. Oncol.	128	621-626	2002
Takehi, M., Koyabu, N., Nakamura, T., Uchiumi, T., <u>Kuwano, M.</u> , Ohtani, H., Sawada, Y.	Functional characterization of mouse cation transporter mOCT2 compared with mOCT1.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	23	644-650	2002
Ohishi, Y., Oda, Y., Uchiumi, T., Kobayashi, H., Hirakawa, T., Miyamoto, S., Kinukawa, N., Nakano, H., <u>Kuwano, M.</u> and Tsuneyoshi, M.	ATP-binding cassette superfamily transporter gene expression in human primary ovarian carcinoma.	Clin. Cancer Res.	8	3767-3775	2002
<u>Kuwano, M.</u> , Uchiumi, T., Hayakawa, H., Ono, M., Wada, M., Izumi, H. and Kohno, K.	The basic and clinical implication of ABC transporters, YB-1 and angiogenesis in human malignancies.	Cancer Science	94	9-14	2003
Oda, Y., Ohishi, Y., Saito, T., Hinoshita, E., Uchiumi, T., Kinukawa, N., Iwamoto, Y., Kohno, K., <u>Kuwano, M.</u> , and Tsuneyoshi, M.	Nuclear expression of Y-box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase IIa expression, and with poor prognosis in synovial sarcoma.	J. Pathol.	199	251-258	2003
Kobayashi, K., Hino, M., <u>Fukuoka, M.</u> , Takeuchi, K., Furuse, K., Yoneda, S., Hasegawa, K., Noda, K., Kinoshita, H., Kimura, I., Taguchi, T., Kanamaru, R., Horikoshi, N. and Niitani, H.	Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese.	Int J Clin Oncol	7	177-186	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
Negoro, S., Masuda, N., Takada, Y., Sugiura, T., Kudoh, S., Katakami, N., Ariyoshi, Y., Ohashi, Y., Niitani, H., <u>Fukuoka, M.</u>	Randomized phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer.	Br J Cancer	88	335-341	2002
Yamada M, Kudoh S, Fukuda H, Nakagawa K, Yamamoto N, Nishimura Y, Negoro S, Takeda K, Tanaka M and <u>Fukuoka M.</u>	Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer.	Br J Cancer	87	258-263	2002
Takada, M., <u>Fukuoka, M.</u> , Kawahara, M., Sugiura, T., Yokoyama, A., Yokota, S., Nishiwaki, Y., Watanabe, K., Noda, K., <u>Tamura, T.</u> , Fukuda, H. and <u>Saijo, N.</u>	Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104.	J Clin Oncol	20	3054-3060	2002
Inoue, A., Kunitoh, H., Mori, K., Nukiwa, T., <u>Fukuoka, M.</u> and <u>Saijo N.</u>	Phase I trial of weekly docetaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	38	205-209	2002
Noda, K., Nishiwaki, Y., Kawahara, M., Negoro, S., Sugiura, T., Yokoyama, A., <u>Fukuoka, M.</u> , Mori, K., Watanabe, K., <u>Tamura, T.</u> , Yamamoto, S. and <u>Saijo, N.</u>	Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.	N Engl J Med	346	85-91	2002
Maemondo, M., Narumi, K., Saijo, Y., Usui, K., Tahara, M., Tazawa, R., Hagiwara, K., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T., and Nukiwa, T.	Targeting angiogenesis and HGF function using an adenoviral vector expressing the HGF-antagonist NK4 for cancer therapy	Molecular Therapy	5	177-185	2002
Hirao S, Yamada Y, Koyama F, Fujimoto H, Takahama Y, Ueno M, Kamada K, Mizuno T, Maemondo M, Nukiwa T, <u>Matsumoto K</u> , Nakamura T, Nakajima Y.	Tumor suppression effect using NK4, a molecule acting as an antagonist of HGF, on human gastric carcinomas	Cancer Gene Therapy	9	700-707	2002
Maehara, N., Nagai, E., Mizumoto, K., Sato, N., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T., Narumi, K., Nukiwa, T., and Tanaka, M.	Gene transduction of NK4, HGF antagonist, inhibits in vitro invasion and in vivo growth of human pancreatic cancer	Clin. Exp. Metastasis	19	417-426	2002
