

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

分子標的の修飾に基づくがん治療最適化の研究

分担研究者 前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科 教授

研究要旨

本研究は、PTEN/AKT/PI3K シグナル経路を利用した薬物治療に関する研究、および DNA 修復と消化器癌の薬物治療に関する研究の二つに分けられる。ともに抗癌剤の感受性を規定する因子として注目されている。本年度前者については、胃癌組織での各 EGF リガンドの発現状態を検討した。後者は、癌における p53 の変異を臓器別に解析して、その変異スペクトラムを明らかにすることで、発癌に関わる DNA 修復の異常に臓器別の特徴がある事を明らかとした。

A.研究目的

癌抑制遺伝子の一つとして最近知られるようになった PTEN は前立腺癌、子宮内膜癌、神経膠芽腫、消化器癌など、様々な癌で発現の異常が観察される。また、胚細胞での変異は Cowden 病や Bannayan-Zonana 症候群を生じ、甲状腺がんや乳癌の頻度が著しく上昇することが知られている。PTEN は AKT/PI3K 系のリン酸化経路のフォスファターゼである。つまり、癌における PTEN の異常は AKT や TOR などの PI3K 系シグナルの持続的活性化につながる。AKT の調節機構はさまざまな固形癌や血液腫瘍で異常を認めているため、AKT は新しい分子標的として注目されている。欧米では既にこの AKT や TOR 阻害剤を用いた Phase I, II の臨床試験が開始されている。本研究では、消化器癌における AKT/PI3K のシグ

ナル経路の異常を系統的に解析することを第一の目的とする。また薬剤の効果予測因子として、DNA 修復にも注目し、消化器癌検体を用いて臓器毎の違いを検討する。

B.研究方法

1) PTEN/AKT/PI3K シグナル経路を利用した薬物治療に関する研究

特定の癌において、この PTEN の異常と AKT の活性化が従来の抗癌剤やホルモン感受性と関係していることを具体的に明らかにするため、PTEN についてはまず、プロモーターのメチル化および LOH の検索を行なった。次に臨床検体を用いて、AKT のリン酸化を免疫組織化学染色で確認し、抗癌剤感受性との関係を検討した。本年度は、EGF や EGF リガンドと PI3K/AKT シグナルの関係を明らかとするため

に、胃癌組織での各 EGF リガンドの発現状態を検討した。

## 2) DNA 修復と消化器癌の薬物治療に関する研究

p53 遺伝子変異のスペクトラムを食道癌、胃癌、大腸癌の臨床検体で比較するため、300 例の消化器癌の摘出標本より DNA を抽出して、p53 の PCR direct sequencing を行なった。  
(倫理面への配慮)

すべての臨床検体の遺伝子検索は手術時の包括同意書で同意を得たもののみを使用した。

### C. 研究結果

#### 1) PTEN/AKT/PI3K シグナル経路を利用した薬物治療に関する研究

卵巣癌では EGFR リガンドの一つである HB-EGF が高発現しており、癌の進行度に応じて発現が増強する。今回我々は胃癌組織での各 EGF リガンドの発現状態を検討したところ、HB-EGF が高発現していることが多く、また発現が多いほど深達度が進んでいることを今回明らかにした。

#### 2) DNA 修復と消化器癌の薬物治療に関する研究

我々が作製したミスマッチ修復異常マウスに生じる自然発生腫瘍の遺伝子変異を検討すると、1塩基置換もしくは1塩基の挿入欠失変異がほとんどで Large deletion はほとんど生じていなかった。しかし実際の癌では一塩基置換だけでなく Large deletion も生じている。今回、p53 遺伝子変異のスペクトラムを食道癌、胃癌、大腸癌の臨床検体で比較してみたが、臓器別

に一塩基置換や挿入・欠失変異などの違いが明らかであった。これは臓器別に p53 変異を生じさせる原因に違いがあることを示している。

### D. 考察

#### 1) PTEN/AKT/PI3K シグナル経路を利用した薬物治療に関する研究

PI3K/AKT 経路によるアポトーシス抑制シグナルは、これまでに抗がん剤が誘導する細胞死に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。また、癌における AKT の持続的活性化には、PTEN の機能異常が関係していることが予想されていた。我々の検討は特定の癌において、この PTEN の異常と AKT の活性化が従来の抗がん剤やホルモン感受性と関係していることを具体的に明らかにしており、AKT のリン酸化の評価による感受性予測が可能であることを示唆した。今後は、より臨床的に化学療法との関係をさらに詳細に検討をしていく。

