

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	発表雑誌名	巻・号、ページ 出版年
Miwa, M., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Asada, S., Imai, Y., and <u>Sugimoto, Y.</u>	Single amino acid substitutions in the transmembrane domains of breast cancer resistance protein (BCRP) alter cross resistance patterns in transfectants.	Int. J. Cancer	107: 757-763, 2003.
Imai, Y., Asada, S., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., and <u>Sugimoto, Y.</u>	Breast cancer resistance protein exports sulfated estrogens but not free estrogens.	Mol. Pharmacol.	64: 610-618, 2003.
<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.
Chen, Z., Robey, R. W., Belinsky, M. G., Shchaveleva, I., Ren, X., <u>Sugimoto, Y.</u> , Ross, D. D., Bates, S. E., and Kruh, G. D.	Transport of methotrexate, methotrexate polyglutamates, and 17 $\beta$ -estradiol 17- ( $\beta$ -D-glucuronide) by ABCG2 (BCRP/MXR): Effects of acquired mutations at R482 on methotrexate transport.	Cancer Res.	63: 4048-4054, 2003.
Suzuki, M., Suzuki, H., <u>Sugimoto, Y.</u> , and Sugiyama, Y.	ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics.	J. Biol. Chem.	278: 22644- 22649, 2003.
Mukai, M., Che, X., Furukawa, T., Sumizawa, T., Aoki, S., Ren, X., Haraguchi, M., <u>Sugimoto, Y.</u> , Kobayashi, M., Takamatsu, H., and Akiyama, S.	Reversal of the resistance to STI571 in human chronic myelogenous leukemia K562 cells.	Cancer Science	94: 557-563, 2003.
Wang, X., Furukawa, T., Nitanda, T., Okamoto, M., <u>Sugimoto, Y.</u> , Akiyama, S., and Baba, M.	Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) induces cellular resistance to HIV-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	Mol. Pharmacol.	63: 65-72, 2003.
<u>Sugimoto, Y.</u> , 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 <i>in vivo</i> from an <i>MDR1</i> -bicistronic retrovirus vector Ha- MDR-IRES-gp91.	J. Gene Med.	5: 366-376, 2003.
Hong, Y., Yu, S. S., Kim, J. M., Lee, K., Na, Y. S., Whitley, C. B., <u>Sugimoto, Y.</u> , Kim, S.	Construction of a high efficiency retroviral vector for gene therapy of Hunter's syndrome.	J. Gene Med.	5: 18-29, 2003.

厚生労働科学研究費補助金（がん克服新10ヶ年戦略研究事業）  
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：ゲフィチニブ投与を受けた進行・再発非小細胞肺癌 112 例について、急性肺毒性および効果の規定因子を解析した。急性肺障害発症は 6 例 (5.4%)、うち 4 例 (3.6%) が死亡した。肺線維症合併の 12 例中 4 例に肺障害を認め、多変量解析でも危険因子となった。喫煙歴も関連が示唆された。腫瘍縮小効果は 33%に認め、女性 (53%)、腺癌 (38%)、非喫煙 (63%) で高い傾向をみた。多変量解析では非喫煙、胸部放治なしが予測因子となった。

A. 研究目的

上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor; EGF) 受容体のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ (gefitinib) の安全かつ効果的な適正使用指針の構築のため、ゲフィチニブ投与に伴う急性肺障害 (Interstitial Lung Disease; ILD) の危険因子および効果の予測因子をレトロスペクティブに解析する。

B. 研究方法

2002 年 7 月より 2002 年 12 月までの間に、国立がんセンター中央病院肺内科においてゲフィチニブの投与を開始した進行・再発非小細胞肺癌 115 例中、当院において経過観察が可能であった 112 例を研究対象とした。これらの対象について、患者背景、治療経過、毒性、ILD の有無、効果、転帰を調査し、ILD 発症危険因子および効果予測因子の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はレトロスペクティブな調査・解析研究である。対象患者の臨床情報収集・解析においては、個人を特定可能とする情報を削除して、実施した。