Saimura, M., Nagai, E., Mizumoto, K., Maehara, N., Okino, H., Katano, M., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T., Narumi, K., Nukiwa, T., and Tanaka, M.	Intraperitoneal injection of adenovirus-mediated NK4 gene suppresses peritoneal dissemination of pancreatic cancer cell line AsPC-1 in nude mice	Cancer Gene Therapy	9	799-806	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
Saimura, M., Nagai, E., Mizumoto, K., Maehara, N., Minamishima, Y.A., Katano, M., <u>Matsumoto, K.</u> , Nakamura, T., and Tanaka, M.	Tumor Suppression through Angiogenesis Inhibition by SUTT-2 Pancreatic Cancer Cells Genetically Engineered to Secrete NK4	Clin. Cancer Res.	8	3243-3249	2002
Kikuchi T, Maemondo M, Narumi K, Matsumoto K, Nakamura T, and Nukiwa T.	Tumor suppression induced by intratumor administration of adenovirus vector expressing NK4, a 4-kringle antagonist of hepatocyte growth factor, and naïve dendritic cells	Blood	100	3950-3959	2002
松本邦夫	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
松本邦夫、中村敏一	NK4による制癌：癌の凍結・休眠作用と臨床導入への展望	Cancer Frontier	4	39-47	2002
<u>Sugimoto, Y.</u> , Tsukahara, S., Imai, Y., Sugimoto, S., and Tsuruo, T.	Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by estrogen antagonists and agonists.	Mol. Cancer Ther.	2	105-112	2003
Hong, Y., Yu, S.S., Kim, J. M., Lee, K., Na, Y.S., Whitley, C.B., <u>Sugimoto, Y.</u> , and Kim, S.	Construction of a high efficiency retroviral vector for gene therapy of Hunter's syndrome.	J. Gene Med.	5	18-29	2003
Wang, X., Furukawa, T., Nitanda, T., Okamoto, M., <u>Sugimoto, Y.</u> , Akiyama, S., and Baba, M.	Breast cancer resistance protein (BCRP) induces resistance to HIV-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	Mol. Pharmacol.	63	65-72	2003
Kage, K., Tsukahara, S., 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 the inhibition of S-S dependent homodimerization.	Int. J. Cancer	97	626-630	2002
Imai, Y., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., and <u>Sugimoto, Y.</u>	Estrone and 17 β -estradiol reverse breast cancer resistance protein-mediated multidrug resistance.	Jpn. J. Cancer Res.	93	231-235	2002
Imai, Y., Nakane, M., Kage, K., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., Miki, Y., and <u>Sugimoto, Y.</u>	C421A polymorphism in the human breast cancer resistant protein gene is associated with low expression of Q141K protein and low-level drug resistance.	Mol. Cancer Ther.	1	611-616	2002
Horie, K., Tomida, A., <u>Sugimoto, Y.</u> , Yasugi, T., Yoshikawa, H., Taketani, Y., and Tsuruo, T.	SUMO-1 conjugation to intact DNA topoisomerase I amplifies cleavable complex formation induced by camptothecin,	Oncogene,	21	7913-7922	2002
Che, X. F., Nakajima, Y., Sumizawa, T., Ikeda, R., Ren, X. Q., Zheng, C. L., Mukai, M., Furukawa, T., Haraguchi, M., Gao, H., <u>Sugimoto, Y.</u> , and Akiyama, S.	Reversal of P-glycoprotein mediated multidrug resistance by a newly synthesized 1,4-benzothiazipine derivative, JTV-519.	Cancer Lett.	187	111-119	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
Sunaga, N., Kohno, T., Yanagitani, N., Sugimura, H., Kunitoh, H., <u>Tamura, T.</u> , Takei, Y., Tsuchiya, S., Saito, R., Yokota, J.	Contribution of the NQO1 and GSTT1 Polymorphisms to Lung Adenocarcinoma Susceptibility.	Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.	11	730-738	2002
Yanagitani, N., Kohno, T., Sunaga, N., Kunitoh, H., <u>Tamura, T.</u> , Tsuchiya, S., Saito, R., Yokota, J.	Localization of a human lung adenocarcinoma susceptibility locus, possibly syntenic to the mouse Pasl locus, in the vicinity of the D12S1034 locus chromosome 12p11.2-p12.1.	Carcinogenesis.	23(7)	1177-1183	2002

20020156

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