厚生労働科学研究研究費補助金
第３次対がん総合戦略研究事業

新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究

平成１８年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　西條　長宏

平成１９（２００７）年　４月

目　次

I.　総括研究報告

新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究 ---------------------------- 1
西條長宏

II. 分担研究報告

1. がん生物学に基づく新治療法の開発と評価に関する研究 ---------------------------- 15
西條長宏

2. 固形癌の生物学的情報による治療法の臨床評価 ---------------------------- 19
中川和彦

3. 固形癌に対する分子標的治療の原理の証明のための臨床研究 ---------------------------- 22
田村友秀

4. 分子標的薬物の効率的な臨床評価法に関する研究 ---------------------------- 24
南　博信

5. 乳癌を対象にした分子標的治療薬 ---------------------------- 29
戸井雅和

6. 抗がん剤の分子標的評価と最適化研究 ---------------------------- 32
掛谷秀昭

7. 分子標的薬を含む薬物治療の最適化の基盤研究 ---------------------------- 34
桑野信彦

8. トランスポーターの制御による分子標的治療の開発 ---------------------------- 37
杉本芳一

9. 分子標的の修飾に基づくがん治療最適化の研究 ---------------------------- 39
前原喜彦

10. 固型癌の治療標的分子の探索と機能解析 ---------------------------- 43
小泉史明

11. 分子標的薬等薬物療法のファーマコダイナミックス研究 ---------------------------- 45
西尾和人

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -- 49

IV.　研究成果の刊行物・別刷 -- 58

厚生労働科学研究費補助金（第３次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書

新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究

主任研究者　西條 長宏　国立がんセンター東病院副院長

研究要旨　EGFR変異を有する6つの非小細胞がん株でendogenousに発現している変異型EGFRの活性化状態及びEGFRシグナルを詳細に検討した。Exon19の欠失とExon21のpoint mutationではEGFRの活性化状態が異なった。又、抗EGFR抗体はEGFRの二量体形成とTKのリン酸化を示したが下流シグナルの活性化は認めなかった。抗がん剤投与前のCEC・CEP値は肺がん患者で高値を示した。CBDCA+PTL投与群のうちPR・SD例のCEC・CEP値は抗がん剤投与前有意に高値を示した。Sorafenibの第I相試験にエントリーした患者でFDG・PETで代謝能を検討したが治療により代謝能は低下し、Clinical benefitと相関した。フコース除去抗体によるトラスツズマブのADCC活性の増強効果を健常人、患者全例のリンパ球で認めた。eTag assayはトラスツズマブの新しい効果予測因子としての可能性が示された。Phosmidosine-Etのホスホアミダート結合をスルファモイル基へ変換した類縁化合物は同程度の生理活性を示した。抗エイズ薬のリード化合物の検索の結果、血管新生阻害剤フマギリンがviral protein R機能を抑制することが示された。YB-1の核内局在が乳がん、骨肉種、肺がん等で予後因子となるのはP-glycoproteinの関与によると示唆された。また、腫瘍関連マクロファージの局在の機構を明らかにした。抗がん剤排出トランスポーターBCRPの9種のSNPについて遺伝子導入細胞を作成、その機能を評価した。BCRP-T623C、BCRP-T1291C、BCRP-C458T、BCRP-G1858Aの4つの機能性SNPを同定した。胃がん組織でEGFリガンドの発現状態をみるとHB-EGFが高発現していた。胃がんにおいてAKTのリン酸化の評価による感受性予測の可能性が示された。悪性脳腫瘍の治療標的としてEphA4レセプターを同定しこれを標的とする小分子物質を数種うることができた。

分担研究者　西條　長宏
国立がんセンター東病院
副院長
中川　和彦
近畿大学医学部
助教授
田村　友秀
国立がんセンター中央病院
部長
南　　博信
国立がんセンター東病院
医長
戸井　雅和
東京都立駒込病院
部長
掛谷　秀昭
独立行政法人理化学研究所
副主任研究員
桑野　信彦
久留米大学・先端癌治療研究センター
教授
杉本　芳一
共立薬科大学薬学部
教授
前原　喜彦
九州大学大学院
教授
小泉　史明
国立がんセンター研究所
室長
西尾　和人
近畿大学医学部
教授

A．研究目的

がんの分子生物学的研究の進歩によって増殖・浸潤・転移などがんの生物学的特性を左右する分子が同定され、がん細胞自身あるいはその周辺環境を特異的に修飾することを目的とした治療法が臨床的にも導入されている。これらの薬剤は特別な標的を有するがんのみに有効である。しかし治療の標的が当初予測したものと異なっていたり、またその修飾を適切に把握す

る方法は確立されていない現状である。がん治療成績の更なる向上のためにはがんに特異性の高い化合物の導入とその治療効果、副作用の正確な予測が必須と思われる。本研究では、がん細胞に特異性の高い効果の優れた治療法を開発する。臨床導入に必要な非臨床試験を行うとともに適切な臨床試験によりその効果を評価する。臨床試験の過程で molecular correlative study と呼ばれる抗悪性腫瘍薬の抗腫瘍活性の原理の証明（Proof of principle）研究を行うことによって効果、副作用をモニターしうる生物学的サロゲートマーカーを同定するとともに、その妥当性を明らかにする。また、この過程でえられる臨床的・分子生物学的情報を基にリバーストランスレーショナルスタディを行い、がん治療の新しい分子標的を同定しユニークな治療法を開発する。本研究により治療効果、副作用の正確な予測が可能となれば、がんの治療効果が向上するとともにより優れた新しい薬物療法が効率よく導入され最適化されると思われる。

B．研究方法

EGFR 変異を有する 6 つの非小細胞肺癌細胞株を用い endogenous に発現している変異型 EGFR の活性化状態及び EGFR シグナルを詳細に検討した。変異型 EGFR の恒常的活性化のメカニズムを探索すべく、EGFR 及び主要なリガンドである EGF, TGF-α に対する中和抗体を用いて変異 EGFR をもつ細胞株が autocrine により自身の EGFR を活性化しているかどうか、またクロスリンカーを用いた実験にて変異 EGFR はリガンド非依存的にダイマーを形成し得るかどうかを検索した。

進行性肺がん患者を対象として抗がん剤投与前後に CEC、CEP 値を測定した。初回治療として Carboplatin＋Paclitaxel（CP）を用い CEC, CEP を pre, day8, 22 に測定した。再発治療例には S-1 を用い CEC を pre, day8, 28 に測定した。CEC は CD146(+)、CD105(＋)、CD45(-)で定義し、マグネットビーズ法を用いて、CEP は CD45(-)、CD34(+)、CD133(+)で定義し、フローサイトメトリーを用いて測定を行い、それぞれの値と効果などの臨床情報との関連性を検討した。

各種固形がん患者を対象として、Sorafenib1 回 100 mg より 200、400、600 mg と増量した。抗腫瘍効果の評価は治療開始前、開始 1, 2,ヶ月後、および以後 2 ヶ月毎に CT を実施し、partial response (PR)、stable disease (SD)、progressive disease (PD)に分類した。同時期に FDG-PET を施行し standardized uptake value (SUV)を測定した。SUV に影響を与える食事、血糖値、FDG 投与から撮像までの時間などを統一した。SUV による効果判定は、EORTC から提唱されている 25％以上の SUV の低下を基準とした。合わせて、前臨床試験で sorafenib の biomarker となる可能性が示唆された末梢血単核球における pERK/CD3 細胞比や adrenomedullin 濃度を測定した。

フコースをリツキシマブから除去すると癌抗体療法の作用機序のひとつと考えられている抗体依存性細胞障害活性（ADCC）を高めることが確認されている。結果に基づきフコース遺伝をノックアウトした CHO 細胞を用いフコース除去トラスツズマブを開発しその ADCC 活性を測定した。

細胞周期阻害剤（G1 期停止剤）phosmidosine-Et の構造活性相関研究を行う過程で、本年度は、分子内のホスホアミダート結合に着目し、ホスホアミダート結合をスルファモイル基へ変換した各種類縁化合物の活性を評価した。Vpr 機能抑制物質の簡便なスクリーニング系を構築し、微生物二次代謝産物を用いてスクリーニングを行った。Vpr 機能阻害剤として見出した血管新生阻害剤フマギリンが、細胞レベルで Vpr 機能に与える影響を検討した。

