

でも同等の結果となり、繊維芽細胞や HeLa 細胞などともあまり変わらない。飢餓条件で促進されるタンパク分解は E64d + pepstatin に感受性である。これらの結果から、膵がん細胞のオートファジー活性は一般の培養細胞とあまり変わらず、肝細胞に比べて半分程度と見積もられると結論された。

肝細胞のオートファジーは特異的阻害剤である 3-MA によって E64d + pepstatin と同等の阻害を受ける。しかし、膵がん細胞のオートファジーには 3-MA はほとんど影響を与えなかった。また、Kigamicin は PANC-1 のタンパク分解にはほとんど影響を与えないかやや活性化する効果があるのに対し、肝細胞のオートファジーにはむしろ強い阻害を及ぼした。

2) シグナル伝達分子の振る舞い

オートファジーは栄養飢餓で誘導される特徴が有り、インスリンによるシグナリングやアミノ酸のシグナリングが複雑に絡み合っこれを制御していると考えられているが、オートファゴソーム形成に至る ATG 遺伝子産物とシグナリングの接点については、まだ不明の点が多い。その中で Tor を中心とする S6 kinase の経路が有力視されていることに注目して、これらのシグナル伝達分子のリン酸化・脱リン酸化について調べた。

PANC-1 を通常の富栄養条件で培養したとき、Tor、S6 kinase、リボソーム S6 サブユニットはいずれもリン酸化されており、栄養飢餓条件に置くと速やかに脱リン酸化される。このことは、培養肝細胞と同じように、少なくとも Tor からその下流へ向けてのシグナル伝達は富栄養から栄養飢餓へ移行すると並行して脱リン酸化されることが解った。また、Tor を阻害して富栄養条件でオートファジーを誘導する rapamycin の効果も肝細胞と PANC-1 で共通しており、

膵がんシグナル伝達が著しく変化していることはない結論される。

D. 考察

膵がんでは、オートファジーの大きさは肝細胞の 2 分の 1 以下と見積もられ、通常の培養細胞と同程度である。今回は、アミノ酸飢餓で誘導されるタンパク分解を測定したが、さらに低酸素分圧下では、あるいは glucose tolerance との関係で培地の glucose を除くとどうなるか、を調べる必要が有る。

膵がんでは、オートファジーを制御するシグナル伝達分子が肝細胞と同じように富栄養でリン酸化され、飢餓で脱リン酸化されていた。少なくとも Tor から S6 に到達するまであたりの経路は正常と考えられる。しかし、class 3-PI3 キナーゼを特異的に阻害するとされる 3-MA は PANC-1 のタンパク分解にほとんど影響を与えないので、肝細胞と異なるシグナルコントロールの存在も示唆された。

E. 結論

1. 栄養飢餓で活性化するタンパク分解 (オートファジー) は、PANC-1、CaPan-1、PaCa-2 などの培養細胞系については、肝細胞に比較して小さく、通常の培養細胞のレベルと同等であった。

2. 膵がん細胞のオートファジーは 3-MA や Kigamicin に対して肝細胞と異なっており、オートファジーを制御するシグナル伝達に違いが有るかもしれない。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. Komatsu M. et al.

J Cell Biol. 169(3): 425-434. 2005

2. Solution structure of microtubule-associated protein light chain 3 and identification of its functional subdomains. Kouno T. et al.

J Biol Chem. 280(26): 24610-24617. 2005

3. Phosphatidylserine in addition to phosphatidylethanolamine is an in vitro target of the mammalian Atg8 modifiers, LC3, GABARAP, and GATE-16. Sou YS. et al.

J Biol Chem. 281(6): 3017-3024. 2006

4. Excess peroxisomes are degraded by autophagic machinery in mammals. Iwata J. et al.

J Biol Chem. 281(7): 4035-4041. 2006

5. The crystal structure of human Atg4b, a processing and de-conjugating enzyme for autophagosome-forming modifiers. Kumanomidou T. et al.

J Mol Biol. 355(4): 612-618. 2006

6. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration. Komatsu et al.