C. 研究結果

対象とした 112 例の背景は、男性 77 女性 35、年齢中央値 63 才 (29—83 才)、PS0-1/2-3 92/20、腺がん 93 扁平上皮がん 12 その他 7、喫煙歴 (pack x year ; PY) 0/1-49/≥50 が 34/39/39、肺線維症合併ありが 12 例、であった。治療開始からの経過観察期間は、0.1—9.5 か月 (中央値 1.9 か月) である。ILD の発症は、6 例 (5.4%) に認め、うち 4 例 (3.6%) が ILD により死亡した。ILD による死亡 4 例の背景は、それぞれ 66 才男性・69 才男性・52 才女性・71 才男性、全例腺がんで喫煙歴あり (PY : 44・28・48・51)、

男性 3 例が肺線維症合併あり、ゲフィチニブ内服日数 10・32・42・47 日、治療開始からの生存日数 22・67・42・123 日であった。ILD 発症後生存中の 2 例は、64 才男性と 72 才男性でともに喫煙歴あり、1 例に肺線維症合併あり、ゲフィチニブ内服期間が 18 日と 39 日である。背景因子について多変量解析を実施した結果、肺線維症の合併ありが有意な ILD 危険因子となり (オッズ比 177 95%信頼区間 4.53-6927 p=0.006)、喫煙歴ありも危険因子となることが示唆された (10PY 毎に解析、オッズ比 1.50 95%信頼区間 0.98-2.29 p=0.062)。一方腫瘍縮小効果では、評価可能 98 例について CR 2、PR 30、NC 29、PD 33、NE 4 で、奏効率は 33%、病勢コントロール率は 62%であった。因子別奏効率では、女性 53% (17/32) 男性 23% (15/66)、腺がん 38% (31/81) 腺がん以外 6% (1/17)、非喫煙歴なし 63% (20/32) 喫煙歴あり 18% (12/66)、肺線維症合併なし 36% (32/89) 合併あり 0% (0/9)、胸部放治療なし 39% (29/74) あり 13% (3/24) が有意となった。多変量解析においては、喫煙歴なし (オッズ比 3.92 95%信頼区間 1.03-14.9 p=0.045) と胸部放治なし (オッズ比 6.76 95%信頼区間 1.30-35.7 p=0.023) が有意な効果予測因子となった。

D. 考察

EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブは、非小細胞肺癌の一部の症例に対して画期的な効果を発揮し、注目を集めた。しかし、重篤な急性肺障害 (間質性肺炎) は、大きな社会的問題とまでなった。このような薬剤は、効果が期待され、致死性毒性のリスクの低い患者群に対してのみ用いるべきと思われる。我々は、この目的で本研究を計画した。最近効果予測因子として報告されている女性・腺がん

の因子は、我々の対象では有意な因子とはならなかった。これらの因子が、本研究が比較的少数例を対象としていること、喫煙歴と密接に相関していたこと、がその一因と考えられる。

#### E. 結論

ゲフィチニブ投与を受けた進行・再発非小細胞肺癌 112 例について、急性肺障害の発症率は 5.4% (6/112)、死亡率は 3.6% (4/112) であった。肺線維症合併ありが多変量解析で ILD 危険因子となった。喫煙歴ありも関連が示唆された。腫瘍縮小効果は 33%に認め、多変量解析では非喫煙、胸部放射なしが効果予測因子となった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Koizumi, F., Kanzawa, F., Ueda, Y., Koh, Y., Tsukiyama, S., Taguchi, F., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells. *Int. J. Cancer*, Jan 20;108(3):464-72, 2004.
2. Watanabe, H., Yamamoto, N., Tamura, T., Shimoyama, T., Hotta, K., Inoue, A., Sawada, M., Akiyama, Y., Kusaba, H., Nokihara, H., Sekine, I., Kunitoh, H., Ohe, Y., Kodama, T., Saijo, N. Study of Paclitaxel and Dose Escalation of Cisplatin in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, Dec;33(12):626-30, 2003.
3. Sekine, I., Nishiwaki, Y., Kakinuma, R., Kubota, K., Hojo, F., Matsumoto, T., Ohmatsu, H., Goto, K., Kodama, T., Eguchi, K., Shinkai, T., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yoshimura, K., and Saijo, N. Phase I/II trial of weekly Cisplatin, Etoposide, and Irinotecan chemotherapy for metastatic lung cancer. *JCOG9507*. *Br. J. Cancer*, 88: 808-813, 2003.
4. 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 Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 12: 366-371, 2003.