がん薬物療法の感受性を制御する標的分子に関する解析において、(1) YB-1siRNA 処理の乳癌、肺癌や卵巣癌細胞で関連蛋白質の発現の変化を定量的 RT-PCR, ウエスタンブロットならびに共焦点レーザー顕微鏡を用いた免疫細胞染色法で検討した。(2) 免疫組織染色法を用いてヒト乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、舌癌、卵巣癌などの病理材料を対象に、YB-1 の Cap43/NDRG1 の発現を解析する。臨床病理パラメーターや抗がん剤感受性や癌進展の標的分子発現との相関について生物統計学的に解析を進めた。また、がんの新しい治療を導入する仕事に関する解析において、(1) Cap43/NDRG1 の役割を明らかにするために Cap43siRNA や cDNA を導入して発現が低下また上昇したヒト膵癌や乳癌細胞株を樹立した。(2) ヌードマウスを用いてヒトがん細胞を皮下移植して腫瘍の大きさや微小血管密度などを測定した。血管新生能はマウス角膜法を、がん血管新生能についてはマウス背部皮下法で検討した。

9種のアミノ酸変異を伴う *BCRP* の SNP（*G151T*、*C458T*、*C496G*、*A616C*、*T623C*、*T742C*、*T1291C*、*A1768T*、*G1858A*）について、SNP 型 cDNA を作成して Ha-BCRP-IRES-DHFR ベクターに組み込み、これを PA317 細胞に導入して、SNP 型 *BCRP* 遺伝子導入細胞を作成した。対象として、野生型 *BCRP* 導入細胞および過去に我々が報告した *BCRP-G34A*、*BCRP-C421A* の 2 種類の SNP 型 cDNA の導入細胞も同時に作成した。SNP によるアミノ酸変異が BCRP タンパク質の発現と機能に及ぼす影響について解析した。同様に、*MDR1-T3587G* の SNP について、この SNP がコードする I1196S-P-gp の発現と活性について検討した。MCF-7/MDR 細胞の P-gp の発現に対する estrogen の影響を調べた。種々の flavonoid が BCRP によ

る抗がん剤耐性に与える影響について検討した。

DNAチップ（コードリンク）を用いて、悪性脳腫瘍の手術検体を用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。チロシンキナーゼに着目し、分子標的候補遺伝子として EphA4 レセプターを同定した。同遺伝子の機能的意義を明らかにするため、EphA4 レセプターの相互作用分子を Yeast two-hybrid法を用いて brain cDNA ライブラリーを探索し fibroblast growth factor receptor (FGFR)を同定した。リコンビナントタンパクを用いた in vitro、およびHEK293細胞を用いた in vivo での両レセプターの相互作用様式を検討した。EphA4 レセプターの高発現グリオーマ細胞株U251を用いて、増殖能、浸潤能に及ぼす影響を調べると共に、MTT 法をベースに小分子化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、抗腫瘍活性を評価すると共に分子標的薬としての可能性を検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験においては必要最小動物数を用いるとともに適正な飼育を行う。ト殺は苦痛を伴わないよう配慮するとともに大きな腫瘍を担癌状態で長期飼育し苦痛を与えるような事はしない。臨床試験は GCP に準じ全てのプロトコールは各施設の臨床試験審査委員会の許可の下に行う。また効果安全性評価委員により研究の続行中止などに関するアドバイスを受ける。また、遺伝子発現変動解析以外のゲノム解析は行わないが、「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」の趣旨を踏まえた対応を行う。すなわち個人の識別につながる情報は個人情報管理者により管理され連絡した遺伝子発現情報が第三者に渡ることはない。また、情報管理に留意し検体提供者およびその家族への不利益を最小限に留めるよう配慮した。

C．研究結果

EGFRの exon19 の deletion をもつ PC-9, MA-1細胞においてはEGFRの1068番目のチロシン残基の恒常的なリン酸化が認められるのに対し、exon21 の point mutation をもつ KT-2, KT-4 細胞においては1068番目に加え845番目、1173番目のチロシン残基にも恒常的なリン酸化が認められ、変異型によって EGFR の活性化状態が異なることが示唆された。さらにこの EGFR 活性化状態の違いが下流シグナルの及ぼす影響を検討したところ、1173 番目チロシン残基からのシグナルとして知られる Shc のリン酸化状態が exon21 の point mutation をもつ細胞株において亢進していることが見出された。さらに我々は、これら変異型 EGFR の恒常的活性化のメカニズムを探索すべく、EGFR 及び主要なリガンドである EGF, TGF-α に対する中和抗体を用いて変異 EGFR をもつ細胞株が autocrine により自身の EGFR を活性化しているのではないこと、さらにクロスリンカーを用いた実験にて変異 EGFR はリガンド非依存的にダイマーを形成し得ることを見出した。

CEC、CEP の測定はすべての症例（CP; n=31、S-1 群; n=27）において評価可能であった。肺がん患者における CEC の前値は CP 療法群で 595±832/4ml、S-1 療法群で 121±120/4ml と、健常成人 44±47/4ml に比較して有意に高値であった。CEC 値は CP 療法群において、腺がんで扁平上皮がんより有意に高値であったが、性別、病期、PS、喫煙歴などでは差が認められなかった。腫瘍体積と CEC 値の比較では、いずれの治療群においても明らかな相関はみられなかった。治療前後の CEC 値の変動の検討では、CP 群、S-1 群いずれにおいても治療後低下する傾向を認めたが、その傾向は CP 群でより顕著であった。CP 療法における CEP 値の治療後 day8、28 における変動は、day8 でいったん低下した後、day22 で前値のレベルまで回復する傾向が観察され、CEC とは違う挙動がみられた。CEP が骨髄由来の細胞であることから、末梢血中の白血球、好中球値との関連を検討したところ、白血球数は多くの症例で抗がん剤による骨髄抑制が day8 でみられ、その変動は CEP に類似していた。治療効果との関連ではCP療法においてCEC、CEP前値は、PR, SD 患者群では PD 群に比較して有意に高い結果であった。一方、S-1 療法においては、CEC、CEP 値と効果の間に明らかな関連は認められなかった。その他CP療法のPD群はCEC、CEP値が治療後 day8 にいったん低下後、day28 には前値まで回復、または前値より増加する傾向を認めた。

Sorafenib1 回投与量として 100 mg、200、400、600 mgの各用量でそれぞれ、3、15、6、7例、合計31例を治療した。FDG-PET を 23 例（非小細胞肺癌7例、大腸癌6例、腎癌2例、その他8例）で施行した。Clinical benefit が得られた 7 例（PR 1例、4ヶ月以上の SD が得られた 6 例）のうち6例で SUV が治療前値と比べて 25%以上低下し、残りの1例でも 23%の SUV の低下を認めた。また、治療開始 1 ヵ月後の PET で SUV の低下が 25%未満であった 9 例中、8 例が 2 ヶ月目までに病状の進行などで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。血清中 Adrenomedullin 濃度を連日投与開始14および28日目に測定したが、投与前と比べて変化していなかった。また投与開始 28 目の末梢血単核球 pERK/CD3 比も投与前から低下していなかった。

パラフイン包埋標本を用いた初期的探索において、eTag 法により定量される Her 受容体へテ

ロ2量体形成量（index）とtrastuzumabの臨床的抗腫瘍効果が強く相関することが見出された。同意の得られた乳がん患者20例並びに健常者10例の末梢血単核球（PBMC）をeffector cellとして、ヒト乳癌細胞株をtarget cellとして用い、フコース除去ならびに通常型トラスツズマブのADCC活性を測定、比較検討した。フコース除去トラスツズマブのADCC活性は通常型トラスツズマブのそれと比較して有意に高値であった。また化学療法非施行例においてどちらの抗体においてもADCCは有意に高値であった。Her2の発現状況、年齢、ホルモン療法の有無においてはADCC活性との関連が認められなかった。

Phosmidosine-Etのホスホアミダート結合をスルファモイル基へ変換した5'-O-スルファモイル-8-オキソアデノシンは、phosmidosine-Etと同程度に、v-src^{ts}-NRK細胞において正常様形態変化、およびG1期停止作用を有することが明らかになった。Vpr発現の誘導により増殖停止を起こす出芽酵母を利用し，Vpr阻害作用を有する薬剤の簡便なスクリーニング系を構築した。スクリーニングの結果、Vpr機能阻害剤としてフマギリンを見出した。VprはHeLa細胞の細胞周期をG2期で停止させるが、フマギリンはこのVprの作用を抑制した。さらに、フマギリンは、Vpr活性が必要であることが明らかになっているマクロファージへのエイズウィルス感染も阻害した。

がん薬物療法の感受性の制御に関してYB-1の核内移行へのAktの関与を明らかにし、YB-1ノックダウンのヒト卵巣癌や乳癌細胞でMicroarray/QRT-PCRで変動する遺伝子群の中から増殖関連遺伝子を同定した。さらに卵巣癌と乳癌の病理検体を対象にYB-1の核内局在と関連する増殖やホルモン応答遺伝子を同定した。がん間質を標的とした新しいがん薬物療法の導入に関して次の結果を得た。ヒト膵癌において、Cap43の発現上昇は培養系の細胞増殖には影響を与えないが腫瘍増大や血管新生を著明に低下させ、VEGFやIL-8などの血管新生因子の発現が有意に抑制された。さらにCap43はヒト膵癌の微小新生血管密度とも逆相関した。間質応答の中でも炎症反応や腫瘍関連マクロファージの集積について、炎症応答性の血管新生に単球／マクロファージが関与していることを見出した。

