

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。BAY43-9006 の第 I 相試験で治療された患者のうち、本年度までに PET による SUV が解析可能であったのは 200 から 1200 mg/day で治療された 20 例（非小細胞肺癌 6 例、大腸癌 6 例、腎癌 2 例、その他 6 例）であった。

本年度に解析対象とした 20 例中 1 例で PR を認め、さらに 4 ヶ月以上 SD が持続した症例が 6 例みられた。この 7 例のうち 6 例で SUV が治療前値と比べて 25%以上低下していた。残りの 1 例でも 23% の SUV の低下を認めた。一方、4 例で CT での効果判定が PD であったが、これら 4 例全例でも SUV は低下傾向を示し、うち 2 例では 25%以上 SUV が低下していた。

治療開始 1 ヶ月後の PET で SUV が 25%以上の減少を示さなかった症例は 9 例あったが、このうち 8 例が 2 ヶ月目までに病状の悪化などで BAY43-9006 による治療を中止していた。一方、1 ヶ月の段階で SUV が 25%以上減少した 11 例では 5 例のみが 2 ヶ月以内に治療を中止していただけであった。

PR を示した非小細胞肺癌の症例では、当初は SUV は増大も低下も示さなかったが、BAY43-9006 による治療開始後 8 ヶ月を超えた時点で SUV は減少し、同じ時期より CT でも腫瘍の縮小が観察されていた。

D. 考察

BAY43-9006 の第 I 相試験において、PET による病巣の代謝能の評価と CT によるサイズの測定を行ったが、4 ヶ月以上の NC や PR といった、いわゆる clinical benefit が期待できる 9 例では SUV が低下

し、8 例で 25%以上の低下を示していた。分子標的薬物は長期間の NC が薬効として期待されているが、SUV はそれを早期に検出できる可能性が示唆される。これは昨年度までに施行した GW572016 の第 I 相試験での SUV 解析と同様の結果であった。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. 研究発表

1. 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)
2. 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* 75: 501-515, 2004
3. Minami H, Ohe Y, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Nishiwaki Y, Nokihara H, Sekine I, Saijo N, Hanada K, Ogata H. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients, why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 22:2901-2908, 2004
 4. Fukushima-Uesaka H, Sai K, Maekawa K, Koyano S, Kaniwa N, Ozawa S, Kawamoto M, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J. Genetic variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 19: SNP24 (320)-SNP32 (326), 2004
 5. Minami H. A point, a line, or an area, which is the most important in the pharmacological analysis of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 405-406, 2005
 6. Kawada K, Minami H, Okabe K, Watanabe T, Inoue K, Sawamura M, Yagi Y, Sasaki T, Takashima S. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with Hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 35: 28-33, 2005
 7. Koyano S, Saito Y, Kurose K, Ozawa S, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Shirao K, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J. Novel genetic polymorphisms in the *NR3C1* (glucocorticoid receptor) gene in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 20: SNP1 (79)-SNP6 (84), 2005
 8. Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Kaniwa N, Ozawa S, Komamura K, Kotake T, Morishima H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Sawada J. Genetic polymorphisms of *UGT1A6* in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 20: SNP7 (85)-SNP12 (90), 2005
 9. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi T, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* (in press)
 10. Ando M, Saka H, Ando Y, Minami H, Kuzuya T, Yamamoto M, Watanabe A, Sakai S, Shimokata K, Hasegawa Y. Sequence effect of docetaxel and carboplatin on toxicity, tumor response and pharmacokinetics in non-small cell lung cancer patients, a phase I study of two sequences. *Cancer Chemother Pharmacol* (in press)
 11. Ebi H, Shigeoka Y, Saeki T, Kawada K, Igarashi T, Usubuchi N, Ueda R, Sasaki Y, Minami H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoropyrimidine derivatives, capecitabine and 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR). *Cancer Chemother Pharmacol* (in press)
 12. Nozawa T, Minami H, Tsuji A, Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its metabolite SN-38, in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos* (in press)
 13. Hichiya H, Tanaka-Kagawa T, Soyama A, Jinno H, Koyano S, Katori N, Matsushima E, Uchiyama S, Tokunaga H, Kimura H, Minami N, Katoh M, Sugai K, Goto Y, Tamura T, Yamamoto N, Ohe Y, Kunitoh H, Nokihara H, Yoshida T, Minami H, Saijo N, Ozawa S, Saito Y, Sawada J. Functional characterization of five novel CYP2C8 variants,

G171S, R186X, R186G, K247R and K383N, found
in a Japanese population. Drug Metab Dispos (in
press)

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

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
三島麻衣、丸山祐一郎、桑野隆史、桑野信彦	消化器がんの分子標的治療	市倉 隆	消化器がん化学療法 2004	日本がん医療センター	東京都	2004	59-72
Oda, S., <u>Maehara, Y.</u>	Microsatellite instability in human cancers: Its virtual and real images.	Valerio Parisi Valeria De Fonzo Filippo Aluffi-Pentini	Dynamical Genetics	Research Signpost	India	2004	167-184
Oda, S., <u>Maehara, Y.</u>	Microsatellite instability in cancer: Assessment by high resolution fluorescent microsatellite analysis.	M. A. Hayat	Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas	Elsevier	USA	2005	55-63