5. Nakagawa, K., Tamura, T., Negoro, S., Kudoh, S., Yamamoto, N., Yamamoto, N., Takeda, K., Swaisland, H., Nakatani, I., Hirose, M., Dong, R-P., and Fukuoka, M. Phase I pharmacokinetic of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann. Oncol.*, 14: 922-930, 2003.
6. Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., Tamura, T., Nakagawa, K., Douillard, J-Y, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong R-P, and Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 21(12): 2237-2246, 2003.
7. Yamamoto, N., Tamura, T., Kamiya, Y., Ono, H., Kondoh, H., Shirao, K., Matsumura, Y., Tanigawara, Y., and Shimada, Y. Phase I and pharmacokinetic study of KRN5500, a spicamycin derivative, for patients with advanced solid tumors. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 33(6): 302-308, 2003.
8. Ohe, Y., Ishizaka, N., Tamura, T., Sekine, I., Nishiwaki, Y., and Saijo, N. for the Japan Clinical Oncology Group. Lung-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: A retrospective analysis of the data from the Japan Clinical Oncology Group trials (JCOG0003A). *Cancer Sci.*, 94: 729-734, 2003.
9. Saijo, N., Nishio, K., Tamura, T. Translational and clinical studies of target-based cancer therapy. *Int J. Clin. Oncol.*, 8: 187-192, 2003.
10. Hotta, K., Sekine, I., Suzuki, K., Kondo, H., Asamura, H., Sumi, M., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N., Tsuchiya, R. Distant failure

after treatment of postoperative locoregional recurrence of non-small cell lung cancer. *Thorac. Cardio. Surg.*, 51: 283-287, 2003

11. Watanabe, H., Yamamoto, S., Kunitoh, H., Sekine, I., Yamamoto, N., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Sugimura, K., Saijo, N. Tumor response to chemotherapy: The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci.*, 94: 1015-1020, 2003.
12. Nakamura, Y., Kunitoh, H., Kubota, K., Sekine, I., Yamamoto, N., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Retrospective Analysis of Safety and Efficacy of Low-Dose Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, Oct:26(5):459-464, 2003.
13. Saijo, N., Tamura, T., Nishio, K. Strategy for the development of novel anticancer drugs. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Jul:52 Suppl 1:S97-101, 2003.

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業「新しいがん薬物療法の研究」班）  
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。HER1 および HER2 受容体チロシンキナーゼの阻害薬である GW572016 の第 I 相試験において、腫瘍の代謝能を評価する PET を用いて薬物の生物学的活性を臨床評価し、従来の腫瘍縮小効果と比較検討した。その結果、代謝能の低下を認めた症例では治療による臨床的有益性が観察され、PET による機能評価が本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<sup>1-13)</sup>。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<sup>14)</sup>。分子標的薬の第 I 相試験において positron emission tomography (PET) により薬物の生物学的活性を評価し、分子標的薬の臨床評価における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ため standardized uptake value (SUV) を用いた。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、その条件設定を行い一定の条件で PET を施行した。HER1 および HER2 受容体チロシンキナーゼの阻害薬である GW572016 の第 I 相試験で治療を受けた各種がん患者において、PET を施行し SUV を測定した。GW572016 は連日経口投与し、治療開始前、開始 1, 2, 3 ヶ月後に PET および CT を施行し、以後 2 ヶ月ごとに繰り返した。PET で SUV の

変化を、CT で腫瘍の大きさの変化を評価し比較した。

（倫理面への配慮）

GW572016 の第 I 相試験、および分子標的治療薬の PET による評価の臨床研究の試験計画書をそれぞれ受託研究審査委員会、倫理審査委員会で審査の上承認を得た。さらに、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

設定された FDG-PET の撮影条件にしたがって PET 検査を行った。すなわち検査前 6 時間の糖分摂取を禁止し、FDG 投与から撮影開始までの時間を厳密に 60 分とした。SUV の測定は 8 mm 以上の径の腫瘍病巣を 3 個選択して行った。1200 から 1800 mg/day の GW572016 で治療された 8 例において現在までに 27 回の PET 検査を施行したが、FDG 投与から撮影開始までの時間は、59 分であった 1 回を除いてすべて 60 分に厳密にコントロールできた。また、同一患者内における血糖値および体重の変動もそれぞれ  $-1$  ( $-14 \sim 21$ ) mg/dL、 $-1$  ( $-4 \sim 1$ ) kg と PET の評価に影響を与