野生型*BCRP*導入細胞及び11種類のSNP型*BCRP*導入細胞では、*BCRP* mRNAの発現はほぼ同じレベルであった。*BCRP-T623C*(F208S)導入細胞では、Western blotにおいてほとんどBCRPタンパクが検出されず、細胞膜上のタンパク発現も認められなかった。また、SN-38に対する感受性は親株のPA317細胞と同程度であった。*BCRP-T1291C*（F431L）導入細胞ではWestern blotにおいて糖鎖付加状態が異なると思われる2種類のBCRPタンパクが確認され、SN-38に対する耐性は野生型*BCRP*導入細胞よりも低下していた。*BCRP-C458T*（T153M）導入細胞、*BCRP-G1858A*（D620N)導入細胞では野生型*BCRP*導入細胞よりもBCRPタンパク発現が低下しており、SN-38に対して低レベルの耐性度を示した。*BCRP-C496G*（Q166E)導入細胞では野生型*BCRP*導入細胞よりもBCRPタンパク発現が亢進しており、SN-38に高い耐性を示した。

遺伝子発現解析の結果、EphA4レセプターは約10倍発現が亢進していた。EphA4をbaitとしてYeast two-hybrid法によりbrain cDNAライブラリーをスクリーニングし相互作用分子としてfibroblast growth factor receptor（FGFR）を同定した。リコンビナントタンパクを用いたin vitro、およびHEK293細胞を用いたin vivoでの結合部位を検討したところ、EphA4のキナーゼドメインがFGFRのJMドメインと結合することが判った。さらにEphA4はFGFRとヘテロ複合体を形成し、FGFRの活性化を促進することがわかった。次に、グリオーマ細胞株U251細胞を用いて増殖能、遊走能への影響を調べたところ、EphA4はFGFR複合体を形成し、FGFRシグナル経路を介して増殖能と遊走能を亢進させることを明らかにした。さらにEphA4レセプターの高発現グリオーマ細胞株を用いて、MTT法をベースに小分子化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。8種のリード化合物の候補が得られ、さらにEphA4レセプターの活性抑制効果をウエスタンブロットで検討したところ、2種はスタウロスポリンと同程度、1種はそれを凌ぐキナーゼ抑制効果を認めた。

D．考察

ヒト上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR）のチロシンキナーゼドメインにおける遺伝子変異（exon19 deletion, exon21のpoint mutation）とEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）に対する奏効との間の強い相関関係が明らかとなった。さらにexon19の変異とexon21の変異では、EGFR-TKIで治療された場合の予後が異なるという報告もなされ（Clinical Cancer Research vol.12; p839-844, p3908-3914 2006）、EGFR遺伝子変異の生物学的意義の解明に加え、これらの遺伝子変異のタイプの違いにより何が異なってくるかの検討も、今後のEGFR-TKIの最適使用に不可欠な事項である。これらの遺伝子変異のタイプによって引き起こされるEGFR活性化及び下流シグナルが異なっているという今回の研究成果はEGFR遺伝子変異の生物学的意義に寄与するものと考えられる。

末梢血中のCEC、CEPがCP療法の効果予測マーカーとなりうる可能性が示された。S-1療法に

おいて同様の結果が得られなかった理由として、S-1 が再発治療であること、薬の違い (Paclitaxel は強い血管内皮細胞障害作用を持つ)などが考えられる。また CEP は白血球数の変動に類似した挙動を示したため、測定のタイミングを含めて、本バイオマーカーの有用性をさらに検証する必要性があると考えられた。

FDG-PET により測定した SUV は 4 ヶ月以上の SD や PR など、いわゆる clinical benefit が期待できる 9 例で低下し、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 SD 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。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。一方、前臨床試験の結果より sorafenib の biomarker となると期待された末梢血単核球における pERK/CD3 細胞比や adrenomedullin は有意に変化しておらず、biomarker としては不適切であることが示唆された。

Trastuzumab の心毒性、患者の QOL そして trastuzumab の費用を考えれば、trastuzumab 奏効に関する効果予測因子の開発は必須であり、臨床的に極めて大きなインパクトをもたらす。そんな中われわれのおこなう eTag assay に関する研究は、腫瘍細胞側の要因と宿主側の要因双方からのアプローチにて Trastuzumab の効果予測因子の探索を行うことができる、独創性ならびに新規性の高い研究であるといえる。また、今回新たに示したフコース除去トラスツズマブは従来のトラスツズマブの治療効果を改善する可能性が期待される画期的な研究であるといえる。

5’-O-スルファモイル-8-オキソアデノシンが phosmidosine-Et とほぼ同程度の生理活性を示したことから、スルファモイル基の活性発現への重要性が示唆された。既にカポシ肉腫を有するエイズ患者へのフマギリンの臨床試験が行われ効果が報告されているが、フマギリンの Vpr 機能阻害という新規なメカニズムも薬効に影響している可能性が示唆される。

がん薬物療法の最適化と関連して我々が注目している標的分子 YB-1 の核内局在や発現レベルは、P-糖蛋白質発現やシスプラチン障害 DNA の修復と相関し、グローバル薬剤耐性に関与することがほぼ明らかにできた。そこでさらに、薬物療法効果のバイオマーカーになるか否かがこれからの重要な課題である。他方、がんの新しい薬物療法導入と関連して腫瘍関連マクロファージを標的としたリポソーム化ビスホスホネートは炎症性サイトカインで誘導された血管新生を阻害し、腫瘍の増大を阻害することを見出した。今後、腫瘍関連マクロファージに特異的なバイオマーカーを同定して特異性の高い治療法を考案していきたい。

本研究により、*BCRP-T623C* (F208S)、*BCRP-T1291C* (F431L)、*BCRP-C458T* (T153M)、*BCRP-G1858A* (D620N) などの SNP をもつヒトでは、正常組織の BCRP の活性が低い可能性が示された。我々が過去に報告した BCRP タンパクの発現を 5 分の 1 に低下させる *BCRP-C421A* (Q141K) については、*BCRP-C421A* (Q141K) をもつ患者で BCRP により排出される新規抗がん剤 diflomotecan の血中濃度が上昇することが示されており、今回同定した新規機能性 SNP についても抗がん剤の体内動態に影響を与える可能性が考えられる。

従来、Receptor Tyrosine Kinases (RTKs) はそれぞれ固有のシグナル伝達経路を通じてその機能を果しており、細胞内部ではいくつかの経路は互いに影響しあっている (cross talk) と考えられてきた。異種レセプター間の相互作用に基づいて、癌の増殖、浸潤の分子機構を解明しようとする我々のアプローチは、チロシンキナーゼ 個々の解析では解き明かせない癌におけるシグナル伝達機構および多様性を解明しうるものと考える。異種レセプターが細胞膜上で相互作用し、相手の下流シグナルを制御するというシ新たな情報伝達系の概念を提唱するものである。また本研究では、悪性脳腫瘍の検体で得られた標的候補 EphA4 レセプターについて癌の増殖、浸潤の分子機構を明らかにし、cell-based screening 手法を用いて、EphA4 を標的とする小分子リード化合物を数種得た。臨床試験で得られた標的に対する、小分子化合物の cell based screening に連結させる一連のアプローチをシステマティックに行うことは、今後のファーマコゲノミクスの先駆け的なアプローチと示唆される。

E. 結論

EGFR 遺伝子変異の種類により EGFR-TKIs の臨床効果が異なる可能性が示唆された。

進行性肺がん患者の化学療法前後の CEC、CEP 値の評価は可能であり、Carboplatin ± Paclitaxel の初回治療患者において PR、SD 群で前値が有意に高値であった。CEC、CEP が初回肺がん化学療法 (CP 療法) の効果予測バイオマーカーとなる可能性が示された。

Sorafenib の第 I 相試験において biomarker を探索した結果、FDG-PET で腫瘍の代謝能を評価することは抗腫瘍効果を早期に検出する可能性が示唆されたが、末梢血単核球における pERK/CD3 細胞比や adrenomedullin は biomarker とは不適切であった。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 FDG-PET による SUV 測定の意義を評価する必要がある。

乳癌を対象に、eTag assay は臨床試験の予測を可能としフコース除去トラスツズマブは抗腫

瘍活性増強をもたらすと示唆された。

細胞周期阻害剤（G1 期停止剤）phosmidosine-Et のさらなる構造活性相関研究の結果、分子内のホスホアミダート結合をスルファモイル基へ変換した類縁化合物が同程度の生理活性を有することを明らかにした。血管新生阻害剤フマギリンが、後天性免疫不全症候群（HIV）の原因ウィルスであるヒト免疫不全ウィルス（HIV-1）がコードするタンパク質の１つである Vpr（viral protein R）の機能を抑制したことから、新しい抗がん剤・抗エイズ薬のリード化合物になりうる可能性が示された。