#### 2) DNA 修復と消化器癌の薬物治療に関する研究

これまでにミスマッチ修復異常に起因するヒト腫瘍では 5-FU の感受性が異なると報告されている。実際の癌では、p53 などの発癌に関わる様々な遺伝子の変異スペクトルに臓器毎の特徴がある。つまり、臓器別に遺伝子変異に関わる原因に違いがあることを示している。ミスマッチ修復異常に起因する癌では 5-FU などの薬物感受性も異なる可能性がある。

### E. 結論

AKT/PI3K シグナル経路は胃癌における抗

癌剤の感受性や乳癌におけるホルモン治療感受性を規定する重要な因子であることが明らかとなった。これを利用した分子標的治療や感受性試験の開発にむけて研究を継続する予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Takahashi I, Emi Y, Kakeji Y, Tokunaga E, Ushiro S, Oki E, Watanabe M, 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.

9. 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.

10.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.

11.Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, Maehara Y.  
Relationship of hypoxia-inducible factor 1alpha  
and p21WAF1/CIP1 expression to cell  
apoptosis and clinical outcome in patients with  
gastric cancer. World J Surg Oncol 2006;4:94.

12.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.

#### G.知的財産権の出願・登録状況

##### 1.特許予定

該当なし

##### 2.実用新案登録

該当なし

##### 3.その他

固形癌の治療標的分子の探索と機能解析

分担研究者 小泉 史明 国立がんセンター研究所化学療法部室長

研究要旨

TM-411の固形がん、骨髄腫、白血病株における抗腫瘍効果、既存抗がん剤との併用効果を検討した。白血病株では亜ヒ酸等、骨髄腫ではステロイドとの併用で相乗効果を認め、特に骨髄腫での相乗効果が強かった。機序としてTM-411によるIL-6受容体の発現抑制が示唆された。骨髄腫のMP、VAD療法等ステロイドを含む治療との併用に期待が持たれる。

A. 研究目的

TM-411 (Tamibaroten) は核内受容体RAR- $\alpha/\beta$ を選択的に標的とする合成レチノイド製剤である。ATRA (all-*trans* retinoic acid) に類似した構造を持ち、ATRAに比べて化学的に安定であり、その副作用も軽減されるなどの特徴をもつ。本研究では、各種がん細胞株におけるTM-411の抗腫瘍効果の検証を行い、効果のみられたがん種を用いて、そのがん種に用いられる抗がん剤との併用効果、各種転写制御薬との併用効果を検討した。またその機序についての検討も併せて行った。

B. 研究方法

1) TM-411の臨床開発が進んでいる白血病・多発性骨髄腫などのがん種に、肺がん・乳がん・肝がん・前立腺がんなどの固形がん株を加えて感受性試験を施行した。感受性試験はMTT法あるいはクリスタルバイオレット法を用いた。

2) TM-411単剤での抗腫瘍効果 (IC<sub>50</sub>値) を目安にして、転写制御薬であるHDAC阻害剤：バルプロ酸、DNAメチル化阻害剤：アザシチジン、その他、そのがん種において効果が認められている抗がん剤との併用効果をIsoborogram法およびCombination index法にて検討した。またHoechst-PI染色により死細胞を確認した。

3) 骨髄腫においてTM-411と糖質コルチコイドとの強い相乗効果が認められたことから、骨髄腫の増殖シグナルとして重要であるとされるIL-6受容体を介したシグナル関連分子について、その発現に与える影響を検討した。

C. 研究結果

1) TM-411は急性前骨髄性白血病細胞株：HL-60、多発性骨髄腫細胞株：RPMI8226およびMM.1Sにおいて単剤でIC<sub>50</sub>値＝数nM程度と強い抗腫瘍効果を示した。特に骨髄腫株においてはATRAの約10倍強い活性を示した。肝がん、乳がん、肺がんなどの固形腫瘍には活性はほとんど認められなかった。

2) HL-60では亜ヒ酸、アザシチジンとの併用にて、また、RPMI8226、MM.1Sでは糖質コルチコイドとの併用により相乗効果が確認された。特に骨髄腫における相乗効果は低濃度から高濃度まで広い濃度域で非常に強く、Hoechst-PI染色においても、形態学的に死細胞の増加が確認された。一方、固形がん細胞株では、相乗効果が認められるものはなかった。