Nature in press

2. 学会発表

1. Lysosomal turnover, but not a cellular level of endogenous LC3 is a marker of autophagy. Tanida, I. et al. (Poster 3P-652)

Seikagaku 77 (8) p.979 (2006)

2. In vitro conjugation of the mammalian Atg8 modifiers, LC3, GABARAP, and GATE-16. Sou YS. et al. (Poster 3P-653)

Seikagaku 77 (8) p.979 (2006)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略総合研究事業）
分担研究報告書

臨床的ゲノム情報に基づいた抗がん剤の開発

分担研究者 門田守人 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科 教授

研究要旨 腫瘍を取り巻く微小環境を標的とした新規治療法を開発する。

A. 研究目的

腫瘍の発育・進展には、栄養血管の新生が必須である。本研究では、腫瘍血管新生に働く分子の同定を通じて、その治療薬としての可能性を追求する。また、腫瘍血管新生阻害の方法として cyclin D1 阻害、Angiopoietin 2 阻害に特に注目して解析をすすめるものである。

B. 研究方法

1. Antisense cyclin D1 の腫瘍血管新生阻害について、in vitro, in vivo での効果を検討する。また STAT3 転写因子の活性調節を通じての、VEGF 誘導能についてメカニズム解析を行う。

2. Cyclin D1 を阻害する実用的手段として転写因子 T cell factor (TCF) / beta catenin 複合体に拮抗する TCF decoy (double strand oligodeoxy

nucleotide) を設計し、その抗腫瘍効果を検討する。

3. 腫瘍血管抑制のメカニズムとして、VEGF 阻害と Angiopoietin 2 阻害 とを in vivo 実験により比較検討する。血管内皮、周皮細胞を組織学的変化、特徴を調べる。またその併用効果について検討する。

4. 肝転移巣の血管の豊富な領域と乏血流領域から Laser capture microdissection により腫瘍細胞を切り出し RNA を抽出し、網羅的遺伝子解析により、血管新生促進因子を同定する。

C. 研究結果

1. Adenovirus system により大腸癌細胞 HCT116, DLD1 の cyclin D1 を阻害すると、DLD1 でのみ STAT3 の活性低下がみられ下流の VEGF レベルが低下した。HCT116 においては、STAT3 阻

害剤を投与しても VEGF は変化せず、cyclin D1 阻害との両方でのみ VEGF が減少した。従って、HCT116 においては cyclin D1 は VEGF レベルの維持に必要であるともいえる。また Antisense cyclin D1 は血管内皮の増殖抑制効果も有することがわかった。(Clin Cancer Res, in press)

2. HEK293 に beta catenin を導入し TCF 転写活性が亢進しているモデル細胞を作製した。様々な構造の TCF decoy を作製し、効果的に TCF 活性を競合阻害する配列を決定した。この TCF decoy は効果的に腫瘍細胞の TCF 活性を抑制し、細胞増殖をはじめとする腫瘍性質を抑制した。(Mol Cancer Ther, in press)

3. 抗 VEGF 抗体と抗 Angiopoietin 抗体とをマウスの皮下腫瘍に投与した。腫瘍はいずれも縮小したが、血管の様子は全く異なっていた。現在、その定量的解析に取り組んでいる。また、両者の併用効果について検討中である。

4. Laser capture microdissection 法により切り出した肝転移腫瘍細胞より十分に高品質の RNA を抽出する方法を確立した。現在 15 例について、解析中である。

D. 考察

Antisense cyclin D1 は細胞周期阻

害以外にもアポトーシス誘導、造腫瘍性の欠如、抗癌剤の作用増強などの効果が報告されているが、腫瘍への VEGF 産生阻害や、血管内皮の増殖抑制の両面で腫瘍血管新生阻害作用も有することがわかった。TCF DNA decoy は利用しやすい核酸医薬品としての可能性を有し、実用化を目指して更なる改良が望まれる。Angiopoietin 2 阻害による、血管新生抑制の結果は大変興味深い、現時点でまだ確定的ではなく今後の検証と進め方が重要になる。次節には新規血管新生分子と併せて報告したい。

E. 結論

結論

1. Cyclin D1 は血管内皮細胞の増殖に cyclin A, cyclin E とともに重要であるが、その増殖抑制には cyclin D1 阻害のみで十分である。
2. Cyclin D1 は、VEGF の maintenance に関与する。
3. TCF decoy は cyclin D1 のみならず、c-myc や MMP7, survivin など beta catenin/TCF 複合体の下流遺伝子発現を一括して抑制する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasui M, Yamamoto H, Ngan Chew Yee, Bazarragchaa D, Sugita Y, Fukunaga H, Gu J, Maeda M, Takemsa I, Ikeda M, Fujio Y, Sekimoto M, Matsuura N, I. Bernard Weinstein, Monden M. Antisense to Cyclin D1 Inhibits VEGF-Stimulated Growth of Vascular Endothelial Cells. Implication of Tumor Vascularization. Clinical Cancer Research (in press)