えるものではなかった。

8例中2例でSUVがそれぞれ治療前値と比べて60%、42%の著明な低下を認めた。このうち1例はCTでも50%以上の腫瘍の縮小(PR)が得られ、もう1例は腫瘍の大きさが変化しないNCの状態が6ヶ月以上持続し、ともにclinical benefitが得られた。PR例ではCTで病変が増大する前にSUVが上昇しており、PETは腫瘍の生物学的活性の変化を早期に検出していた。SUVが軽度(8-42%)低下した4例ではCTによる計測では腫瘍径に変化は認めず、SUVが増大していた2例ではCTによる評価でも腫瘍径が増大していた。

#### D. 考察

GW572016の第I相試験において、PRおよび6ヶ月以上のNCといった、いわゆるclinical benefitが得られた2例ではSUVが大きく低下し、また最良効果がNCであった他の4例ではSUVが軽度低下、最良効果がPDであった2例ではSUVが上昇しており、SUVは臨床効果を反映していると考えられた。しかも、PR例ではCTで病変の増大を認める前にPETでSUVが上昇し、腫瘍の活性を早期にPETで検出できたと考えられた。

昨年度の本研究においても、Flavopiridolの第I相試験で治療された患者の中で、CTによる評価で腫瘍が縮小しなくてもPETでSUVが低下し、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った。これらの結果は、分子標的薬の生物学的活性をPETで評価できる可能性を示しているものと考えられた。

#### E. 結論

分子標的薬の臨床試験においてPET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、第II相試験あるいは第III相試験など均一な臨床条件のもとで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. 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* 31: 528-532, 2003
2. Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Ozawa S, Sawada J. Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A9. *Drug Metab Pharmacokin* 18: SNP6 (146)-SNP9 (149), 2003
3. Jinno H, Saeki M, Saito Y, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N, Sai K, Kaniwa N, Ando M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Ozawa S, Sawada J. Functional characterization of human UDP-glucuronosyltransferase 1A9 variant, D256N, found in Japanese cancer patients. *J Pharmacol Exp Ther* 306: 688-693, 2003
4. Itoda M, Saito Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Suzuki H, Sugiyama Y, Ozawa Y, Sawada J. Eight novel single nucleotide polymorphisms in *ABCG2/BCRP* in Japanese cancer patients administered irinotecan. *Drug Metab Pharmacokin* 18: SNP14 (212)-SNP19 (217), 2003
5. Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Haplotype analysis of *ABCB1/MDR1* blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics* 13: 741-757, 2003
6. Kim SR, Nakamura T, Saito Y, Sai K, Nakajima T, Saito H, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Ozawa S, Sawada J. Twelve novel single nucleotide polymorphisms in the *CES2* gene encoding human carboxylesterase 2 (hCE-2). *Drug Metab Pharmacokin* 18: SNP29 (327)-SNP34 (332), 2003
7. Ebi H, Nakata M, Tahara M, Igarashi T, Kawada K, Ito K, Ueda R, Minami H, Extragonadal germ cell tumors in Japan. *Cancer Science* 94: 1107-1111, 2003
8. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, Shiseki K, Saeki M, Nakamura T, Kurose K, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Katoh M,

- Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Haplotypes of *CYP3A4* and their close linkage with *CYP3A5* haplotypes in a Japanese population. Hum Mutation 23:100, 2004 (Mutation in Brief #681, 2004 Online)
9. Ikeda S, Kurose K, Ozawa S, Sai K, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J. Twenty-six novel single nucleotide polymorphisms and their frequencies of the *NR1I3* (CAR) gene in a Japanese population. Drug Metab Pharmacokin (in press)
10. Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Jinno H, Hasegawa R, Kaniwa N, Sawada J, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kitamura Y, Kamatani N, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N. *UGT1A1* haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese cancer patients. Clin Pharmacol Ther (in press)
11. 学会発表
11. Kawada K, Sasaki Y, Tahara M, Itoh K, Ebi M, Usubuchi N, Nakata M, Mukai H, Igarashi T, Minami H. Phase I and pharmacokinetic study of weekly docetaxel plus irinotecan in patients with advanced solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 22:151, 2003 (abst# 603)
12. Ebi H, Tahara M, Nakata M, Kawada K, Usubuchi N, Mukai H, Igarashi T, Itoh K, Minami H. Quality in reporting results of phase I clinical trials of cytotoxic anticancer agents. Proc Am Soc Clin Oncol 22:151, 2003 (abst# 604)
13. Tobinai K, Watanabe T, Hotta T, Ogawa Y, Sasaki Y, Minami H, Morishima Y, Ogura M, Seriu T for the Fludarabine/NHL Study Group. Phase I study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol 22:599, 2003 (abst# 2411)
14. Minami H, Ebi H, Tahara M, Sasaki Y, Yamamoto N, Yamada Y, Tamura T, Saijo N. A phase I study of an oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor ZD6474, in Japanese patients with solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 22:194, 2003 (abst# 778)
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
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
<u>Matsumura, Y.</u>	An interim analysis of phase I clinical trial of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG-immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer.	Maeda H. et al.	Polymeric Drugs in Clinical Stage	Kluwer Academic /Plenum Publishers	New York	2003	179-193