YB-1 の核内局在は Akt シグナルの活性化は必要であるが、薬剤耐性のみならず EGFR ファミリーをはじめとした増殖レセプターの発現に関与していた。Cap43/NDRG1 は膵癌における血管新生因子や CXC ケモカインの発現を制御しがん血管新生に影響を与え、膵癌患者の予後因子ともなることが示唆された。

BCRP 遺伝子の SNP の検索とその機能の評価を行い、BCRP タンパク質の発現と活性を消失させる *BCRP-T623C*（F208S）、BCRP タンパク質の発現あるいは活性を低下させる *BCRP-T1291C*(F431L)、*BCRP-C458T*（T153M）、*BCRP-G1858A*（D620N）の４つの機能性 SNPs を同定した。

悪性脳腫瘍の臨床検体を用いた遺伝子発現解析により同定した標的候補 EphA4 レセプターについて、その増殖、浸潤能に及ぼす影響とメカニズムを明らかにし、さらに EphA4 を標的とする小分子リード化合物を数種得ることができた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表

1) Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N, Furuse J, Ishii H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, Saijo N. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. J Clin Oncol. 2007; 25(1): 32-42.
2) Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Saijo N. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity. Lung Cancer 2007; 55(3): 337-341.
3) Kubota K, Goto K, Yoh K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Saijo N, and Nishiwaki Y. First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. J. Clin. Oncol. 2006; 24(1): 64-69.
4) Watanabe H, Kunitoh H, Yamamoto S, Kawasaki S, Inoue A, Hotta K, Shiomi K, Kusumoto M, Sugimura K, Saijo N. Effect of the introduction of minimum lesion size on interobserver reproducibility using RECIST guidelines in non-small cell lung cancer patients. Cancer Sci. 2006; 97(3): 214-218.
5) Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. J. Clin. Oncol. 2006; 24(14): 2188-2196.
6) Olopade OI, Schwartsmann G, Saijo N, Thomas CR Jr. Disparities in cancer care: a worldwide perspective and roadmap for change. J Clin Oncol. 2006; 24(14): 2135-2136.
7) Niho S, Goto K, Yoh K, Kim YH, Ohmatsu, H., Kubota, K., Saijo, N., and Nishiwaki Y. Interstitial shadow on chest CT is associated with the onset of interstitial lung disease caused by chemotherapeutic drugs. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(5): 269-273.
8) Saijo N. Recent trends in the treatment of advanced lung cancer. Cancer Sci. 2006; 97(6): 448-452.
9) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T, Saijo N, Tamura T. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. Radiother Oncol. 2006; 80(1): 93-97.
10) Sekine I, Ohe Y, Saijo N, Tamura T. Clinical trials for lung cancer in progress in Japan. Tumor of the Chest 2006; 463-469.
11) Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N, Tamura T. Common arm analysis: one approach to develop the basis for global standardization in clinical trials of non-small cell lung cancer. Lung cancer 2006; 53(2): 157-164.
12) Saijo T, Ishii G, Ochiai A, Yoh K, Goto K, Nagai K, Kato H, Nishiwaki Y, Saijo N. Eg5 expression is closely correlated with the response of advanced non-small cell lung cancer to antimitotic agents

combined with platinum chemotherapy. Lung Cancer 2006; 54(2): 217-25.

13) Sekine I, Nokihara H, Sumi M, Saijo N, Nishiwaki Y, Ishikura S, Mori K, Tsukiyama I, Tamura T. Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. J Thoracic Oncol. 2006; 1(8): 810-815.

14) Wislez M, Beer DG, Wistuba I, Cadranel J, Saijo N, Johnson BE. Molecular biology, genomics, and proteomics in bronchioloalveolar carcinoma. J Thoracic Oncol. 2006; 1(9): S8-S12.

15) Kim SR, Ozawa S, Saito Y, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, Hamaguchi T, Shirao K, Muto M, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J. Fourteen novel genetic variations and haplotype structures of the TYMS gene encoding human thymidylate synthase (TS). Drug Metab Pharmacokinet. 2006; 21(6): 509-16.

16) Shimizu T, Satoh T, Tamura K, Ozaki T, Okamoto I, Fukuoka M, and Nakagawa K. Oxaliplatin / fluorouracil / leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: Post approval Japanese population experience. Int J Clin Oncol 2007; *in press.*

17) Tamura K, Nakagawa K, Kurata T, Satoh T, Nogami T, Takeda K, Mitsuoka S, Yoshimura N, Kudoh S, Negoro S, and Fukuoka M. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses. Cancer Chemother Pharmacol 2007; *in press.*

18) Ikeda M, Okamoto I, Tamura K, Satoh T, Yonesaka K, Fukuoka M, and Nakagawa K. Down-regulation of survivin by ultraviolet C radiation is dependent on p53 and results in G(2)-M arrest in A549 cells. Cancer Lett 2007; *in press.*

19) Okabe T, Okamoto I, Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, Takada M, Fukuoka M, and Nakagawa K. Differential Constitutive Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Bearing EGFR Gene Mutation and Amplification. Cancer Res 2007; 67(5): 2046-53.

20) Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, Nakagawa K, Kudoh S, Takada M, Minato Y, and Fukuoka M. Phase II study of weekly paclitaxel for Relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res 2006; 26: 777-82.

21) Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, and Fukuoka M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006; 17: 1028-29.

22) Nakagawa K. Clinical development of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in Japan. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58: 33-37.

23) Nakagawa K, Kudoh S, Matsui K, Negoro S, Yamamoto N, Latz J E, Adachi S, and Fukuoka M. A phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B12 in Japanese patients with solid tumours. Br J Cancer 2006; 95: 677-82.

24) Asai G, Yamamoto N, Kurata T, Tamura K, Uejima H, Nakagawa K, and Fukuoka M. Phase I and Pharmacokinetic Study of Combination Chemotherapy Using Irinotecan and Paclitaxel in Patients with Lung Cancer. J Thorac Oncol 2006; 1: 226-30.

25) Kaneda H, Kurata T, Tamura K, Uejima H, Nakagawa K, and Fukuoka M. A Phase I Study of Irinotecan in Combination with Amrubicin for Advanced Lung Cancer Patients. Anticancer Res 2006; 26: 2479-85.

26) Hyodo I, Shirao K, Doi T, Hatake K, Arai Y, Yamaguchi K, Tamura T, Takemiya S, Takiuchi H, Nakagawa K, and Mishima H. A phase II Study of the global dose and schedule of capecitabine in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 410-17.

27) Yamamoto N, Nakagawa K, Uejima H, Sugiura T, Takada Y, Negoro S, Matsui K, Kashii T, Takada M, Nakanishi Y, Kato T, and Fukuoka M. Randomized Phase II study of Carboplatin/Gemcitabine versus Vinorelbine/Gemcitabine in Patients With Advanced Non small Cell Lung Cancer. West Japan Thoracic Oncology Group(WJTOG) 0104. Cancer 2006; 107: 599-605.

28) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, Shinkai T, Sawa T, Goto I, Semba H, Seto T, Ando M, Satoh T, Yoshimura N, Negoro S, and Fukuoka M. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006; 24: 3657-63.
29) Yamamoto N, Nishimura Y, Nakagawa K, Matsui K, and Fukuoka M. Phase I/II study of weekly docetaxel dose escalation in combination with fixed weekly cisplatin and concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58: 285-91.
30) Kurata T, Matsuo K, Takada M, Kawahara M, Tsuji M, Matsubara Y, Otani N, Matsuyama S, Muraishi K, Fujita T, Ishikawa M, Koyano K, Okamoto I, Satoh T, Tamura K, Nakagawa K, and Fukuoka M. Is the Importance of Achieving Stable Disease Different between Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors and Cytotoxic Agents in the Second-Line Setting for Advanced Non-small Cell Lung Cancer? J Thorac Oncol 2006; 1: 684-91.
31) Saito H, Kudoh S, Nakagawa K, Negoro S, Matsui K, Semba H, and Takada M. Phase II study of 3-week scheduling of irinotecan in combination with cisplatin in patients with advanced non small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2006; 29: 503-07.
32) Saito H, Takada Y, Ichinose Y, Eguchi K, Kudoh S, Matsui K, Nakagawa K, Takada M, Negoro S, Tamura K, Ando M, Tada T, and Fukuoka M. Phase II Study of Etoposide and Cisplatin With Concurrent Twice-Daily Thoracic Radiotherapy Followed by Irinotecan and Cisplatin in Patients With Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. J Clin Oncol 2006; 24: 5247-52.
33) Kurata T, Tamura K, Okamoto I, Satoh T, Nakagawa K, and Fukuoka M. Pemetrexed-induced edema of the eyelid. Lung Cancer 2006; 54: 241-42.
34) Takeda K, Arao T, Yokote H, Komatsu T, Yanagihara K, Sasaki H, Yamada Y, Tamura T, Fukuoka K, Kimura H, Saijo N, and Nishio K. AZD2171 shows potent antitumor activity against gastric cancer over-expressing FGFR2/KGFR. Clin Cancer Res. 2007; *in press.*
35) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M, for the FACS cooperative group. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol. 2007; 18: 317-323.
36) Fujisaka Y, Horiike A, Shimizu T, Yamamoto N, Yamada Y, Tamura T. Phase 1 Clinical Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Solid Tumors. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(12): 768-74.
37) Tamura T, Minami H, Yamada Y, Yamamoto N, Shimoyama T, Murakami H, Horiike A, Fujisaka Y, Shinkai T, Tahara M, Kawada K, Ebi H, Sasaki Y, Jiang H, Saijo N. A phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. J Thoracic Oncol. 2006; 1(9): 1002-1009.
38) Kimura H, Fujiwara Y, Sone T, Kunitoh H, Tamura T, Kasahara K, Nishio K. EGFR mutation status in tumour-derived DNA from pleural effusion fluid is a practical basis for predicting the response to gefitinib. Br J Cancer. 2006; 95: 1390-1395.
39) Sekine I, Takada M, Nokihara H, Yamamoto S, Tamura T. Knowledge of efficacy of treatments in lung cancer is not enough, their clinical effectiveness should also be known. J Thorac Oncol. 2006; 1: 398-402.
40) Kimura H, Fujiwara Y, Sone T, Kunitoh H, Tamura T, Kasahara K, Nishio K. High sensitivity detection of epidermal growth factor receptor mutations in the pleural effusion of non-small cell lung cancer patients. Cancer Sci. 2006; 97(7): 642-8.
41) Kimura H, Kasahara K, Kawaishi M, Kunitoh H, Tamura T, Holloway B, Nishio K. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a

predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2006; 12(13): 3915-21.

42) Yamada Y, Tamura T, Yamamoto N, Shimoyama T, Ueda Y, Murakami H, Kusaba H, Kamiya Y, Saka H, Tanigawara Y, McGovren JP, Natsumeda Y. Phase I and pharmacokinetic study of edotecarin, a novel topoisomerase I inhibitor, administered once every 3 weeks in patients with solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 58(2): 173-82

43) Sakai K, Yokote H, Murakami-Murofushi K, Tamura T, Saijo N, Nishio K. In-frame deletion in the EGF receptor alters kinase inhibition by gefitinib. Biochem J. 2006; 397(3): 537-43.

44) Maekawa K, Itoda M, Sai K, Saito Y, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Kunitoh H, Yamamoto N, Tamura T, Minami H, Kubota K, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Genetic variations and haplotype structure of the ABC transporter gene *ABCG2* in a Japanese population. Drug Metab Pharmacokin 2006; 21: 109-121.

45) Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Murofushi K, Sekijima M, Kaji N, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Dimerization and the signal transduction pathway of a small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor. FASEB J. 2006; 20(2): 311-3.

46) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Hamaguchi T, Yoshida T, Kubota K, Ohtsu A, Muto M, Minami H, Saijo N, Kamatani N, and Sawada JI. Haplotype structures of the UGT1A gene complex in a Japanese population. Pharmacogenomics J. 2006; 6(1): 63-75.

47) Edelman MJ, Sekine I, Tamura T, and Saijo N. Geographic variation in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. Semin Oncol. 2006; 33(1 Suppl 1): S39-44.

48) Fujisaka Y, Tamura T, Ohe Y, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Nokihara H, Horiike A, Kodama T, Saijo N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of weekly epoetin beta in lung cancer patients. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(8): 477-482.

49) Nakajima Y, Yoshitani T, Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Kaniwa N, Kurose K, Ozawa S, Aoyagi N, Kamatani N, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Saijo N, Katori N, Sawada J. Impact of the haplotype *CYP3A4*16B* harboring the Thr185Ser substitution on paclitaxel metabolism in Japanese cancer patients. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 179-191.

50) Sai K, Itoda M, Saito Y, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Genetic variations and haplotype structures of the ABCB1 gene in a Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences. Ann Hum Gent. 2006; 70: 605-622.

51) Akechi T, Taniguchi K, Suzuki K, Okamura M, Minami H, Okuyama T, Furukawa TA, Uchitomi Y. Multifaceted psychosocial intervention program for breast cancer patients after first recurrence: feasibility study. Psycho-Oncol; *in press.*

52) Saeki T, Nomizu T, Toi M, Ito Y, Noguchi S, Kobayashi T, Asaga T, Minami H, Yamamoto N, Aogi K, Ikeda T, Ohashi Y, Sato W, Tsuruo T. Dofequidar fumarate (MS-209) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil for patients with advanced cr recurrent breast cancer. J Clin Oncol; *in press.*

53) Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and *UGT1A* genetic polymorphisms in Japanese: Roles of *UGT1A1*6* and **28.* Pharmacogenetics Genomics; *in press.*

54) Nakajima M, Komagata S, Fujiki Y, Kanada Y, Ebi H, Itoh K, Mukai H, Yokoi T, Minami H. Genetic polymorphisms of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients. Pharmacogenetics Genomics; *in*

press.
55) Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim S-R, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sugai K, Minami N, Kimura H, Goto Y, Minami H, Yoshida T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J. *CYP2C8* haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. Pharmacogenetics Genomics; *in press.*
56) Kawada K, Murakami K, Sato T, Kojima Y, Ebi H, Mukai H, Tahara M, K Shimokata, Minami H. Prospective study of positron emission tomography for evaluation of the activity of lapatinib, a dual inhibitor of the ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, in patients with advanced tumors. Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 44-48.
57) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Ogawa Y, Ishizawa K, Minami H, Utsunomiya A, Taniwaki M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Hayashi M, Seriu T, Hotta T. Phase II study of oral fludarabine phsopate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24: 174-180.
58) Ogawa Y, Hotta T, Tobinai K, Watanabe T, Sasaki Y, Minami H, Morishima Y, Ogura M, Seriu T. Phase I and pharmacokinetic study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2006; 17: 330-333.
59) Minami H, Kawada K, Sasaki Y, Igarashi T, Saeki T, Tahara M, Itoh K, Fujii H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of protein-unbound docetaxel in cancer patients. Cancer Sci 2006; 97: 235-241.
60) Araki K, Sangai T, Miyamoto S, Meda H, Zhang S, Nakamura M, Ishii G, Hasebe T, Kusaka H, Akiyama T, Tokuda Y, Nagai K, Minami H, Ochiai A. Inhibition of bone-derived insulin-like growth factors by a ligand specific antibody suppresses the growth of human multiple myeloma in the human adult bone explanted in NOD/SCID mouse. Int J Cancer 2006; 118: 2602-2608.
61) Kim SR, Saito Y, Maekawa K, Kaniwa N, Ueno H, Okusaka T, Morizane C, Yamamoto N, Ikeda M, Yoshida T, Minami H, Furuse J, Ishii H, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Thirty novel genetic variations in the *SLC29A1* gene encoding human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1). Drug Metab Pharmacokin 2006; 21: 248-256.
62) Yoh K, Tahara M, Kawada K, Mukai H, Nakata M, Itoh K, Kawashima M, Nishimura H, Hayashi R, Ogino T, Minami H. Chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent olfactory neuroblastoma. Asia-Pacific J Clin Oncol 2006; 2:180-184.
63) Kimura H, Kasahara K, Shibata K, Sone T, Yoshimoto A, Kita K, Ichikawa Y, Waseda Y, Watanabe K, Shirasaki H, Ishiura Y, Mizuguchi M, Nakatsumi Y, Kashii T, Kobayashi M, Kunitoh H, Tamura T, Nishio K, Fujimura M, and Nakao S. EGFR mutation of tumor and serum in the gefitinib treated patients with chemotherapy-naïve non-small cell lung cancer. Int Thoracic Oncol. 2006; 1: 260-267.
64) Morishima Y, Ogura M, Yoneda S, Sakai H, Tobinai K, Nishiwaki Y, Minami H, Hotta T, Ezaki K, Ohe Y, Yokoyama A, Tsuboi M, Mori K, Watanabe K, Ohashi Y, Hirashima K, Saijo N, and Japan Erythropoietin Study Group. Once-weekly epoetin-beta improves hemoglobin levels in cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a randomized, double-blind, dose-finding study. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(10): 655-661.
65) Dewan D, Dewan MZ, Terunuma H, Takada M, Tanaka Y, Abe H, Sata T, Toi M. Role of natural killer cells in hormone-dependent rapid tumor formation and spontaneous metastasis of breast cancer cells in vivo. Breast Cancer Res Treat; *Accepted.*
66) Yamaguchi T, Bando H, Mori T, Takahashi K, Matsumoto H, Yasutome M, Herbert W, Toi M. Overexpression of soluble vascular endothelial growth factor receptor in colorectal cancer: Association with progression and prognosis. Cancer Sci 2007; 98(2): 219-25.
67) Toi M, Iino Y. Who benefits from hormone therapy? Breast Cancer 2006; 13:117-122.
68) Dewan MZ, Ahmed S, Iwasaki Y, Ohba K, Toi M, Yamamoto N. Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast

cancer. Biomed Pharmacother 2006 ; 60: 273-276.
69) Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. Breast Cancer 2006; 13: 38-48.
70) Suzuki T, Toi M, Saji S, Horiguchi K, Aruga T, Suzuki E, Horiguchi S, Funata N, Karasawa K, Kamata N. Early breast cancer. Int J Clin Oncol 2006; 11:108-119.
71) Dewan MZ, Terunuma M, Toi M, Tanaka Y, Katano H, Deng X, Abe H, Nakasone T, Mori N, Sata T, Yamamoto N. Potential role of natural killer cells in controlling growth and infiltration of AIDS-associated primary effusion lymphoma cells. Cancer Sci. 2006; 97: 1381-1387.
72) Ueno T, Chow LW, Toi M. Increases in circulating VEGF levels during COX-2 inhibitor treatment in breast cancer patients. Biomed Pharmacother 2006; 60: 277-279.
73) Muta M, Matsumoto G, Nakashima E, Toi M. Mechanical analysis of tumor growth regression by the cyclooxygenase-2 Inhibitor, DFU, in a Walker256 rat tumor model: Importance of monocyte chemoattractant protein-1 modulation. Clin Cancer Res 2006; 12: 264-272.
74) Bando H, Weich H, Horiguchi S, Funata N, Ogawa T, Toi M. The association between vascular endothelial growth factor-C, its corresponding receptor, VEGFR-3, and prognosis in primary breast cancer: A study with 193 cases. Oncology Rep 2006; 15:653-659.
75) Dewan MZ, Uchihara J, Terashima K, Honda M, Sata T, Ito M, Fujii N, Uozumi K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kubuki Y, Okayama A, Toi M, Mori N, Yamamoto N. Efficient intervention of growth and infiltration of primary adult T-cell leukemia cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir. Blood 2006; 107: 716-724.
76) Taguchi H, Ohkubo A, Sekine M, Seio K, Kakeya H, Osada H, Sasaki T. Synthesis and biological properties of new phosmidosine analogs having an N-acylsulfamate linkage. Nucleos. Nucleot. Nucl. 2006; 25: 647-654.
77) Watanabe N, Nishihara Y, Yamaguchi T, Koito A, Miyoshi H, Kakeya H, Osada H. Fumagillin suppresses HIV-1 infection of macrophages through the inhibition of VPR activity. FEBS Lett. 2006; 580: 2598-2602.
78) Matsuzawa M, Kakeya H, Yamaguchi J, Shoji M, Onose R, Osada H, Hayashi Y. Enantio- and diastereoselective total synthesis of (+)-panepophenanthrin, an ubiquitin-activating enzyme inhibitor, and biological properties of its new derivatives. Chem. Asian. J. 2006; 1: 845-851.
79) Shiina I, Uchimaru T, Shoji M, Kakeya H, Osada H, Hayashi Y. Computational study on the reaction mechanism of the key thermal [4+4] cycloaddition reaction in the biosynthesis of epoxytwinol A. Org. Lett. 2006; 8: 1041-1044.
80) Yamaguchi J, Toyoshima M, Shoji M, Kakeya H, Osada H, Hayashi Y. Concise, enantio- and diastereo-selective total syntheses of fumagillol, RK-805, FR65814, ovalicin and 5-demethylovalicin, using the proline-mediated, catalytic, asymmetric α-aminoxylation. Angew. Chem. Int. Ed. 2006; 45: 789-793.
81) Ueda S, Basaki Y, Yoshie M, Ogawa K, Sakisaka S, Kuwano M, and Ono M. PTEN/Akt signaling through epidermal growth factor receptor is prerequisite for angiogenesis by hepatocellular carcinoma cells that is susceptible to inhibition by gefitinib. Cancer Res. 2006; 66: 5346-5353.
82) Fotovati A, Fujii T, Yamaguchi M, Kage M, Shirouzu K, Oie S, Basaki Y, Ono M, Yamana H, and Kuwano M. 17β-Estradiol induces downregulation of Cap43/NDRG1/Drg-1, a putative differentiation-related and metastasis suppressor gene, in human breastcancer cells. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 3010-3018.
83) Maruyama Y, Ono M, Kawahara A, Yokoyama T, Basaki Y, Kage M, Aoyagi S, Kinoshita H, and Kuwano M. Tumor growth suppression in pancreatic cancer by a putative metastasis suppressor gene Cap43/NDRG1/Drg-1 through modulation of angiogenesis. Cancer Res. 2006; 66: 6233-6242.
84) Oie S, Ono M, Yano H, Maruyama Y, Terada T, Yamada Y, Ueno T, Kojiro M, Hirano K, and Kuwano M. The upregulation of type I

interferon receptor gene plays a key role in hepatocellular carcinoma cells in the synergistic antiproliferative effect by 5-fluorouracil and interferon-α. Int. J. Oncol. 2006; 29: 1469-1478.

85) Ono M, and Kuwano M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor EGFR activation and responses to gefitinib and other EGFR-targeting drugs (CCR Forum). Clin. Cancer Res. 2006; 12: 7242-7251.

86) Yano H, Ogasawara S, Momosaki S, Akiba J, Kojiro S, Fukahori S, Ishizaki H, Kuratomi K, Basaki Y, Oie S, Kuwano M, and Kojiro M. Growth inhibitory effects of regulated IFN α-2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo. Liver Int. 2006; 26: 964-975.

87) Uchiumi T, Fotovati A, Sasaguri T, Shibahara K, Shimada T, Fukuda T, Nakamura T, Izumi H, Tsuzuki T, Kuwano M, and Kohno K. YB-1 is important for an early stage embryonic development: Neural tube formation and cell proliferation. J. Biol. Chem. 2006; 281: 40440-40449.

88) Yoshioka S, Okawa C, Takahashi S, Katayama K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, and Sugimoto Y. The identification of two germ-line mutations in the human breast cancer resistance protein gene that result in the expression of a low/non-functional protein. Pharm. Res. ; *in press*.

89) Katayama K, Masuyama K, Yoshioka S, Hasegawa H, Mitsuhashi J, and Sugimoto Y. Flavonoids inhibit breast cancer resistance protein-mediated drug resistance: transporter specificity and structure-activity relationship. Cancer Chemother. Pharmacol. ; *in press*.

90) Yanase K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, and Sugimoto Y. Functional SNPs of the breast cancer resistance protein-therapeutic effects and inhibitor development. Cancer Letters 2006; 234: 73-80.

91) Mutoh K, Mitsuhashi J, Kimura Y, Tsukahara S, Ishikawa E, Sai K, Ozawa S, Sawada J, Ueda K, Katayama K, and Sugimoto Y. A T3587G germ-line mutation of the MDR1 gene encodes a nonfunctional P-glycoprotein. Mol. Cancer Ther. 2006; 5: 877-884.

92) Mutoh K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, Katayama K, and Sugimoto Y. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in *MDR1*-transduced human breast cancer cells. Cancer Sci. 2006; 97: 1198-1204.

93) Tokunaga E, Oki E, Kimura Y, Yamanaka T, Egashira A, Nishida K, Koga T, Morita M, Kakeji Y, Maehara Y. Coexistence of the loss of heterozygosity at the PTEN locus and HER2 overexpression enhances the Akt activity thus leading to a negative progesterone receptor expression in breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 2007; 101(3): 249-57.

94) Yamanaka T, Okamoto T, Ichinose Y, Oda S, Maehara Y. Methodological aspects of current problems in target-based anticancer drug development. Int J Clin Oncol 2006; 11(3): 167-75.

95) Tokunaga E, Oki E, Nishida K, Koga T, Yoshida R, Ikeda K, Kojima A, Egashira A, Morita M, Kakeji Y, Maehara Y. Aberrant hypermethylation of the promoter region of the CHFR gene is rare in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 97(2): 199-203.

96) Tokunaga E, Oki E, Nishida K, Koga T, Egashira A, Morita M, Kakeji Y, Maehara Y. Trastuzumab and breast cancer: developments and current status. Int J Clin Oncol 2006; 11(3): 199-208.

97) Tokunaga E, Kimura Y, Oki E, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K, Yamamoto M, Ikebe M, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y. Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. Int J Cancer 2006; 118(2): 284-9.