Seki Y, Yamamoto H, Ngan Chew Yee, Yasui M, Tomita N, Kitani K, Takemasa I, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Chris Albanese, Kaneda Y, Richard G Pestell, Monden M. Construction of a novel DNA decoy that inhibits the oncogenic β -catenin/TCF pathway. Molecular Cancer Therapeutics (in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（対がん戦略研究事業）
分担研究報告書

腫瘍脈管構築に基づくがん化学療法の開発

分担研究者 松村 保広 国立がんセンター東病院臨床開発センター がん治療開発部長

抗がん剤のミセル内包化により、抗がん剤の固形腫瘍への選択的腫瘍集積性を図り、逆に正常組織への分布を抑えることで毒性の軽減をもたらし、結果として治療域の増大を達成できる。

A. 研究目的

NK105 はタキソール (PTX) の固形腫瘍への選択的デリバリーを向上させるための PTX ミセル内包体である。本研究の目的は NK105 の in vivo における放射線増感作用について PTX との比較検討を行うことである。

B. 研究方法

1) 放射線照射 8 週齢の C57BL/6J マウスは PTX および NK105 投与後 24 時間後に 2Gy/min の放射線照射を肺部および大腿部の Lewis Lung Carcinoma(LLC)に照射された。

2) 抗腫瘍効果 3x10⁶ 個の LLC はマウスの右大腿部に接種された。腫瘍容積が 100mm³ に達した時、1 群 5 匹でコントロール、PTX のみ投与、NK105 のみ投与、放射線照射、PTX+放射線照射併用、NK105+放射線照射併用の 6 群に分けられた。薬剤は

PTX45mg/kg の 1 回静脈投与であった。

3) 肺毒性 上記抗腫瘍効果と同じプロトコールで照射部位は胸部に限定された。薬剤投与 36 週目に右肺を摘出し、ホルマリン固定後 HE 染色がほどこされ、その後、顕微鏡下に肺線維化について Ashcroft scoring 法で評価された。またコラーゲン III の肺への沈着状況について免疫染色で評価された。

4) フローサイトメトリー PTX および NK105 投与 24 時間後に腫瘍を摘出し、腫瘍細胞を得て、PPI 染色後、FACS にて細胞周期の検討を行った。

C. 研究結果

1) 抗腫瘍効果に関しては、LLC 自体 PTX 抵抗性ということもあり、PTX、NK105 投与のみでは明らかな抗腫瘍効果は認められなかった。しかし

ながら、放射線併用においてはNK105との併用のほうがPTXとの併用より統計学的に有意な抗腫瘍効果が認められた。それぞれの群で体重変化の差は認められなかった。

2) 肺毒性に関しては、肺の繊維化においても、コラーゲンの蓄積においても、放射線のみ、PTX+放射線、NK105+放射線3者間での差は認められなかった。

3) 細胞周期に関しては、PTX、NK105投与どちらのほうでも、腫瘍細胞におけるG2/Mアレストが認められた。G2/Mアレストに関し、PTXとNK105の間で有意差はなかったものの、NK105において強いG2/Mアレストが観察された。

D. 考察

もともと、PTXの放射線増感作用は知られており、臨床においても肺がんや乳がんなどに応用されている。放射線増感のおもなメカニズムとしてPTXによるG2/Mアレストによるといわれている。今回の結果において、NK105のほうが固形腫瘍細胞におけるG2/MアレストがPTXよりも強い傾向にあることが示され、放射線との併用において、NK105が有意に高い抗腫瘍効果を示した。またPTXあるいはNK105単独投与ではLLC腫瘍がPTX抵抗性のため抗腫瘍効果に差はなか

った。以前の我々のレポートにおいてNK105投与のほうがPTXに比べ、25倍のPTXの腫瘍内集積を認めたので、NK105と放射線併用効果のPTX+放射線に対する優位性はNK105の高い腫瘍集積性による放射線増感効果がもたらされたと思われた。また同時に評価された肺毒性についてはPTX+放射線とNK105+放射線の間で繊維化もコラーゲン沈着においても有意差がなかった。これはNK105が血漿AUCが高いにもかかわらず、正常組織への分布が少ないことに起因していると思われた。