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
<u>Saijo, N., Nishio, K., Tamura, T.</u>	Translational and clinical studies of target-based cancer therapy.	Int J. Clin. Oncol.	8	187-192	2003
<u>Saijo, N., Tamura, T., Nishio, K.</u>	Strategy for the development of novel anticancer drugs.	Cancer Chemother. Pharmacol.	Jul;52 Suppl 1	S97-101	2003
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
Kato, S., <u>Esumi, H.</u> , Hirano, A., Kato, M., Asayama, K. and Ohama, E.	Immunohistochemical expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human brain tumors: relationships of iNOS to superoxide dismutase (SOD) proteins (SOD1 and SOD2), Ki-67 antigen (MIB-1) and p53 protein.	Acta Neuropathol.	105	333-340	2003
Kimura, H., <u>Esumi, H.</u>	Reciprocal regulation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in angiogenesis	Acta Biochimica Polonica	50	49-59	2003
Xiong, HQ., Abbruzzese, JL., <u>Esumi, H.</u> , Kosuge, T., Kakizoe, T. and Sugimura, T.	Report of the 16 <sup>th</sup> International Symposium of the Foundation for Promotion of Cancer Research: Recent Advances in Pancreatic Cancer.	Jpn J Clin Oncol.	33	246-253	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
Suzuki, A., Kusakai, G., Kishimoto, A., Lu, J., Ogura, T. and <u>Esumi, H</u>	ARK5 suppresses the cell death induced by nutrient starvation and death receptors via inhibition of caspase 8 activation, but not by chemotherapeutic agents or UV irradiation.	Oncogene	22	6177-6182	2003
Tatemichi, M., Ogura, T., Sakurazawa, N., Nagata, H., Sugita, M. and <u>Esumi, H.</u>	Inducible nitric oxide synthase activity induced by sodium chloride solution prolongs luminal pH elevation in rat and mouse stomachs.	J Gastroenterol Hepatol.	18	1039-1046	2003
Suzuki, A., Kusakai, G., Kishimoto, A., Minegichi, Y., Ogura, T. and <u>Esumi, H</u>	Induction of cell-cell detachment during glucose starvation through F-actin conversion by SNARK, the fourth member of the AMP-activated protein kinase catalytic subunit family.	Biochem Biophys Res Commun.	311	156-161	2003
Nishiyama, N., Okazaki, S., Cabral, H., Miyamoto, M., Kato, Y., Sugiyama, Y., <u>Nishio, K.</u> , <u>Matsumura, Y.</u> , Kataoka, K.	Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice.	Cancer Res.	63	8977-8983	2003
Suzuki, T., Agui, M., Togawa, T., Naganuma, A., <u>Nishio, K.</u> , Tanabe, S.	MRP5b/SMRP mRNA is highly expressed in metallothionein- deficient mouse liver.	J. Health Sci.	49	524-526	2003
Hirama, M., Takahashi, F., Takahashi, K., Akutagawa, S., Shimizu, K., Soma, S., Shimanuki, Y., <u>Nishio, K.</u> , Fukuchi, Y.	Osteopontin overproduced by tumor cells acts as a potent angiogenic factor contributing to tumor growth.	Cancer Lett.	198	107-117	2003
Taniguchi, S., Mochida, Y., Uchiumi, T., Tahira, T., Hayashi, K., Takagi, K., Shimada, M., Maehara, Y., Kuwano, H., Kono, S., Nakao, H., <u>Kuwano, M.</u> and Wada, M.	Genetic polymorphism at the 5' regulatory region of multidrug resistance 1 (MDR1) and its association with interindividual variation of expression level in the colon.	Molec. Cancer Therapeutics	2	1351-1359	2003
Mochida, Y., Taguchi, K. I., Taniguchi, S., Tsuneyoshi, M., Kuwano, H., Tsuzuki, T., <u>Kuwano, M.</u> and Wada, M.	The role of P-glycoprotein in intestinal tumorigenesis: disruption of mdrla suppresses polyp formation in Apc <sup>Min/+</sup> mice.	Carcinogenesis	24	1219-1224	2003
Kohno, K., Izumi, H., Uchiumi, T., Ashizuka, M. and <u>Kuwano, M.</u>	The pleiotropic functions of the Y-box-binding protein, YB-1.	Bio Essays	25	691-698	2003
Saji, H., Toi, M., Saji, S., Koike, M., Kohno, K. and <u>Kuwano, M.</u>	Nuclear expression of YB-1 protein correlates with P-glycoprotein expression in human breast carcinoma.	Cancer Lett.	190	191-197	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
Konno, T., Ebihara, T., Hisaeda, K., Uchiyama, T., Nakamura, T., Shirakusa, T., <u>Kuwano, M.</u> and Wada, M.	Identification of domains participating in the substrate specificity and subcellular localization of the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2.	J. Biol. Chem.	278	22908-22917	2003
Masuda, K., Ono, M., Okamoto, M., Morikawa, W., Otsubo, M., Migita, T., Tsuneyoshi, M., Okuda, H., Shuin, T., Naito, S. and <u>Kuwano, M.</u>	Downregulation of CAP43 gene by von Hippel-Lindau tumor suppressor protein in human renal cancer cells.	Int. J. Cancer	105	803-810	2003