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
Ohe, Y., Niho, S., Kakinuma, R., Kubota, K., Ohmatsu, H., Goto, K., Nokihara, H., Kunitoh, H., <u>Saijo, N.</u> , Aono, H., Watanabe, K., Tango, M., Yokoyama, A., Nishiwaki, Y.	A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients.	Ann. Oncol.	15(1)	45-50	2004
Park, J.K., Lee, S.H., Kang, J.H., <u>Nishio, K.</u> , <u>Saijo, N.</u> , Kuh, H.J.	Synergistic interaction between gefitinib (Iressa, ZD1839) and paclitaxel against human gastric carcinoma cells.	Anticancer Drugs	15	809-818	2004
<u>Nishio, K.</u> , Korfee, S., Eberhardt, W., Fujiwara, Y., <u>Saijo, N.</u>	The translational study for lung cancer.	Lung Cancer	45	S16-S17	2004
Taguchi, F., Kusaba, H., Asai, A., Iwamoto, Y., Yano, K., Nakano, H., Mizukami, T., <u>Saijo, N.</u> , Kato, H., <u>Nishio K.</u>	hnRNP L enhances sensitivity of the cells to KW-2189.	Int. J. Cancer	108	679-685	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
Zhu L., Chow L., Loo WTY, Guan X, <u>Toi M.</u>	Her2/neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial.	Clin. Cancer Res.	10	4639-4644	2004
Bando H., Brokelmann M., <u>Toi M.</u> , Alitalo K., Sleeman J.P., Sipos B., Grone H.J., Weich H.A..	Immunodetection and quantification of vascular endothelial growth factor receptor-3 in human malignant tumor tissues.	Int. J. Cancer	111	184-191	2004
Morita S., <u>Toi M.</u> , Kobayashi T., Ito Y., Hozumi Y., Ohno S., Iwata H., Sakamoto J.	Application of a continual reassessment method to a phase I clinical trial of capecitabine in combination with cyclophosphamide and epirubicin (CEX) for inoperable or recurrent breast cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	34	104-106	2004
Weich H.A., Bando H., Brokelmann M., Baumann P., <u>Toi M.</u> , Barleon B., Alitalo K., Sipos B., Sleeman J.	Quantification of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) by a novel ELISA.	J. Immunol. Methods	285	145-155	2004
Nakanishi, C., Yamaguchi, T., Iijima, T., Saji, S., <u>Toi M.</u> , Mori, T. Miyaki, M.	Germline mutation of the LKB1/STK11 gene with loss of the normal allele in an aggressive breast cancer of Peutz-Jeghers syndrome.	Oncology	67	476-479	2004
Takada M, Kataoka A, <u>Toi M.</u> , Bando H, Toyama K, Horiguchi S, Ueno T, Linder S, Saji S, Hayashi Y, Funata N, Kinoshita J, Murakami S, Ohono S.	A close association between alteration in growth kinetics by neoadjuvant chemotherapy and survival outcome in primary breast cancer.	Int J Oncol.,	25	397-405	2004
Matsumoto G., Rahman M.A., Muta M., Nakamura T., Bando H., Saji S., Tsuruta K., Okamoto A., <u>Toi M.</u>	DFU, a selective COX-2 inhibitor, suppresses MCF-7 xenograft tumor growth in mice.	Oncol Rep.	12	281-285	2004
<u>Toi M.</u> , Bando, H., Horiguchi, S., Takada, M., Kataoka, A., Ueno, T., Saji, S., Muta, M., Funata, N., Ohno, S.	Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer.	Br J Cancer	90	2338-43	2004
<u>Toi M.</u> , Takada, M., Bando, H., Toyama, K., Yamashiro, H., Horiguchi, S-I., Saji, S.	Current status of antibody therapy for breast cancer.	Breast Cancer	11	10-14	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
Saji, S., <u>Toi, M.</u>	Novel sensitizing agents; Potential contribution of COX-2 inhibitor for endocrine therapy of breast cancer.	Breast Cancer	11	129-133	2004
Kuwano M., Oda Y., Izumi H., Yang S.J., Uchiumi T., Iwamoto Y., <u>Toi M.</u> , Fujii T., Yamana H., Kinoshita H., Kamura T., Tsuneyoshi M., Yasumoto K., Kohno K.	The role of YB-1 as a global marker of drug resistance.	Mol. Cancer Ther.	3	1485-1492	2004
Matsumoto G., Namekawa J., Muta M., Nakamura T., Bando H., Tohyama K., <u>Toi M.</u> , Umezawa K.	Targeting of nuclear factor kappaB Pathways by dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel inhibitor of breast carcinomas: antitumor and antiangiogenic potential in vivo.	Clin. Cancer Res.	11	1287-1293	2005
Bando H., Weich H.A., Brokelmann M., Horiguchi S., Funata N., Ogawa T., <u>Toi M.</u>	Association between intratumoral free and total VEGF, soluble VEGFR-1, VEGFR-2 and prognosis in breast cancer.	Br. J. Cancer	92	553-561	2005
<u>Toi M.</u> , Rahman M.A., Bando H., Chow W.C.L.	Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial-cell growth factor) in cancer biology and treatment	Lancet Oncol.	6	158-166	2005
Nagumo, Y., <u>Takeya, H.</u> , Yamaguchi, J., Uno, T., Shoji, M., Hayashi, Y., Osada, H.	Structure-activity relationships of epolactaene derivatives: Structural requirements for inhibition of Hsp60 chaperone activity.	Bioorg. Med. Chem. Lett.	14	4425-4429	2004
Sekine, M., Okada, K., Seio, K., Obata, T., Sasaki, T., <u>Takeya, H.</u> , Osada, H.	Synthesis of a biotin-conjugate of phosmidosine O-ethyl ester as a G1 arrest antitumor drug.	Bioorg. Med. Chem.	12	6343-6349	2004
Sekine, M., Okada, K., Seio, K., <u>Takeya, H.</u> , Osada, H.	Structure-activity relationship of phosmidosine: importance of the 7,8-dihydro-8-oxoadenosine residue for antitumor activity	Bioorg. Med. Chem.	12	5193-5201	2004
Asami, Y., <u>Takeya, H.</u> , Onose, R., Chang, Y.-H., Toi, M., Osada, H.	RK-805, an endothelial-cell-growth inhibitor produced by <i>Neosartorya</i> sp., and a docking model with methionine aminopeptidase-2.	Tetrahedron	60	7085-7091	2004
Mitsui, T., Miyake, Y., <u>Takeya, H.</u> , Osada, H., Kataoka, T.	Epoxyhexanone, a specific inhibitor of Fas ligand-dependent apoptosis in CTL-mediated cytotoxicity.	J. Immunology	172	3428-3436	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
Shoji, M., Imai, H., Shiina, I., <u>Takeya, H.</u> , Osada, H., Hayashi, Y.	Different reaction modes for the oxidative dimerization of epoxyquinols and epoxyquinones -Importance of the intermolecular hydrogen-bonding.	J. Org. Chem.	69	1548-1556	2004
Sekine, M., Okada, K., Seio, K., <u>Takeya, H.</u> , Osada, H., Obata, T., Sasaki, T.	Synthesis of chemically stabilized phosmidosine analogues and the structure-activity relationship of phosmidosine	J. Org. Chem.	69	314-326	2004
掛谷秀昭、長田裕之	血管内皮増殖因子(VEGF)の機能を標的とした新規血管新生阻害剤	日本臨床	62	1264-1270	2004
長田裕之、掛谷秀昭	癌分子標的治療のための新しい血管新生阻害剤	日本臨床	62	1257-1263	2004
三宅靖延、掛谷秀昭、長田裕之	デスレセプター依存性アポトーシス抑制化合物 ECH の作用機序および標的分子	日本臨床	62	1283-1289	2004
Arao, T., Fukumoto, H., Takeda, M., <u>Tamura, T.</u> , <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor as a target for ZD6474.	Cancer Res.	64(24)	9101-9104	2004
Taguchi, F., Koh, Y., Koizumi, F., <u>Tamura, T.</u> , <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishio, K.</u>	Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib ("Iressa")-sensitive and resistant xenograft models.	Cancer Sci.	95(12)	984-989	2004
Goto, K., Sekine, I., Nishiwaki, Y., Kakinuma, R., Kubota, K., Matsumoto, T., Ohmatsu, H., Niho, S., Kodama, T., Shinkai, T., <u>Tamura, T.</u> , Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yoshida, K., Sugiura, T., Matsui, K., <u>Saijo, N.</u>	Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer.	Br. J. Cancer	91(4)	659-665	2004