98) Tokunaga E, Kimura Y, Mashino K, Oki E, Kataoka A, Ohno S, Morita M, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y. Activation of PI3K/Akt signaling and hormone resistance in breast cancer. Breast Cancer 2006; 13(2): 137-44.

99) Tokunaga E, Kataoka A, Kimura Y, Oki E, Mashino K, Nishida K, Koga T, Morita M, Kakeji Y, Baba H, Ohno S, Maehara Y. The association between Akt activation and resistance to hormone therapy in metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2006; 42(5): 629-35.

100) Takahashi I, Emi Y, Kakeji Y, Tokunaga E, Ushiro S, Oki E, Watanabe M, Baba H,

Baba H, Maehara Y. Phase I study of S-1 and biweekly docetaxel combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer. Oncol Rep 2006; 15(4): 849-54.

101) Oki E, Kakeji Y, Yoshida R, Ikeda K, Nishida K, Koga T, Egashira A, Tokunaga E, Morita M, Baba H, Maehara Y. [A randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant oral fluoropyrimidine derivative therapy after curative resection for stage II/III rectal cancer-adjuvant chemotherapy trial of S-1 for rectal cancer (ACTS-RC)]. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33 Suppl 1: 138-43.

102) Oki E, Kakeji Y, Baba H, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, Futatsugi M, Yamamoto M, Ikebe M, Maehara Y. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphate and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21(5): 814-8.

103) Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, Maehara Y. Relationship of hypoxia-inducible factor 1alpha and p21$^{WAF1/CIP1}$ expression to cell apoptosis and clinical outcome in patients with gastric cancer. World J Surg Oncol 2006; 4: 94.

104) Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, Irie K, Yonemura T, Konishi F, Maehara Y. Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1alpha overexpression in gastric carcinomas. J Surg Oncol 2006; 94(2): 149-54.

105) Aishima S, Basaki Y, Oda Y, Kuroda Y, Nishihara Y, Taguchi K, Taketomi A, Maehara Y, Hosoi F, Maruyama Y, Fotovati A, Oie S, Ono M, Ueno T, Sata M, Yano H, Kojiro M, Kuwano M, and Tsuneyoshi M. High expression of insulin-like growth factor binding protein-3 is correlated with lower portal invasion and better prognosis in human hepatocellular carcinoma. Cancer Sci. 2006; 97: 1182-1190.

106) Koizumi F, Kitagawa M, Negishi T, Onda T, Matsumoto S, Hamaguchi T, and Matsumura Y. Novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial growth factor-secreting bulky tumors. Cancer Res. 2006; 66: 10048-10056.

107) Negishi T, Koizumi F, Uchino H, Kuroda J, Kawaguchi T, Naito S, and Matsumura Y. NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, is a more potent radiosensitising agent compared to free paclitaxel. Br. J. Cancer 2006; 95: 601-606.

108) Shimoyama T., Koizumi F, Fukumoto H, Kiura K, Tanimoto M, Saijo N, and Nishio K. Effects of different combinations of gefitinib and irinotecan in lung cancer cell lines expressing wild or deletional EGFR. Lung Cancer 2006; 53: 13-21.

109) Shimoyama T, Hamano T, Natsume T, Koizumi F, Kiura K, Tanimoto M, and Nishio K. Reference profiling of the genomic response induced by an anti-microtubule agent TZT-1027 (Soblidotin) *in vitro*. Pharmacogenomics J. 2006; 6: 388-396.

110) Arao T, Yanagihara K, Takigahira M, Takeda M, Koizumi F, Shiratori Y, and Nishio K. ZD6474 inhibits tumor growth and intraperitoneal dissemination in a highly metastatic orthotopic gastric cancer model. Int. J. Cancer 2006; 118: 483-489.

111) Horiike A, Kimura H, Nishio K, Ohyanagi F, Satoh Y, Okumura S, Ishikawa Y, Nakagawa K, Horai T, and Nishio M. Detection of epidermal growth factor receptor mutation in transbronchial needle aspirates of non-small cell lung cancer. Chest 2007; *in press*.

112) Wakasugi T, Izumi H, Uchiumi T, Suzuki H, Arao T, Nishio K, and Kohno K. ZNF143 interacts with p73 and is involved in cisplatin resistance. Oncogene 2006; *Epub ahead of print*.

113) Sone T, Kasahara K, Kimura H, Nishio K, Mizuguchi M, Nakatsumi Y, Shibata K, Waseda Y, Fujimura M, and Nakao S. Comparative analysis of epithelial growth factor receptor mutations and gene amplificantion as predictors of gefitinib efficacy in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. Cancer 2007; *in press*.

114) Sekine I, Nishio K, Tamura T, and Saijo N. A literature review of genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents. Jpn J Clin Oncol. 2007; *in press*.

115) Igarashi Y, Izumi H, Uchiumi T, Nishio K, Arao T, Tanabe M, Uramoto H, Sugio K, Yasumoto K, Sasaguri Y, Wang KY, Otuji Y,

and Kohno K. Clock and ATF4 transcription system regulates drug resistance in human cancer cell lines. Oncogene 2006; *Epub ahead of print.*
116) Ohashi R, Takahashi F, Cui R, Yoshioka M, Gu T, Sasaki S, Tominaga S, Nishio K, Tanabe K, and Takahashi K. Interaction between CD44 and hyaluronate induces chemoresistance in non-small cell lung cancer cell. Cancer Lett. 2006; *Epub ahead of print.*
117) Nishio K, and Arao T. Progress in the field of molecular biology and application of biotechnology to medical oncology. Acta Med Kinki Univ. 2006; 31: 57-62.
118) Kawaishi M, Yokote H, Kimura H, Kasahara K, and Nishio K. Development and characterization of an antibody specifically recognizing a mutant EGFR (L858R) protein expressed frequently in non-small cell lung cancer. Acta Med Kinki Univ. 2006; 31: 67-74.
119) Nishio M, Taguchi F, Ohyanagi F, Horiike A, Ishikawa Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, and Nishio K. Gefitinib efficacy associated with multiple expression of HER family in non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2006; 26: 3761-3765.
120) Kato T, and Nishio K. Clinical aspects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Benefit and risk. Respirology 2006; 11: 693-698.
121) Basaki Y, Hosoi F, Oda Y, Fotovati A, Maruyama Y, Oie S, Ono M, Izumi H, Kohno K, Sakai K, Shikmoyama T, Nishio K, and Kuwano M. Akt-dependent nuclear localization of malignant characteristics by ovarian cancer cells. Oncogene 2006; *Epub ahead of print.*
122) Nishio K, Arao T, Kato T, and Yokote H. EGFR mutation in various tissues. Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 58: 39-41.
123) Yanagihara K, Takigahira M, Takeshita F, Komatsu T, Nishio K, Hasegawa F, and Ochiya T. A photon counting technique for quantitatively evaluating progression of peritoneal tumor dissemination. Cancer Res. 2006; 66: 7532-7539.
124) Park S, Shimizu C, Shimoyama T, Takeda M, Kinoshita T, Kohno T, Katsumata N, Kang YK, and Nishio K, Fujiwara Y. Gene expression profiling of ATP binding cassette (ABC) transporters as a predictor of the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2006; 99: 9-17.
125) Sekine I, Minna D, Nishio K, Tamura T, Saijo N. A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with lung cancer. J Thoracic Oncol. 2006; 1: 31-37.
126) Yamanaka R, Arao T, Yajima N, Homma J, Genkai N, Sano M, Sekijima M, and Nishio K. Identification of expressed genes characterizing long-term survival in malignant glioma patients. Oncogene 2006; 25: 5994-6002.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
   - 特願 2006-213334
     骨転移抑制剤

［出願中］
   - 悪性神経膠腫患者の予後を規定する遺伝子同定
   - ゲフィチニブの効果予測因子（プロテオミクス）
   - 血清中EGFR遺伝子変異の高感度検出法
   - チロシンキナーゼ阻害剤に対する感受性予測因子としてのHLAサブタイプ測定
   - 悪性神経膠腫に高発現する遺伝子の同定
   - EGFR遺伝子変異特異的抗体の開発
   - 胃癌高発現遺伝子特定による胃癌診断および創薬への利用（特願2006-306057）
   - ZNF143遺伝子
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（第３次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

がん生物学に基づく新治療法の開発と評価に関する研究

分担研究者　西條　長宏　国立がんセンター東病院副院長

研究要旨
前治療のない進行非小細胞がんを対象としたゲフィチニブの第２相試験の結果を、その後行われたEGFR変異症例のみを対象としたprospective studyと比較検討した。選別しない症例の奏効率は30％（12/30）でった。EGFR変異を検索しえた症例は13例で奏効例では全例変異を認めた。一方、EGFR変異症例を対象とした５つのprospective studyの奏効率は75％（109/145）と向上した。