Nakao, S., <u>Kuwano, T.</u> , Ishibashi, T., <u>Kuwano, M.</u> and Ono, M.	Synergistic effect of TNF- $\alpha$ in soluble VCAM-1-induced angiogenesis through $\alpha_4$ integrins.	J. Immunol.	170	5704-5711	2003
<u>Kuwano, M.</u> , Uchiyama, T., Hayakawa, H., Ono, M., Wada, M., Izumi, H. and Kohno, K.	The basic and clinical implications of ABC transporters, Y-box-binding protein-1 (YB-1) and angiogenesis-related factors in human malignancies.	Cancer Science	94	9-14	2003
和田守正、桑野信彦	膀胱癌の DNA メチル化異常と臨床応用	現代医療	35(5)	155-166	2003
<u>Fukuoka, M.</u> , Yano, S., Giaccone, G., <u>Tamura, T.</u> , Nakagawa, K., Douillard, J.-Y., Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong R-P, and Baselga J.	Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer.	J. Clin. Oncol.	21(12)	2237-2246	2003
Nishiyama, N., Koizumi, F., Okazaki, S., <u>Matsumura, Y.</u> , <u>Nishio, K.</u> , Kataoka, K.	Differential gene expression profile between PC-14 cells treated with free cisplatin and cisplatin-incorporated polymeric micelles.	Bioconjug. Chem.	14	449-457	2003
<u>Matsumura, Y.</u> , et al.	Phase I and Pharmacokinetic Study of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG-immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer.	Annals Oncol.	15	517-525	2004
J. Wen, <u>K. Matsumoto</u> , N. Taniura and T. Nakamura	Hydrocortisone potentiates hepatocyte growth factor expression in vascular endothelial cells.	Biomed. Res.	25(1)	17-25	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto, K and Nakamura, T.	NK4 (HGF-antagonist and angiogenesis inhibitor) in cancer biology and therapeutics.	Cancer Sci.	94	321-327	2003
T. A.Martin, C. Parr, G. Watkins, J. Lane, K. Matsumoto, T. Nakamura, R. E. Mansel and W. G. Jiang	Growth and angiogenesis of human breast cancer in a nude mouse tumor model is reduced by NK4, the HGF/SF antagonist.	Carcinogenesis	24	1317-1323	2003
G. Davies, M.D.Mason, T.A.Martin, L. Parr, G.Watkins, J. Lane, K. Matsumoto, T. Nakamura and W.G.Jiang	The HGF/SF antagonist NK4 reverses fibroblast-and HGF-induced prostate tumor growth and angiogenesis <i>in vivo</i> .	Intern. J. Cancer	106	348-354	2003
S. Yoshida, Y. Yamaguchi, S. Itami, K. Yoshikawa, Y. Tanabe, K. Matsumoto and T. Nakamura	Neutralization of hepatocyte growth factor leads to retarded cutaneous wound healing associated with decreased neovascularization and granulation tissue formation.	J. Invest. Dermatol.	120	335-343	2003
T. Manabe, K. Mizumoto, E. Nagai, K. Matsumoto, T. Nakamura, T. Nukiwa, M. Tanaka, and T. Matsuda	Cell-based protein delivery system for pancreatic cancer therapy: NK4 gene-transduced oral mucosal epithelial cell sheet.	Clin. Cancer Res.	9	3158-3166	2003
K. Bessho, S. Mizuno, K. Matsumoto, and T. Nakamura	Counteractive effects of HGF on PDGF-induced mesangial cell proliferation in a rat model of glomerulonephritis.	Am. J. Physiol.	284	F1171-1180	2003
K. Kitajima, K. Matsumoto, M. Tahara, H. Takahashi, T. Nakamura and T. Nakamura	A newly identified AMSH-family protein is specifically expressed in haploid stages of testicular germ cells.	Biochem Biophys. Res. Commun.	309	135-142	2003
M. Nakabayashi, R. Morishita, H. Nakagami, K. Kuba, K. Matsumoto, T. Nakamura, Y. Tano, and Y. Kaneda	HGF/NK4 inhibited VEGF-induced angiogenesis in invitro cultured endothelial cells and in vivo rabbit model.	Diabetologia	46	115-123	2003
Y. Matsuno, H. Iwata, Y. Umeda, H. Takagi, Y. Mori, A. Kosugi, K. Matsumoto, T. Nakamura, H. Hirose	Hepatocyte growth factor gene transfer into liver via the portal vein using electroporation attenuates the rat liver cirrhosis	Gene Therapy	10	1559-1566	2003
K. Nishimura, K. Matsumiya, H. Miura, A. Tsujimura, N. Nonomura, K. Matsumoto, T. Nakamura and A. Okuyama	Effects of hepatocyte growth factor on urokinase-type plasminogen activator (uPA) and uPA receptor in Du145 prostate cancer cells.	Intern. J. Androl.	26	175-179	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
Miwa, M., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Asada, S., Imai, Y., and <u>Sugimoto, Y.</u>	Single amino acid substitutions in the transmembrane domains of breast cancer resistance protein (BCRP) alter cross resistance patterns in transfectants.	Int. J. Cancer	107	757-763	2003
Imai, Y., Asada, S., Tsukahara, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., and <u>Sugimoto, Y.</u>	Breast cancer resistance protein exports sulfated estrogens but not free estrogens.	Mol. Pharmacol.	64	610-618	2003
<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