Sekine, I., Noda, K., Oshita, F., Yamada, K., Tanaka, M., Yamashita, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Kodama, T., Sumi, M., <u>Saijo, N.</u>	Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer.	Cancer Sci.	95(8)	691-695	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
Takano, T., Ohe, Y., Kusumoto, M., Tateishi, U., Yamamoto, S., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., <u>Tamura, T.</u> , Kodama, T., <u>Saijo, N.</u>	Risk factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib.	Lung Cancer	45(1)	93-104	2004
Sekine, I., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Kodama, T., <u>Saijo, N.</u>	Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials.	Cancer Treat. Rev.	30(4)	359-368	2004
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., Hanai, S., Nakajima, T., Matsumoto, K., Saito, H., Goto, Y., Kimura, H., Katoh, M., Sugai, K., Minami, N., Shirao, K., <u>Tamura, T.</u> , Yamamoto, N., <u>Minami, H.</u> , Ohtsu, A., Yoshida, T., <u>Saijo, N.</u> , Kitamura, Y., Kamatani, N., Ozawa, S., Sawada, J.	Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population.	Hum. Mutat.	23(1)	100	2004
Sekine, I., Nokihara, H., Horiike, A., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Kodama, T., <u>Saijo, N.</u>	Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in patients with unresectable squamous cell carcinoma.	Br. J. Cancer	90(6)	1125-1128	2004
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.	108(3)	464-472	2004
Yamamoto, N., <u>Tamura, T.</u> , Murakami, H., Shimoyama, T., Nokihara, H., Ueda, Y., Sekine, I., Kunitoh, H., Ohe, Y., Kodama, T., Shimizu, M., <u>Nishio, K.</u> , Ishizuka, N., <u>Saijo, N.</u>	Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome P450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol.	J. Clin. Oncol.	23(6)	1061-1069	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto, N., <u>Fukuoka, M.</u> , for the West Japan Thoracic Oncology Group. et al.	Randomized phase II study of docetaxel/ cisplatin versus docetaxel/ irinotecan in advanced non-small cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Study (WJTOG9803).	Br J Cancer	90	87-92	2004
Kurata, T., <u>Fukuoka, M.</u> et al.	Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance:	Ann Oncol	15	173-174	2004
<u>Kurata, T., Fukuoka, M.</u> et al.	Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer:	Br J Cancer	90	2092-2096	2004
Kaneda, H., <u>Fukuoka, M.</u> et al.	Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer:	Lung Cancer	46	247-254	2004
Fukuda, T., Ashizuka, M., Nakamura, T., Shibahara, K., Maeda, K., Izumi, H., Kohno, K., <u>Kuwano, M.</u> and Uchiumi, T.	Characterization of 5'-untranslated region of YB-1 mRNA and autoregulation of translation by YB-1 protein.	Nucleic Acids Res.	32	611-622	2004
Kuwano, T., Nakao, S., Yamamoto, H., Tsuneyoshi, M., Yamamoto, T., <u>Kuwano, M.</u> and Ono, M.	Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis.	FASEB J.	18	300-310	2004
Ono, M., Hirata, A., Kometani, T., Miyagawa, M., Ueda, S., Kinoshita, H., Fujii, T. and <u>Kuwano, M.</u>	Sensitivity to gefitinib ('Iressa', ZD1839) in non-small cell lung cancer cell lines correlates with dependence on the epidermal growth factor (EGF) receptor/extracellular signal-regulated kinase 1/2 and EGF receptor/Akt pathway for proliferation.	Molec. Cancer Therapeutics	3	465-472	2004
Shibahara, K., Uchiumi, T., Fukuda, T., Kura, S., Tominaga, Y., Maehara, Y., Kohno, K., Nakabeppu, Y., Tsuzuki, T. and <u>Kuwano, M.</u>	Targeted disruption of one allele of the Y-box binding-1 (YB-1) gene in mouse embryonic stem cells and increased sensitivity to cisplatin and mitomycin C.	Cancer Science	95	348-353	2004
Hisaeda, K., Inokuchi, A., Nakamura, T., Kohno, K., Iwamoto, Y., <u>Kuwano, M.</u> and Uchiumi, T.	IL-1 β represses multidrug resistance protein2 gene expression through inactivation of IRF3 in human hepatic cells.	Hepatology	39	1574-1582	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
Hirata, A., Uehara, H., Izumi, K., Naito, S., Kuwano, M. and Ono, M.	Direct inhibition of EGF receptor activation in vascular endothelial cells by gefitinib ('Iressa', ZD1839).	Cancer Science	95	614-618	2004
Hirata, K., Masuda, K., Morikawa, W., He, J-W., Kuraoka, A., Kuwano, M., and Kawabuchi, M.	N-myc downstream-regulated gene 1 expression in injured sciatic nerves. GLIA, 47: 325-334, 2004.	GLIA	47	325-334	2004
Kuwano, M., Oda, Y., Izumi, H., Yang, S-J., Uchiumi, T., Iwamoto, Y., Toi, M., Fujii, T., Yamana, H., Kinoshita, H., Kamura, T., Tsuneyoshi, M., Yasumoto, K. and Kohno, K.	The role of nuclear YB-1 as a global marker in drug resistance.	Molec. Cancer Therapeutics	3	1458-1492	2004
桑野信彦、和田守正、和泉弘人、河野公俊	多剤耐性トランスポーター：抗がん剤のMDR 臨床薬理	臨床薬理	35(2)	89-96	2004
藤井輝彦、山名秀明、桑野信彦	8. その他の治療 (1)血管新生阻害薬	胃癌治療 2004 臨床消化器内科	19(7)	980-987	2004
桑野信彦、藤井輝彦、小野真弓、河野公俊	序文：分子標的治療の現状と将来への展望	日本臨床	62(7)	1211-1215	2004
河野公俊、和泉弘人、吉田毅、五十嵐友紀、若杉哲郎、新名一郎、初井泰朋、今泉拓也、桑野信彦	4. 抗癌剤の感受性を担う分子標的とオーダーメイド化学療法	実験医学 増刊	22(14)	180(2078)-186(2084)	2004
Torigoe, T., Izumi, H., Ishiguchi, H., Yoshida, Y., Tanabe, M., Yoshida, T., Igarashi, T., Niina, I., Wakasugi, T., Imaizumi, T., Momii, Y., Kuwano, M. and Kohno, K.	Cisplatin resistance and transcription factors.	Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents	5	15-27	2005
Yokoyama, G., Fujii, T., Tayama, K., Yamana, H., Kuwano, M., Shirouzu, K.	PKC δ and MAPK mediate G ₁ arrest induced by PMA in SKBR-3 breast cancer cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	327	720-726	2005
Imai, Y., Tsukahara, S., Asada, S., and Sugimoto, Y.	Phytoestrogens/flavonoids reverse breast cancer resistance protein/ABCG2-mediated multidrug resistance.	Cancer Res.	64	4346-4352	2004
Yanase, K., Tsukahara, S., Asada, S., Ishikawa, E., Imai, Y., and Sugimoto, Y.	Gefitinib reverses breast cancer resistance protein-mediated drug resistance.	Mol Cancer Ther.	3	1119-1125	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
Wang, X., Nitanda, T., Shi, M., Okamoto, M., Furukawa, T., <u>Sugimoto, Y.</u> , Akiyama, S., and Baba, M.	Induction of cellular resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors by the wild-type breast cancer resistance protein.	Biochem. Pharmacol.	68	1363-1370	2004
Imai, Y., Ishikawa, E., Asada, S., and <u>Sugimoto, Y.</u>	Estrogen-mediated Post-transcriptional Down-regulation of Breast Cancer Resistance Protein/ABCG2.	Cance Res.	65	596-604	2005
Morita, H., Koyama, K., <u>Sugimoto, Y.</u> , and Kobayashi, J.	Antimitotic activity and reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by stilbenoids from <i>Bletilla striata</i> .	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	15	1051-1054	2005
Maehara, S., <u>Maehara, Y.</u> , et al.	Selenoprotein P, as a predictor for evaluating gemcitabine resistance in human pancreatic cancer cells.	Int. J. Cancer	112	184-189	2004