3) 糖質コルチコイドとの併用による相乗効果の機序を、RPMI8226を用いて検討した。IL-6受容体を介したシグナルに注目し、その関連分子の発現を検討したところ、細胞にプレドニン、デキサメサゾンを接触させることで、IL-6受容体、およびそのシグナル伝達を担うgp130の発現が増加した。TM-411はこの両分子の発現を単独で低下させ、併用時も発現を抑制した。これらの結果より、ステロイドの暴露により増加したIL-6受容体のシグナルが、TM-411により抑制されることで相乗効果を発揮する可能性が示唆された。現在、DNAマイクロアレイなどを含め、転写因子を中心に相乗効果の機序解明を行っている。

D. 考察

多発性骨髄腫ではアルキル化剤、アンストラサイクリン系薬剤や副腎皮質ステロイドなどを用いた化学療法が標準的治療として行われ、幹細胞移植を含めた高用量化学療法により完全寛解率の上昇や生存期間の延長が期待される。しかし、その対象となる若年での発症患者は少なく、65歳以上の患者が2/3以上を占め、再発患者の問題など、新規の治療開発が望まれる。今回、骨髄腫細胞株において、TM-411単剤および糖質コルチコイドとの併用で強い抗腫瘍効果が確認されたことにより、骨髄腫におけるMP療法、VAD療法など、ステロイドを含むレジメンとの併用での応用が期待される。糖質コルチコイドによるIL-6受容体の発現増加作用は過去にも報告されており、糖質コルチコイド暴露による細胞死を抑制するための防御反応のひとつであると考えられている。TM-411は単剤、併用時のいずれもその発現を抑制することから、ステロイド暴露によるIL-6受容体シグナルの増強を、TM-411が抑制す

ることで相乗効果が発揮される可能性が示唆された。  
今後さらなる検討を続けるとともに、本研究の結果を  
もって、臨床での併用試験の準備のための根拠とした。

3.その他  
なし

#### E. 結論

合成レチノイドTM-411を用い、その抗腫瘍効果と  
既存抗がん剤との併用効果を検討した。TM-411は悪  
性血液腫瘍細胞株、特に多発性骨髄腫株にて単剤で高  
い抗腫瘍効果を発揮し、ステロイドとの併用で非常に  
強い相乗効果が認められた。多発性骨髄腫におけるス  
テロイド治療との併用への応用に期待が持たれる。

#### F. 研究発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

#### G. 知的財産等の出願・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

分子標的薬等薬物療法のファーマコダイナミックス

分担研究者 西尾 和人 近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

研究要旨

胃癌、脳腫瘍、膀胱癌等の固形腫瘍における予後予測ならびに交代感受性を予測するモデルを確立し臨床応用することを目的とする。本研究のために考案されたプロスペクティブな臨床試験により得られた臨床検体を対象に、①マイクロアレイ・アレイCGHなどの手法を用いて得られたゲノム情報により、治療標的を選定し、その機能を解析し、細胞株を用いたcell based screeningにより小分子化合物のリード化合物を得る。基礎的な課題として、脳腫瘍で同定したEph-ephrinシグナル経路などの生物学的機能を検討するとともに同標的に対する化合物検索研究を実施した。

A. 研究目的

Ephレセプターは膜型チロシンレセプターの中で最大のファミリーを形成し、幹細胞の増殖と維持に重要な役割を果たしている。今回、悪性脳腫瘍の臨床検体を用いたマイクロアレイによる遺伝子発現解析の結果、標的分子の候補としてEphレセプターのEphA4を同定した。その腫瘍増殖や浸潤との関連性および分子機構を明らかにし、標的分子としての可能性を探る。また同標的に対する化合物探索研究を実施することを目的とする。

B. 研究方法

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）

本研究の臨床研究の骨子はがんセンター中央病院倫理委員会で承認済みである。症例の集積は大部分が終了しており、近畿大学医学部、がんセンター中央病院との連携に問題はない。本研究は遺伝子発現量を探索的、半定量的に解析するあるいは体細胞に対するゲノム異

常を検出するものであり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象ではないが、その趣旨を踏まえた対応を行い、検体の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する。また基礎的研究においては、遺伝子組換え生物等による生物多様性への影響を防止するため「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」が現在施行されている。我々はこの法律を十分理解するとともにこれを遵守し、研究を行っている。遺伝子組み換え生物の輸送、管理および不要になった場合の処理等はこの法律に従い行う。また安全面にも十分配慮し研究を実施する

C. 研究結果

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

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ようものとする。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ム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的なアプローチと考えている。

#### E. 結論

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. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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)

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)

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)

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 amplification as predictors of gefitinib efficacy in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. Cancer 2007; (in press)

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)

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)

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)

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.