E. 結論

今回の研究で、NK105と放射線の併用は有意に高い抗腫瘍効果を有することが示された。一方で、肺毒性に関しては、PTX+放射線と同程度であった。以上より、さらなる詳細なNK105と放射線併用効果についての見当が必要と思われた。

G. 研究発表

論文発表

1. Y Bae, N Nishiyama, S Fukushima, H Koyama, Y Matsumura, K Kataoka. Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-Triggered Drug Release property:

tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy.

Bioconjugate

Chem.2005,16:122-130.

2. T Hamaguchi, Y Matsumura, M Suzuki, K Shimizu, R Goda, I Nakamura, I Nakatomi, M Yokoyama, K Kataoka T Kakizoe. NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. Brit J Cancer. 92:1240-1246, 2005.
3. H Uchino, Y Matsumura, T Negishi, T Hayashi, T Honda, N Nishiyama, K Kataoka, S Naito, and T Kakizoe. Cisplatin-Incorporating Polymeric Micelles (NC-6004) Can Reduce Nephrotoxicity and Neurotoxicity of Cisplatin in Rats. Brit J Cancer. 93: 678-687, 2005.

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
福典之、西垣裕、田中雅嗣	長寿に関連するミトコンドリアゲノム多型の網羅的解析技術		細胞工学	秀潤者	東京	2005	854-860
福典之、西垣裕、田中雅嗣	ヒトミトコンドリアゲノム多型データベース(mtSNP)	林純一、杉山康雄、坂本亘、田中寛、正木春彦	蛋白質 核酸 酵素	共立出版	東京	2005	1753-1758

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
Lu J., Imamura K., Nomura S., Mafune K., Nakajima A., Kadowaki T., Kubota N., Terauchi Y., Ishii G., Ochiai A., <u>Esumi H.</u> and Kaminishi M.	Chemopreventive effect of peroxisome proliferators activated receptor gamma on gastric carcinogenesis in mice.	Cancer Res.	65(11)	4769-4774	2005
Minchenko OH, Opentanova IL, Ogura T., Minchenko DO, Komoisarenko SV, Caro J., <u>Esumi H.</u>	Expression and hypoxia-responsiveness of 6-phosphofructo-2-kinase/ fructose-2,6-bisphosphatase 4 in mammary gland malignant cell lines.	Acta Biochim Pol.	52(4)	881-888	2005
Suzuki A., Kusaki G., Shimojo Y., Chen J., Ogura T., Kobayashi M. and <u>Esumi H.</u>	Involvement of transforming growth factor-β1 signaling in hypoxia-induced tolerance to glucose starvation	J Biol Chem.	280(36)	31557-31563	2005
Minchenko OH, Ochiai A, Opentanova IL, Ogura T., Minchenko DO, Caro J., Komisarenko SV, <u>Esumi H.</u>	Overexpression of 6-phosphofructo-2-kinase/ fructose-2,6-bisphosphatase-4 in the human breast and colon malignant tumors.	Biochimie	87(11)	1005-10	2005