第4章

消化器がんの分子標的治療

はじめに

発がん、がんの増殖、そして浸潤、転移、血管新生や薬剤耐性など悪性形質の獲得の分子機構の研究が近年、飛躍的に進歩しつつある。その結果、がんの悪性形質に関連する分子標的について、がん治療や診断へ応用するためのトランススレクションリサーチが活発に進められつつある。

とくに、がんの悪性と関連する分子を標的とした分子標的薬剤の開発は、がん治療へ新しい治療戦略を導入している。現在までにEGFレセプター（ゲフィチニブ）や、HER2（トラスツズマブ）、CD20（リツキシマブ）またBCR-ABL（イマチニブ）など、がん細胞の増殖や悪性度と関連する分子を標的とした薬剤が小分子物質としてまた抗体として製剤化され、臨床的な評価が定まりつつあり、注目されている。これらの分子標的薬剤は転移性乳癌、非小細胞肺癌、濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫やマントル細胞リンパ腫、また慢性骨髄性白血病（CML）などに応用されている。現在までに臨床的な応用が進んでいる分子標的薬剤はすべてがん細胞自身の異常に関連する分子を標的とした治療薬である。CMLに対して効果を示すイマチニブ（グリベック[®]）は転座遺伝子BCR-ABLのチロシンキナーゼを阻害するが、

別のタイプのチロシンキナーゼ c-Kit 陽性の間質由来の消化器がんである消化管間質腫瘍 (GIST) に対しても効果を示すことが報告されている。

他方、腫瘍を構成するがん細胞自身でなく、がん細胞に応答して出現する間質細胞や腫瘍構築に重要な細胞外マトリックスなどを標的とした分子標的薬剤の開発も進められてきている。細胞と細胞や細胞外マトリックスとの接着に関与する因子や、マトリックスの構築に重要なマトリックスメタプロテアーゼ (MMP) をはじめとしたプロテアーゼ群、また腫瘍の増大に大切である新生血管の誘導などが各々ががんを特徴的なものになっている。とくに、がん血管新生を標的とした血管新生阻害薬は、Folkman 博士らの先駆的な研究もあって多大の期待が寄せられた。

I. 血管新生阻害薬

がんはある一定の大きさになると血管新生を誘導し、栄養や酸素を活発に供給してがんの増大に寄与すると考えられている²⁴⁾。血管新生を正 (促進) また負 (抑制) に制御する因子が知られている (表 I-4-1)。がん細胞自身やがんの間質細胞などが生産する血管新生関連因子の量や種類によって血管新生が誘導され、各々のがんを特徴的なものになっていると考えられる。これらの血管新生促進因子と血管内皮細胞に発現しているレセプターとさらに下流シグナルを標的として、阻害薬の開発が進められてきた。さらに、Folkman 博士らは、生理活性ペプチドのプロテアーゼ断片であるアンジオスタチンやエンドスタチンなどに血管新生阻害活性作用があることを報告した。

1. マトリックスメタプロテアーゼ阻害薬

MMP はがん細胞の運動性や浸潤また転移に関与するだけでなく、新生血管を構築していく過程での血管内皮細胞が遊走の鍵をにぎることから、MMP 阻害薬に多大な期待が寄せられた。基礎

表 I-4-1 血管新生を促進する因子と抑制する因子

促進因子	抑制因子
VEGF	インターフェロン α/β
FGF	IL-12
EGF/TGF α	トロンボスポンジン-1
IGF	PF-4
PDGF	26 kDa フィブロネクチン断片
G-CSF	16 kDa プロラクチン断片
IL-8	アンジオスタチン(プラスミノゲン断片)
IL-1	エンドスタチン (18 型コラーゲン断片)
PGs	TIMP
MMP	PAI
PA	