Chen, Z., Robey, R. W., Belinsky, M. G., Shchaveleva, I., Ren, X., <u>Sugimoto, Y.</u> , Ross, D. D., Bates, S. E., and Kruh, G. D.	Transport of methotrexate, methotrexate polyglutamates, and 17 $\beta$ -estradiol 17-( $\beta$ -D-glucuronide) by ABCG2 (BCRP/MXR): Effects of acquired mutations at R482 on methotrexate transport.	Cancer Res.	63	4048-4054	2003
Suzuki, M., Suzuki, H., <u>Sugimoto, Y.</u> , and Sugiyama, Y.	ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics.	J. Biol. Chem.	278	22644-22649	2003
Mukai, M., Che, X., Furukawa, T., Sumizawa, T., Aoki, S., Ren, X., Haraguchi, M., <u>Sugimoto, Y.</u> , Kobayashi, M., Takamatsu, H., and Akiyama, S.	Reversal of the resistance to STI571 in human chronic myelogenous leukemia K562 cells.	Cancer Science	94	557-563	2003
Wang, X., Furukawa, T., Nitanda, T., Okamoto, M., <u>Sugimoto, Y.</u> , Akiyama, S., and Baba, M.	Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) induces cellular resistance to HIV-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	Mol. Pharmacol.	63	65-72	2003
<u>Sugimoto, Y.</u> , 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 <i>in vivo</i> from an MDR1-bicistronic retrovirus vector Ha-MDR-IRES-gp91.	J. Gene Med.	5	366-376	2003
Hong, Y., Yu, S. S., Kim, J. M., Lee, K., Na, Y. S., Whitley, C. B., <u>Sugimoto, Y.</u> , Kim, S.	Construction of a high efficiency retroviral vector for gene therapy of Hunter's syndrome.	J. Gene Med.	5	18-29	2003
Koizumi, F., Kanzawa, F., Ueda, Y., Koh, Y., Tsukiyama, S., Taguchi, F., <u>Tamura, T.</u> , <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells.	Int. J. Cancer	Jan 20; 108(3)	464-72	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe, H., Yamamoto, N., <u>Tamura, T.</u> , Shimoyama, T., Hotta, K., Inoue, A., Sawada, M., Akiyama, Y., Kusaba, H., Nokihara, H., Sekine, I., Kunitoh, H., Ohe, Y., Kodama, T., <u>Saijo, N.</u>	Study of Paclitaxel and Dose Escalation of Cisplatin in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	33(12)	626-30	2003
Sekine, I., Nishiwaki, Y., Kakinuma, R., Kubota, K., Hojo, F., Matsumoto, T., Ohmatsu, H., Goto, K., Kodama, T., Eguchi, K., Shinkai, T., <u>Tamura, T.</u> , Ohe, Y., Kunitoh, H., Yoshimura, K., and <u>Saijo, N.</u>	Phase I/II trial of weekly Cisplatin, Etoposide, and Irinotecan chemotherapy for metastatic lung cancer. JCOG9507.	Br. J. Cancer	88	808-813	2003
Yanagitani, N., Kohno, T., Kim, J-G., Kunitoh, H., <u>Tamura, T.</u> , 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 Epidemiol.	Biomarkers. Prev.	12	336-371	2003
Nakagawa, K., <u>Tamura, T.</u> , Negoro, S., Kudoh, S., Yamamoto, N., Yamamoto, N., Takeda, K., Swaisland, H., Nakatani, I., Hirose, M., Dong, R-P., and <u>Fukuoka, M.</u>	Phase I pharmacokinetic of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ( 'Iressa' , ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors.	Ann. Oncol.	14	922-930	2003
Yamamoto, N., <u>Tamura, T.</u> , Kamiya, Y., Ono, H., Kondoh, H., Shirao, K., <u>Matsumura, Y.</u> , Tanigawara, Y., and Shimada, Y.	Phase I and pharmacokinetic study of KRN5500, a spicamycin derivative, for patients with advanced solid tumors.	Jpn. J. Clin. Oncol.	33(6)	302-308	2003
Ohe, Y., Ishizaka, N., <u>Tamura, T.</u> , Sekine, I., Nishiwaki, Y., and <u>Saijo, N.</u> , for the Japan Clinical Oncology Group.	Long-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: A retrospective analysis of the data from the Japan Clinical Oncology Group trials (JCOG0003A).	Cancer Sci.	94	729-734	2003
Hotta, K., Sekine, I., Suzuki, K., Kondo, H., Asamura, H., Sumi, M., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Kodama, T., <u>Saijo, N.</u> , Tsuchiya, R.	Distant failure after treatment of postoperative locoregional recurrence of non-small cell lung cancer.	Thorac. Cardio v. Surg.	51	283-287	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
Watanabe, H., Yamamoto, S., Kunitoh, H., Sekine, I., Yamamoto, N., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Kodama, T., Sugimura, K., <u>Saijo, N.</u>	Tumor response to chemotherapy: The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients.	Cancer Sci.	94	1015-1020	2003
Nakamura, Y., Kunitoh, H., Kubota, K., Sekine, I., Yamamoto, N., <u>Tamura, T.</u> , Kodama, T., <u>Saijo, N.</u>	Retrospective Analysis of Safety and Efficacy of Low-Dose Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy.	Am. J. Clin. Oncol.	Oct; 26(5)	459-464	2003

20030144

以降は雑誌/図書等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。