Suzuki A., Iida S., Kato-Uranishi M., Tajima E., Zhan F., Hanamura I., Huang Y., Ogura T., Takahashi S., Ueda R., Barlogie B., Shaughnessy J. Jr. and <u>Esumi H.</u>	ARK is transcriptionally regulated by the Large-MAF Family and mediates IGF-1-induced cell invasion in multiple myeloma; ARK5 is a new molecular determinant of malignant multiple myeloma.	Oncogene	24	6936-6944	2005
Awale S, Nakashima EM, Kalauni SK, Tezuka Y, Kurashima Y, Lu J, <u>Esumi H</u> and Kadota S.	Angelmarin, a novel anti-cancer agent able to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation.	Bioorg Med Chem Lett.	16(3)	581-583	2005
Kishimoto A., Ogura T. and <u>Esumi H.</u>	A pull-down assay for 5' AMP-activated protein kinase activity using the GST fused protein.	Molecular Biotechnology.	32(1)	17-22	2006
Awale S., Lu J., Kalauni SK, Kurashima Y., Tezuka Y., Kadota S. and <u>Esumi H.</u>	Identification of arctigenin as an anti-tumor agent having the ability to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation.	Cancer Res.	66(3)	1751-1757	2006
Morito N, Yoh K, Fujioka Y, Nakano T, Shimohata H, Hashimoto Y, Yamada A, Maeda A, Matsuno F, Hata H, Suzuki A, Imagawa S, Mitsuya H, <u>Esumi H.</u> , Koyama A, Yamamoto M, Mori N and Takahashi S.	Overexpression of c-Maf contributes to T-Cell Lymphoma in Both Mice and Human.	Cancer Res.	66(2)	812-819	2006
Suzuki A, Ogura T and <u>Esumi H.</u>	Ndr2 acts as the upstream kinase of ARK5 during IGF-1 signaling.	J Biol Chem.			in press
<u>Momose I.</u> , Umezawa Y., Hirose S., Inuma H. and Ikeda D.	Structure-based design of derivatives of tyropeptin A as the potent and selective inhibitors of mammalian 20S proteasome.	Bioorg Med Chem Lett	15	1867-1871	2005

Momose I, Umezawa Y., Hirose S., Iijima M., Iinuma H. and Ikeda D.	Synthesis and activity of tyropeptin A derivatives as potent and selective inhibitors of mammalian 20S proteasome.	Biosci Biotechnol Biochem	69	1733-1742	2005
Masuda T., Ohba S., Kawada M., Osono M., Ikeda D., Esumi H. and Kunimoto S.	Antitumor effect of kigamicin D on mouse tumor models.	J. Antibiotics			in press
Masuda T., Ohba S., Kawada M., Iijima M., Ikeda D. and Kunimoto S.	Augmentation of cellular immunity by kigamicin D.	J. Antibiotics			in press
Inaok, D. K., Takashima, E., Osanai, A., Shimizu, H., Nara, T., Aoki, T., Harada, S. and Kita, K.	Expression, purification, and crystallization of <i>Trypanosoma cruzi</i> dihydroorotate dehydrogenase complexed with orotate	Acta Crystallographica	F61	875-878	2005
Nakamura, K., Sakamoto, K. Kido, Y., Fujimoto, Y., Suzuki, T., Suzuki, M., Yabu, Y., Ohta, N., Tsuda, A., Onuma, M. and Kita, K.	Mutational analysis of the <i>Trypanosoma vivax</i> alternative oxidase: the E(X) ₆ Y motif is conserved in both mitochondrial alternative oxidase and plastid terminal oxidase and is indispensable for enzyme activity	Biochem. Biophys. Res. Commun.	334	593-600	2005
Mi-ichi, F., Miyadera, H., Kobayashi, T., Takamiya, S., Waki, S., Iwata, S. Shibata, S. and Kita, K.	Parasite mitochondria as a target of chemotherapy: The inhibitory effect of licochalcone A on the <i>Plasmodium falciparum</i> respiratory chain	Ann. New York Acad. Sci.	1056	46-54	2005
Yuasa, K., Mi-ichi, F., Kobayashi, T., Yamanouchi, M., Kotera, J., Kita, K. and Omori, K.	PfPDE1, a novel cGMP-specific phosphodiesterase, from the human malaria parasite <i>Plasmodium falciparum</i> .	Biochem. J.	392	221-229	2005
Yabu, Y., Suzuki, T., Nihei, C., Minagawa, N., Hosokawa, T., Nagai, K., Kita, K. and Ohta, N.	Chemotherapeutic efficacy of ascofuranone in <i>Trypanosoma vivax</i> -infected mice without glycerol.	Parasitol. Int.	55	39-43	2006