VEGF : vascular endothelial growth factor, FGF : fibroblast growth factor, EGF : epidermal growth factor, TGF α : transforming growth factor α , IGF : insulin-like growth factor, PDGF : platelet derived growth factor, G-CSF : granulocyte colony stimulating factor, IL : interleukin, PGs : prostaglandins, PA : plasminogen activator, PF : platelet factor, TIMP : tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, PAI : plasminogen activator inhibitor

研究や動物実験において marimastat などの MMP 阻害薬は血管新生や転移を見事に阻害した。しかし、肺癌や肝癌の患者を対象にした臨床試験においては生存率の向上への寄与はみられず、筋肉や関節の激しい痛みが観察された。

2. チロシンキナーゼ阻害薬

他方、代表的な血管新生の促進因子 VEGF のレセプター KDR/FIK-1 チロシンキナーゼ阻害薬 (IV 項参照) として開発された SU 5416 などをもまた、基礎研究では効果を示したが、臨床試験においてはがん患者の生存率の向上への寄与がみられなかった。血管新生を標的としたがん分子標的治療薬による tumor dormancy therapy という新しい治療の概念の導入も含め、多大

の期待を寄せられていただけに、この分野の研究者の多くはこの臨床試験の成果には少なからず失望した。

3. サリドマイド

最近、サリドマイドは多発性骨髄腫に応用され、臨床効果が報告されている。しかし、その作用機序や分子標的に関して、すでに報告されている血管新生阻害作用や単球/マクロファージからのTNF α 産生の阻害などがこのサリドマイドの臨床効果に関与しているか否かは未だはっきりしていない。これからの重要な研究課題である。

4. bevacizumab

さらに、2003年6月に米国シカゴで開催されたアメリカ臨床腫瘍学会 (ASCO) において、注目すべき報告が発表された。それは、進行性大腸癌患者に対して従来イリノテカン/5-フルオロウラシル/ロイコポリン治療に比べてVEGF抗体薬剤 (bevacizumab) を併用することにより、有意な生存率の向上が観察されたとする Hurwitz 博士らのグループの報告である。臨床試験において初めて血管新生阻害薬が効果を示した報告として非常に重要であると同時に、血管新生を標的とする分子標的治療の研究者を勇気づけるものである。

II. シクロオキシゲナーゼ阻害薬

シクロオキシゲナーゼ (以下、COX) はアラキドン酸カスケードにおける重要な限速酵素であり、COX1とCOX2の二つが知られている。COX1は正常細胞でも普遍的に発現しているが、COX2は炎症性サイトカイン、その他の外的刺激によって誘導されることが特徴である。COX2は炎症やがんなどの病的な状態で発現誘導されることが知られている。とくにがんの血管新生、浸潤、転移に関わるとされているのがCOX2である。

1. がん発症予防

現在、多くのCOX2阻害薬が開発されているが、いくつかは臨床で使用されている。一般にCOX2阻害薬の対象疾患のほとんどは慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患であるが、家族性大腸腺腫などのがん発症の予防にも応用されている。がんに対するCOX2の関与について大腸癌動物モデルやヒト大腸癌発現に関する以下の報告がみられる。

- 1) 化学物質誘発性のラット結腸癌モデルでCOX2阻害薬投与群のがん発症が有意に抑制された⁹⁾。
- 2) 家族性大腸腺腫の患者群に対しCOX2阻害薬を投与したところ、ポリープ数の著明な低下を認めた⁶⁾。
- 3) ヒトの原発がんや転移性がんの多くでCOX2発現上昇が認められ、COX2阻害薬投与でその血管新生や転移が抑制された。米国では家族性大腸腺腫の患者に対し発がん予防の目的でCOX2阻害薬投与が認められた⁷⁾。

2. 血管新生への効果

がんの増大や浸潤、転移に大きな役割を果たすがんの血管新生に対するCOX2阻害薬の効果についても、最近研究が進んでいる。アラキドン酸カスケードの最終産物PGE2, TXA2やPGF2の産生は炎症性サイトカインなどによって促進されるが、PGE2やTXA2が血管新生と関連する⁸⁾ (図I-4-1)。TXA2が血管新生を誘導することやPGE2のレセプターであるEP2とEP4にも血管新生促進作用がある⁹⁾。最近、PGE2/EP2経路が血管新生や細胞運動/浸潤に関与する可能性が示唆されているが、その分子機構に関しては今後の研究が必要である。

COX2阻害薬の臨床応用は慢性炎症性疾患がおもな対象疾患である。しかし悪性腫瘍のなかでCOX2発現が顕著ながんが存在することやプロスタノイドに血管新生効果を認めることから、COX2阻害薬の抗がん作用は十分に期待できるのではないかと考えられる。

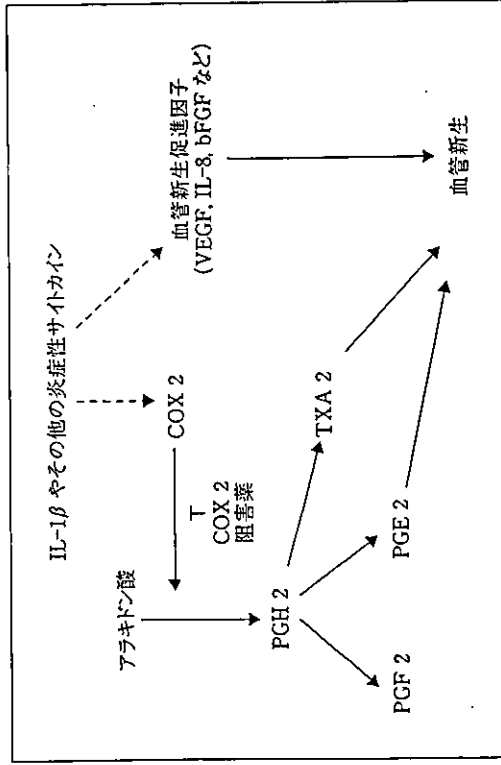


図 I-4-1 シクロオキシゲナーゼ2と血管新生

COX-2阻害薬によって血管新生が阻害される機序。炎症性サイトカインがCOX-2の発現と血管新生促進因子の発現を上昇させることにより、各々血管新生を誘導する二つの経路があるわれわれのモデルを示している。