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.

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.

Kato T, and Nishio K. Clinical aspects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Benefit and risk. Respirology 2006; 11: 693-698.



Kimura H, Fujiwara Y, Sone T, Kunito H, Tamura T, Kasahara K, and Nishio K. EGFR mutation status in tumor-derived DNA from pleural effusion fluid is a practical basis for predicting response to gefitinib. *Br.J. Cancer* 2006; 95: 1390-1395.

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)

Nishio K, Arao T, Kato T, and Yokote H. EGFR mutation in various tissues. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58: 39-41.

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.

Kimura H, Kasahara K, Kawaishi M, Kunitoh H, Tamura T, Holloway B, and Nishio K. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 3915-3921.

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-naive non-small cell lung cancer. *Int Thoracic Oncol.* 2006; 1: 260-267.

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.

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.

Kimura H, Fujiwara Y, Sone T, Kunitoh H, Tamura T, Kasahara K, and 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: 642-648.

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

Sekine I, Minna JD, Nishio K, Tamura T, and Saijo N. A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with lung cancer. *Int Thoracic Oncol.* 2006; 1: 31-37.

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.

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

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

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.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特許出願中

- 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Saijo N.</u>	Recent trends in the treatment of advanced lung cancer.	Cancer Sci.	97(6)	448-452	2006
Saijo T, Ishii G, Ochiai A, Yoh K, Goto K, Nagai K, Kato H, Nishiwaki Y, <u>Saijo N.</u>	Eg5 expression is closely correlated with the response of advanced non-small cell lung cancer to antimetabolic agents combined with platinum chemotherapy.	Lung Cancer	54(2)	217-25	2006
Wislez M, Beer DG, Wistuba I, Cadranel J, <u>Saijo N</u> , Johnson BE.	Molecular biology, genomics, and proteomics in bronchioloalveolar carcinoma.	J Thoracic Oncol.	1(9)	S8-S12	2006
Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, <u>Saijo N</u> , <u>Tamura T.</u>	Common arm analysis: one approach to develop the basis for global standardization in clinical trials of non-small cell lung cancer.	Lung cancer	53(2)	157-164	2006
Okabe T, Okamoto I, Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, Takada M, Fukuoka M, and <u>Nakagawa K.</u>	Differential Constitutive Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Bearing <i>EGFR</i> Gene Mutation and Amplification.	Cancer Res	67	2046-53	2007
Kurata T, Tamura K, Okamoto I, Satoh T, <u>Nakagawa K</u> , and Fukuoka M.	Pemetrexed-induced edema of the eyelid.	Lung Cancer	54	241-242	2006
Saito H, Takada Y, Ichinose Y, Eguchi K, Kudoh S, Matsui K, <u>Nakagawa K</u> , 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	24	5247-5252	2006
Saito H, Kudoh S, <u>Nakagawa K</u> , 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	29	503-507	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Nakagawa K</u> , 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	1	684-691	2006
Yamamoto N, Nishimura Y, <u>Nakagawa K</u> , 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	58	285-291	2006
Kudoh S, Takeda K, <u>Nakagawa K</u> , 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	24	3657-63	2006
Yamamoto N, <u>Nakagawa K</u> , 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 Nonsmall Cell Lung Cancer. West Japan Thoracic Oncology Group(WJTOG) 0104.	Cancer	107	599-605	2006
Hyodo I, Shirao K, Doi T, Hatake K, Arai Y, Yamaguchi K, Tamura T, Takemiya S, Takiuchi H, <u>Nakagawa K</u> , 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	36	410-417	2006
Kaneda H, Kurata T, Tamura K, Uejima H, <u>Nakagawa K</u> , and Fukuoka M.	A Phase I Study of Irinotecan in Combination with Amrubicin for Advanced Lung Cancer Patients.	Anticancer Res	26	2479-85	2006