A．研究目的

EGFR-TKIの適応は前治療が無効であった非小細胞がんであるが前治療のない非小細胞がんに対しEGFR-TKIが標準的治療法となりうるか否かに関する予備的情報をうる。

B．研究方法

2003年３月～12月、国立がんセンター東病院へ入院した42例の前治療のない非小細胞がんに対するEGFR-TKIの第２相試験を行った。この過程で13例からえられた腫瘍サンプルを用いEGFR変異の有無と臨床効果の相関を検討した。一方、2006年度米国臨床腫瘍学会で発表されたEGFR変異のない非小細胞がんに対する５つ（スペイン１、日本４）の第２相試験の結果と比較検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験およびPOP studyの臨床研究の試験計画書を倫理審査委員会で審査の上、承認をえた。また個人情報保護を含むインフォームドコンセントを患者より得て研究を行った。

C．研究結果

国立がんセンター東病院の第２相試験の奏効率は30％（12/40）で従来発表されてきたretrospective解析の結果と差を認めなかった。Median survivalは13.9カ月であった。グレード1～2の皮膚炎を約50％に認めた。肺臓炎による死亡は４例（50％）であった。EGFR変異を認めた４例は全例奏効例であった。一方、前治療のないEGFR変異症例を対象とした５つのprospective phase II studyに入った145例の奏効率は75％（109/145）であった。Time to progressionを評価しうる３つのstudyでは重篤な副作用は経験されていない。

D．考察，E．結論

前治療のない非小細胞がんに対してもEGFR-TKIは高い奏効率を示した。しかし、選別しない症例を対象とした第２相試験ではMedian survivalは13.4カ月とプラチナをベースとする治療の成績と同等であったが肺臓炎を４例に認めており、抗がん剤との比較試験を行うarmとしては問題視された。一方、EGFR変異を有する症例の奏効率は75％（62～83％）と高く、time to progressionも良好なことからこれらを対象とした標準的化学療法との比較試験は可能と示唆された。現在EGFR-TKIが効く臨床的特徴をもつ非小細胞がんに対する国際共同試験が進められている。

F．論文発表

1) Niho S, Kubota K, Goto K, Yoh K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Saijo N, and Nishiwaki Y. First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. J. Clin. Oncol. 2006; 24(1): 64-69.
2) Sekine I, Minna JD, Nishio K, Tamura T,

Saijo N. A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with lung cancer. J. Thorac. Oncol. 2006; 1(1): 31-37.

3) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Hamaguchi T, Yoshida T, Kubota K, Ohtsu A, Muto M, Minami H, Saijo N, Kamatani N, and Sawada JI. Haplotype structures of the UGT1A gene complex in a Japanese population. Pharmacogenomics J. 2006; 6(1): 63-75.

4) Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Murofushi K, Sekijima M, Kaji N, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Dimerization and the signal transduction pathway of a small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor. FASEB J. 2006; 20(2): 311-313.

5) Edelman MJ, Sekine I, Tamura T, and Saijo N. Geographic variation in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. Semin Oncol. 2006; 33(1 Suppl 1): S39-44.

6) Watanabe H, Kunitoh H, Yamamoto S, Kawasaki S, Inoue A, Hotta K, Shiomi K, Kusumoto M, Sugimura K, Saijo N. Effect of the introduction of minimum lesion size on interobserver reproducibility using RECIST guidelines in non-small cell lung cancer patients. Cancer Sci. 2006; 97(3): 214-218.

7) Maekawa K, Itoda M, Sai K, Saito Y, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Kunitoh H, Yamamoto N, Tamura T, Minami H, Kubota K, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, and Sawada J. Genetic variation and haplotype structure of the ABC transporter gene ABCG2 in a Japanese population. Drug Metab. Pharmacokinet. 2006; 21(2): 109-121.

8) Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. J. Clin. Oncol. 2006; 24(14): 2188-2196.

9) Olopade OI, Schwartsmann G, Saijo N, Thomas CR Jr. Disparities in cancer care: a worldwide perspective and roadmap for change. J Clin Oncol. 2006; 24(14): 2135-2136.

10) Niho S, Goto K, Yoh K, Kim YH, Ohmatsu, H., Kubota, K., Saijo, N., and Nishiwaki Y. Interstitial shadow on chest CT is associated with the onset of interstitial lung disease caused by chemotherapeutic drugs. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(5): 269-273.

11) Saijo N. Recent trends in the treatment of advanced lung cancer. Cancer Sci. 2006; 97(6): 448-452.

12) Shimoyama T, Koizumi F, Fukumoto H, Kiura K, Tanimoto M, Saijo N, Nishio K. Effects of different combinations of gefitinib and irinotecan in lung cancer cell lines expressing wild or deletional EGFR. Lung Cancer 2006; 53(1): 13-21.

13) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T, Saijo N, Tamura T. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. Radiother Oncol. 2006; 80(1): 93-97.

14) Kim SR, Saito Y, Maekawa K, Sugiyama E, Kaniwa N, Ueno H, Okusaka T, Morizane C, Yamamoto N, Ikeda M, Yoshida T, Minami H, Furuse J, Ishii H, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Thirty novel genetic variations in the SLC29A1 gene encoding human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1). Drug Metab Pharmacokinet. 2006; 21(3): 248-56.

15) Sekine I, Ohe Y, Saijo N, Tamura T.

Clinical trials for lung cancer in progress in Japan. Tumor of the Chest 2006; 463-469.

16) Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N, Tamura T. Common arm analysis: one approach to develop the basis for global standardization in clinical trials of non-small cell lung cancer. Lung cancer 2006; 53(2): 157-164.

17) Sakai K, Yokote H, Murakami-Murofushi K, Tamura T, Saijo N, Nishio K. In-frame deletion in the EGF receptor alters kinase inhibition by gefitinib. Biochem J. 2006; 397(3): 537-543.

18) Nakajima Y, Yoshitani T, Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Kaniwa N, Kurose K, Ozawa S, Aoyagi N, Kamatani N, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Minami H, Saijo N, Katori N, Sawada J. Impact of the haplotype CYP3A4*16B harboring the Thr185Ser substitution on paclitaxel metabolism in Japanese patients with cancer. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80(2): 179-91.

19) Fujisaka Y, Tamura T, Ohe Y, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Nokihara H, Horiike A, Kodama T, Saijo N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of weekly epoetin beta in lung cancer patients. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(8): 477-482.

20) Saijo T, Ishii G, Ochiai A, Yoh K, Goto K, Nagai K, Kato H, Nishiwaki Y, Saijo N. Eg5 expression is closely correlated with the response of advanced non-small cell lung cancer to antimitotic agents combined with platinum chemotherapy. Lung Cancer 2006; 54(2): 217-25.

21) Sai K, Itoda M, Saito Y, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Genetic variations and haplotype structures of the ABCB1 gene in a Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences. Ann Hum Gent. 2006; 70: 605-622.

22) Sekine I, Nokihara H, Sumi M, Saijo N, Nishiwaki Y, Ishikura S, Mori K, Tsukiyama I, Tamura T. Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. J Thoracic Oncol. 2006; 1(8): 810-815.

23) Tamura T, Minami H, Yamada Y, Yamamoto N, Shimoyama T, Murakami H, Horiike A, Fujisaka Y, Shinkai T, Tahara M, Kawada K, Ebi H, Sasaki Y, Jiang H, Saijo N. A phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. J Thoracic Oncol. 2006; 1(9): 1002-1009.

24) Wislez M, Beer DG, Wistuba I, Cadranel J, Saijo N, Johnson BE. Molecular biology, genomics, and proteomics in bronchioloalveolar carcinoma. J Thoracic Oncol. 2006; 1(9): S8-S12.

25) Morishima Y, Ogura M, Yoneda S, Sakai H, Tobinai K, Nishiwaki Y, Minami H, Hotta T, Ezaki K, Ohe Y, Yokoyama A, Tsuboi M, Mori K, Watanabe K, Ohashi Y, Hirashima K, Saijo N, and Japan Erythropoietin Study Group. Once-weekly epoetin-beta improves hemoglobin levels in cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a randomized, double-blind, dose-finding study. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(10):

655-661.

26) Kim SR, Ozawa S, Saito Y, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, Hamaguchi T, Shirao K, Muto M, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J. Fourteen novel genetic variations and haplotype structures of the TYMS gene encoding human thymidylate synthase (TS). Drug Metab Pharmacokinet. 2006; 21(6): 509-16.

27) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M, for the FACS cooperative group. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol. 2007; 18: 317-323.

28) Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N, Furuse J, Ishii H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, Saijo N. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. J Clin Oncol. 2007; 25(1): 32-42.

29) Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Saijo N. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity. Lung Cancer 2007; 55(3): 337-341.

G. 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