III. プロテアーゼ阻害薬

プロテアーゼを阻害する薬剤はメチオニンアミノペプチダーゼ(Met-AP-2)を標的としたフマギリン誘導体やMMPを標的とした分子標的薬剤MMP阻害薬などが開発されている⁹⁾(I項参照)(表I-4-2)。

1. MMP阻害薬の作用機序

細胞周囲や脈管基底膜など広く組織構築に関与している細胞外マトリックスの分解の中心的役割を担っているのがMMPである。がん細胞の運動や遊走の血管新生誘導にもMMPが重要な役割を果たしている。このMMPには現在までに約20数種類のサブタイプが知られている。各々のMMPは細胞外マトリック

表 I-4-2 血管新生阻害薬

阻害作用	分子標的	薬剤
血管内皮細胞増殖	FGF	インターフェロン- α
	VEGF	抗体 (RHmMab)
	VEGFレセプター	SU 5416
	PDGFレセプター	PTK 787/ZK 225884
	EGFレセプター	SU 101
	Met AP-2	ゲファイチニブ
血管内皮細胞遊走	内在性生理活性因子	TNP-470/AGM-1470
		アンジオスタチン
		エンドスタチン
細胞接着	MMP	marimastat
		batimastat
		BAY 12-9566
サイトカイン	インテグリン	抗体 (vitaxin)
	TNF α ?	EMD 121974
		サリドマイド

スを構成するいろいろなタイプのコラーゲン、ゼラチン、ラミニン、フィブネクチン、プロテオグリカン、フィブリノーゲン、テナシンなどに対する基質特異性を示す。とくに膜結合型MMP(MT-MMP)群はMMP-2前駆体やTNF α 前駆体の成熟型への変換に関与している。多くのヒトがんで複数のMMPが過剰発現しており、MMP発現レベルとがんの浸潤や転移がよく相関することが報告されている。したがってMMP活性の阻害薬を開発することによってがんの浸潤、転移や血管新生を抑制することが期待された。

2. OPB-3206

British Biotechが開発したmarimastatやbatimastatと比較しながら国内で大塚製薬によって開発された同様な構造をもつMMP阻害薬OPB-3206の研究をわれわれは進めた¹⁰⁾。MMP阻

表 I-4-3 ウシ血管内皮細胞の増殖、遊走および管腔形成に及ぼす MMP 阻害薬の効果^{a)}

MMP 阻害薬	増殖活性	遊走活性 ^{b)}	管腔形成 ^{c)}
なし	100%	100%	100%
marimastat (10 μM)	100%	75%	20%
batimastat (10 μM)	100%	80%	40%
OPB-3206 (10 μM)	100%	80%	28%

a) : Shono ら¹⁰⁾ 参照

b) : bFGF 存在下の遊走活性

c) : bFGF 存在下のコラーゲンゲル中の管腔様構造形成活性

害薬は、血管内皮細胞の増殖にはまったく影響を与えない濃度で著明に細胞遊走や管腔構造の形成を阻害することが観察された(表 I-4-3)。このことは、MMP が血管内皮細胞遊走や血管構築に特異的に働いていることを示している。さらに MMP 阻害薬ががんの増大や転移、浸潤および血管新生を阻害することが明らかにされている。

3. BAY12-9566

marimastat の臨床試験では 381 人の治療不能とされる進行がん患者を対象とした第 II 相試験が行われ、がん抗原を指標とした応答率は 40~70% であり、非応答者と比較して応答者の延命率は有意に向上したことが報告された。しかし、単剤、また他の抗がん剤との併用で行われた世界的規模での第 III 相試験で、長期服用では予想だにされなかつた筋肉痛や関節痛などの副作用のため承認されなかつた。他方、肺癌の臨床試験において、MMP 阻害薬である BAY 12-9566 の投与は生存率や症状の改善においてゲムシタピンの効果に劣ることが報告された。

MMP 阻害薬については、抗がん性の分子標的薬剤として未だ臨床応用されるまでには至っていない。がんの特異性の高い MMP 活性化のネットワークシステムを確実に把握することが、今後の MMP を標的とする有効な薬剤の開発の鍵となるであろう。

4. TNP-470

他方、Met AP-2 を標的とする薬剤としてアマガリン誘導体である TNP-470 が開発された(表 I-4-2)。内皮細胞増殖を特異的に阻害し、血管新生を *in vivo* で阻害する実験結果が示され、動物の移植がんの増殖も著明に抑制することが確認されている。臨床試験が始められているが、その有効性については未だ報告がみられていない。

IV. チロシンキナーゼ阻害薬

がん細胞に特異性のある分子をターゲットとした分子標的治療薬の開発は、現在もっとも注目されている。なかでもチロシンキナーゼ阻害薬はすでに多くの分野で臨床効果をあげている¹¹⁾。

1. EGF レセプター-チロシンキナーゼ特異的阻害薬

EGF ファミリー以外に PDGF, IGF, FGF, HGF, VEGF などはチロシンキナーゼ型レセプターを介して細胞増殖のみならず浸潤、転移、血管新生、細胞死また薬剤感受性などに関連するシグナルを伝達する(図 I-4-2)。

チロシンキナーゼ型レセプターの erbB ファミリーとして EGF レセプター (erbB 1, HER 1), erbB 2 (HER 2/neu), erbB 3 (HER 3), および erbB 4 (HER 4) の 4 種類の蛋白が知られている。これらのレセプターは単量体として存在し、細胞外ドメインに個々に特異的なリガンド結合すると二量体となる。二量体形成によりチロシンキナーゼが活性化され、その結果、チロシンの自己リン酸化が生じ、細胞内蛋白質のチロシン残基もリン酸化され、細胞内ヘシグナルが伝達される。EGF レセプターを対象として開発されたゲフィチニブ (ZD 1839)^{11a),12)} は、EGF レセプターのチロシンキナーゼ ATP 結合部位において ATP と競合して、チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害し、EGF レセプターのシグナル伝達を遮断し抗がん作用を示すと考えられている。