Sariego, I., Annoura, T., Nara, T., Hashimoto, M., Tsubouchi, A., Iizumi, K., Makiuchi, T., Murata, E., <u>Kita, K.</u> and Aoki, T	Genetic diversity and kinetic properties of <i>Trypanosoma cruzi</i> dihydroorotate dehydrogenase	Parasitol. Int.	55	11-16	2006
Shinjyo, N. and <u>Kita, K.</u>	Up-regulation of Heme Biosynthesis during Neuronal Differentiation.	J. Biochem.			in press
Umetsu K, <u>Tanaka M.</u> , Yuasa I, Adachi N, Miyoshi A, Kashimura S, Park KS, Wei YH, Watanabe G, Osawa M.	Multiplex amplified product-length polymorphism analysis of 36 mitochondrial single-nucleotide polymorphisms for haplogrouping of East Asian populations.	Electrophoresis	26(1)	91-98	2005
Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Yi H, Akao Y, <u>Tanaka M.</u>	Oxidative stress in mitochondria: decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders.	Mol Neurobiol	31(1-3)	81-93	2005
Niemi AK, Moilanen JS, <u>Tanaka M.</u> , Hervonen A, Hurme M, Lehtimaki T, Arai Y, Hirose N, Majamaa K	A combination of three common inherited mitochondrial DNA polymorphisms promotes longevity in Finnish and Japanese subjects.	Eur J Hum Genet	13(2)	166-170	2005
Munakata K, Bundo M, Kato T, Ono H, Sakura N, Oosaki M, Waki C, <u>Tanaka M.</u>	Co-existing point mutations of mitochondrial DNA in a patient with a heart abnormality and Pearson syndrome-like symptoms.	Am J Med Genet A	139(2)	162-164	2005
Kazuno AA, Munakata K, Mori K, <u>Tanaka M.</u> , Nanko S, Kunugi H, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Akiyama T, Washizuka S, Kato N, Kato T.	Mitochondrial DNA sequence analysis of patients with 'atypical psychosis'.	Psychiatry Clin Neurosci	59(4)	497-503	2005

Guo LJ, Oshida Y, Fuku N, Takeyasu T, Fujita Y, Kurata M, Sato Y, Ito M, <u>Tanaka M</u> .	Mitochondrial genome polymorphisms associated with type-2 diabetes or obesity.	Mitochondrion	5(1)	15-33	2005
Moriyama M, Li MX, Kobayashi K, Sinasac DS, Kannan Y, Iijima M, Horiuchi M, Tsui LC, <u>Tanaka M</u> , Nakamura Y, Saheki T	Pyruvate ameliorates the defect in ureogenesis from ammonia in citrin-deficient, mice.	J Hepatol			in press
Komatsu M, Waguri S, <u>Ueno T</u> , Iwata J, Murata S, Tanida I, Ezaki J, Mizushima N, Ohsumi Y, Uchiyama Y, Kominami E, Tanaka K, Chiba T	Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice.	Journal of Cell Biology	169(3)	425-434	2005
Kouno T, Mizuguchi M, Tanida I, <u>Ueno T</u> , Kanematsu T, Mori Y, Shinoda H, Hirata M, Kominami E, Kawano K.	Solution structure of microtubule-associated protein light chain 3 and identification of its functional subdomains.	Journal of Biological Chemistry	280(26)	24610-24617	2005
Iwata J, Ezaki J, Komatsu M, Yokota S, <u>Ueno T</u> , Tanida I, Chiba T, Tanaka K, Kominami E.	Excess peroxisomes are degraded by autophagic machinery in mammals.	Journal of Biological Chemistry	281(7)	4035-4041	2006
Kumanomidou T, Mizushima T, Komatsu M, Suzuki A, Tanida I, Sou Y S, <u>Ueno T</u> , Kominami E, Tanaka K, Yamane T.	The crystal structure of human Atg4b, a processing and deconjugating enzyme for autophagosome-forming modifiers.	Journal of Molecular Biology	355(4)	612-618	2006
Sou YS, Tanida I, Komatsu M, <u>Ueno T</u> , Kominami E.	Phosphatidylserine in addition to phosphatidylethanolamine is an in vitro target of the mammalian Atg8 modifiers, LC3, GABARAP, and GATE-16.	Journal of Biological Chemistry	281(6)	3017-3024	2006

Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, Ueno T, Koike M, Uchiyama Y, Kominami E, Keiji Tanaka	Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration.	Nature				in press
Younsoo Bae, Y Matsumura et al.	Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-Triggered Drug Release property: tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy.	Bioconjugate Chem.	16	122-130		2005
T Hamaguchi, Y Matsumura, et al.	NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumor activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel.;	Brit J Cancer.	92	1240-1246		2005
H Uchino, Y Matsumura, et al.	Cisplatin-Incorporating Polymeric Micelles (NC-6004) Can Reduce Nephrotoxicity and Neurotoxicity of Cisplatin in Rats.	Brit J Cancer.	93	678-687		2005