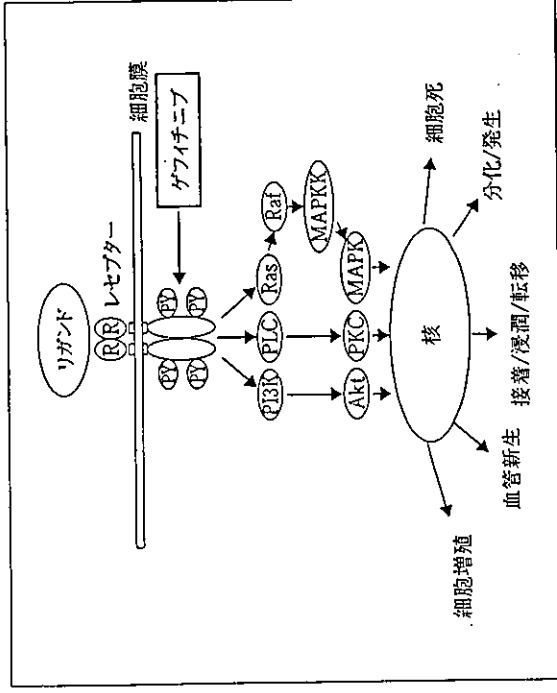


図 I-4-2 EGFレセプターのシグナル伝達とゲフィチニブ作用
EGFレセプターはリガンドと反応することにより、さまざまなシグナルを細胞へ伝達する。チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブはこのシグナルを阻害する。PY: phosphoryrosine

(図 I-4-2)。

EGFレセプターはさまざまなタイプの腫瘍でしばしば過剰発現しており、臨床予後や進展度に相関することが報告される^{11),12)}。現在、ゲフィチニブは切除不能または再発非小細胞肺癌に適応となっている。第II相国際共同臨床試験 (IDEAL 1) で、プラチナ製剤を含む化学療法による既治療の進行非小細胞肺癌に対してのゲフィチニブの奏効 (CR+PR) 率は18.4%、病勢コントロール (CR+PR+SD) 率は54.4%と良好な成果をあげている。とくに男性より女性、上皮がんより腺がん、喫煙者より非喫煙者がより有効であるという知見も大変重要である。しかし一方で有害事象としての急性肺障害・間質性肺炎 (interstitial lung disease: ILD) が報告されている。2002年7月の承認後、同年12月までの6カ月の間に、推定19,000人以上の肺癌患者に

投与され約1.9%にILDが発症し、約0.6%が死亡したとされる。ゲフィチニブによるILDの発症機序の詳細はわかっていないが、ゲフィチニブ投与後ILDは、早期発症例に死亡例が多く、急激な臨床経過をとることが報告されている。薬剤性の肺障害に対しては通常、副腎皮質ホルモン投与が有効であるが、ゲフィチニブの場合、抵抗性を示すものも報告されている。ゲフィチニブ投与に際しては十分病態の状況を考慮したうえで、投与を検討すべきである。

2. HER2/neu に対するモノクローナルヒト型化抗体 トラスツズマブ

トラスツズマブ (ハーセプチン[®]) は分子標的治療薬としてもっとも早く海外で認可を得た薬剤である。現在、日本においても進行・再発乳癌に対して適応となっている。トラスツズマブの作用機序は、免疫細胞を介した抗体依存性細胞障害 (antibody dependent cell mediated cytotoxicity; ADCC) や、HER 2 を介した継続的な細胞増殖シグナル伝達経路の抑制などが考えられているが、詳細は明らかではない^{13),14)}。第III相試験においてはトラスツズマブ単独投与群では奏効率17%であったのに対し、化学療法との併用群では41%と著明な改善がみられており、化学療法との併用が積極的に進められている。

3. BCR-ABL 特異的チロシンキナーゼ阻害薬

STI-571 (イマチニブ (グリベック[®])) は CML と、GIST に適応となっている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。イマチニブは BCR-ABL チロシンキナーゼに特異的に作用し、そのリン酸化を阻害する。他方、イマチニブのもう一つの適応疾患である GIST は消化管にまれに発生する間葉系腫瘍の一種である。大部分が c-Kit を発現し、約60%に c-Kit 遺伝子の変異が認められている。KIT チロシンキナーゼの ATP 結合部位に ATP と競合的に結合し、KIT チロシンキナーゼ活性を選択的に阻害することにより細胞増殖を抑制す

る。2001年のASCOにおいて、CD117陽性の転移性、もしくは切除不能症例に対し、イマチニブ投与で部分寛解59%、不変26%、進行13%であったと報告されている。また、c-Kitエクスオン11、エクソン9、野生型の順に優れた治療効果が観察され、c-Kitの変異部位と奏効率との相関についても報告されている。イマチニブのGIST患者への投与は従来の化学療法や放射線療法と比べ、よりよい抗腫瘍効果が得られている。

以上、チロシンキナーゼを標的とする分子標的薬剤は、従来の殺細胞性抗がん剤に比べ殺細胞が少なく抗がん効果を示すことが特徴である。

おわりに

いくつかの分子標的薬剤の臨床試験において良い結果が観察され承認されたことは、新しいがんの治療戦略が消化器がんに対しても誕生しつつあることを意味している。とくに、チロシンキナーゼ型レセプターや非チロシンキナーゼ型レセプターの標的薬剤は新しいがん治療戦略を確実に提示しつつある。さらに、ゲフィチニブやトラスツズマブなどの受容体型チロシンキナーゼ標的薬剤について、現在のところ肺癌や乳癌などがおもな対象疾病である。しかし、erb Bファミリーを標的とする分子標的薬剤は、胃癌、大腸癌などの消化器がんおよび前立腺癌や頭頸部腫瘍に対しても臨床試験が進められ大きな期待がよせられている^{18),19)}。このことは、分子標的薬剤の開発が消化器がんの治療に貢献するところは大きいと考えられる。

がん治療への応用に際して、

- 1) いかにして薬剤の分子標的への効果を判定するか
- 2) いかなる殺細胞性抗がん剤や放射線照射との併用が有効なのか
- 3) エンドポイントをどう判定するのか
- 4) 耐性や副作用に対処してどう対処するか

など多くの課題を一步一步解決することも必要である。がんの悪性形質と関連する分子を標的とした治療薬は、その分子とその生物活性を確かに阻害しているという証明が必要となる (proof of principle)。したがって、がん患者の生体内において目的とする分子標的をモニタリングするシステムを確立することによって proof of principle を具体化することが大切となってくるであろう。

謝辞：貴重な討論をいただいた小野眞弓博士（九州大学医学研究院医学）と藤井輝彦博士（久留米大学先端癌治療研究センター）、原稿をまとめていただいた高木 泉氏（久留米大学先端癌治療研究センター）と津留崎智子氏（久留米大学先端癌治療研究センター）に感謝申し上げます。

文献

- 1) 楠本 茂, 西條長宏：新しい分子標的治療薬。臨床と研究 80 : 92-96, 2003
- 2) 小野眞弓, 桑野信彦：血管新生とがん。生化学 70 : 1159-1170, 1998
- 3) 小野眞弓：血管新生抑制剤の開発の現状。佐藤晴史編：血管新生の最前線。133-147, 羊土社, 東京, 1999
- 4) 小野眞弓, 桑野信彦：血管新生とその阻害剤。現代医療 32 : 129-135, 2000
- 5) Eider DJ and Paraskeva C : COX-2 inhibitors for colorectal cancer. Nat Med 4 : 392-393, 1998
- 6) Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al : The effect of Celecoxib, acyclooxxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 342 : 1946-1952, 2000
- 7) Blanke CD : Celecoxib with chemotherapy in colorectal cancer. Oncology 16 : 17-21, 2002
- 8) Kuwano T, Nakano S, Yamamoto H, et al : Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine induced angiogenesis. FASEB J, 2004 (in press)
- 9) 曾根三郎, 矢野聖二：分子標的転移阻害剤の最新知見。医学のあゆみ 206 : 271-274, 2003
- 10) Shono T, Kuwano M, Ono M, et al : A new synthetic matrix metalloproteinase inhibitor modulates both angiogenesis and urokinase type plasminogen activator activity. Angiogenesis 2 : 319-329, 1999

- 11) 田村研治, 中川和彦, 福岡正博: 固形癌に対する分子標的治療進歩. 医療と宿主 13; 344-356, 2001
- 12) 堀池 篤, 田村友秀: イレッサによる間質性肺炎とリスク・ベネフィット. Cancer Frontier 15; 121-125, 2003
- 13) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. N Engl J Med 15; 783-792, 2001
- 14) Pegram MD, Hsu S, Lewis G, et al: Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. Oncogene 18; 2241-2251 1999
- 15) 大橋明子, 廣田誠一: GIST における c-Kit 遺伝子の異常. 病理と臨床 20; 1556-1560, 2002
- 16) Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al: An active drug in metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST), an EORTC phase I study. Prog Proc Am Soc Clin Oncol 20; 2, 2001
- 17) Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al: Update of the Imatinib (STI571) phase I study in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Prog Proc Am Soc Clin Oncol 21; 82 a, 2002
- 18) Ranson M: ZD 1839 (Iressa™): For more than just non-small cell lung cancer. The Oncologist 7 (Suppl 4): 16-24, 2002
- 19) Daneshmand M, Parolin DAF, Hirte HW, et al: A pharmacodynamic study of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD 1839 in metastatic colorectal cancer patients. Clin Cancer Res 9: 2457-2464, 2003

(三島麻衣, 丸山祐一郎, 桑野隆史, 桑野信彦)

第5章

Tumor dormancy therapy

はじめに

Folkman ら¹⁾は, 血管新生抑制剤により微小転移が微小のまま長く継続する状態を tumor dormancy と呼んだ (dormant cell とは異なる). また後の検討により, その状態でも増殖活性やアポトーシスが起きていることを示している²⁾. つまり, tumor dormancy とは, すべての細胞が完全に増殖が止まっている, すなわち細胞学的には G0 期になっているのではなく, 増殖している細胞やアポトーシスに陥っている細胞などを合わせて表現と考えられる. 著者らは, この Folkman の概念を抗癌剤やその他の治療でも得られる状態であると考えると同時に, 微小転移でなくともよいのではという二点を拡大解釈し, tumor dormancy therapy (TDT) という概念を提唱した^{3),4)}. その後, その効果判定としての無増悪生存期間中央値, prolonged SD⁵⁾を報告し, さらに最近, TDT に合致した具体的な投与方法を開発した.

I. 化学療法としての TDT とは?

多くの固形癌における化学療法の目的は, 言うまでもなく延命

DYNAMICAL GENETICS

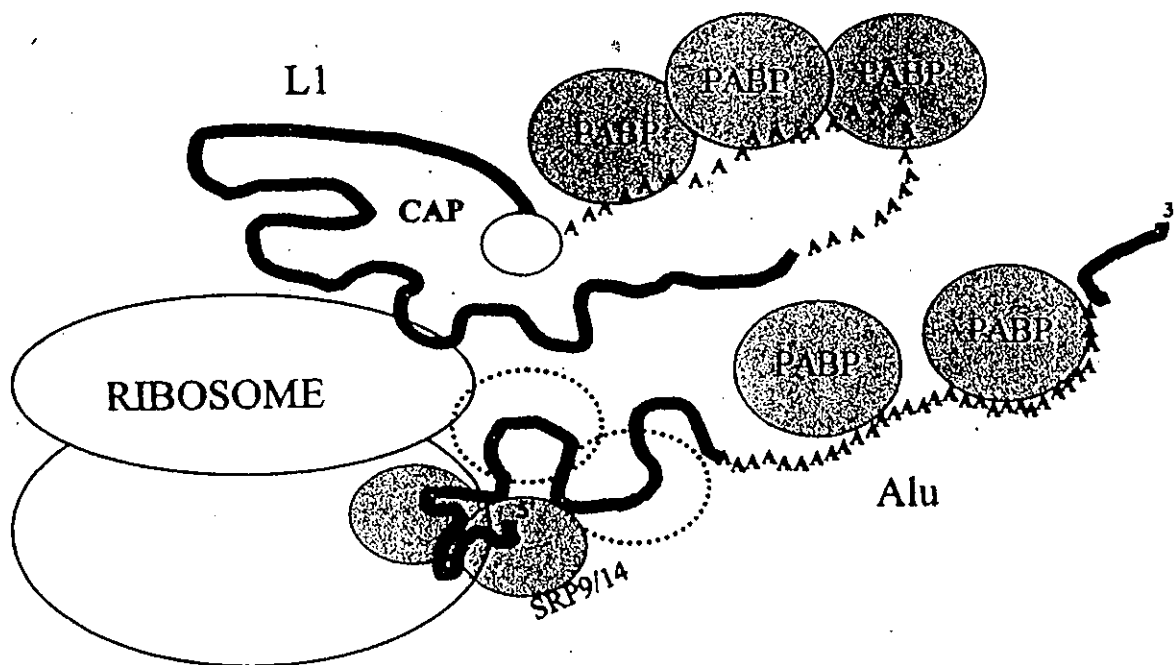
2004

EDITORS

Valerio Parisi

Valeria De Fonzo

Filippo Aluffi-Pentini



RESEARCH SIGNPOST