Asai G, Yamamoto N, Kurata T, Tamura K, Uejima H, <u>Nakagawa K</u> , and Fukuoka M.	Phase I and Pharmacokinetic Study of Combination Chemotherapy Using Irinotecan and Paclitaxel in Patients with Lung Cancer.	J Thorac Oncol	1	226-230	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Nakagawa K</u> , 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	95	677-682	2006
<u>Nakagawa K</u> .	Clinical development of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in Japan.	Cancer Chemother Pharmacol	58	33-37	2006
Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, <u>Nakagawa K</u> , and Fukuoka M.	EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer.	Ann Oncol	17	1028-29	2006
Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, <u>Nakagawa K</u> , 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	26	777-782	2006
Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, <u>Tamura T</u> , <u>Nakagawa K</u> , Negoro S, Nishiwaki Y, <u>Saijo N</u> , 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.	18	317-323	2007
Edelman MJ, Sekine I, <u>Tamura T</u> , and <u>Saijo N</u> .	Geographic variation in the second-line treatment of non-small cell lung cancer.	Semin Oncol.	33 (1 Suppl 1)	S39-44	2006
Fujisaka Y, Horiike A, Shimizu T, Yamamoto N, Yamada Y, <u>Tamura T</u> .	Phase 1 Clinical Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Solid Tumors.	Jpn J Clin Oncol.	36(12)	768-74	2006
<u>Tamura T</u> , <u>Minami H</u> , Yamada Y, Yamamoto N, Shimoyama T, Murakami H, Horiike A, Fujisaka Y, Shinkai T, Tahara M, Kawada K, Ebi H, Sasaki Y, Jiang H, <u>Saijo N</u> .	A phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors.	J Thorac Oncol.	1(9)	1002-1009	2006
Kimura H, Fujiwara Y, Sone T, Kunitoh H, <u>Tamura T</u> , Kasahara K, <u>Nishio K</u> .	<i>EGFR</i> mutation status in tumour-derived DNA from pleural effusion fluid is a practical basis for predicting the response to gefitinib.	Br J Cancer	95	1390-1395	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sekine I, Takada M, Nokihara H, Yamamoto S, <u>Tamura T.</u>	Knowledge of efficacy of treatments in lung cancer is not enough, their clinical effectiveness should also be known.	J Thorac Oncol.	1	398-402	2006
Kimura H, Fujiwara Y, Sone T, Kunitoh H, <u>Tamura T</u> , Kasahara K, <u>Nishio K.</u>	High sensitivity detection of <i>epidermal growth factor receptor</i> mutations in the pleural effusion of non-small cell lung cancer patients.	Cancer Sci.	97(7)	642-8	2006
Kimura H, Kasahara K, Kawaishi M, Kunitoh H, <u>Tamura T</u> , Holloway B, <u>Nishio K.</u>	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.	12(13)	3915-21	2006
Yamada Y, <u>Tamura T</u> , 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.	58(2)	173-82	2006
Sakai K, Yokote H, Murakami-Murofushi K, <u>Tamura T</u> , <u>Saijo N</u> , <u>Nishio K.</u>	In-frame deletion in the EGF receptor alters kinase inhibition by gefitinib.	Biochem J.	397(3)	537-43	2006
Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Murofushi K, Sekijima M, Kaji N, <u>Tamura T</u> , <u>Saijo N</u> , <u>Nishio K.</u>	Dimerization and the signal transduction pathway of a small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor.	FASEB J.	20(2)	311-3	2006
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, <u>Tamura T</u> , <u>Nishio K</u> , 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.	1	260-267	2006
Taguchi H, Ohkubo A, Sekine M, Seio K, <u>Takeya H</u> , Osada H, Sasaki T.	Synthesis and biological properties of new phosphidocytosine analogs having an N-acylsulfamate linkage.	Nucleos. Nucleot. Nucl.	25	647-654	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe N, Nishihara Y, Yamaguchi T, Koito A, Miyoshi H, <u>Takeya H</u> , Osada H.	Fumagillin suppresses HIV-1 infection of macrophages through the inhibition of VPR activity.	FEBS Lett.	580	2598-2602	2006
Matsuzawa M, <u>Takeya H</u> , 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.	1	845-851	2006
Shiina I, Uchimaru T, Shoji M, <u>Takeya H</u> , 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.	8	1041-1044	2006
Yamaguchi J, Toyoshima M, Shoji M, <u>Takeya H</u> , 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 $\alpha$ -aminooxylation.	Angew. Chem. Int. Ed.	45	789-793	2006
Ueda S, Basaki Y, Yoshie M, Ogawa K, Sakisaka S, <u>Kuwano M</u> , 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.	66	5346-5353	2006
Fotovati A, Fujii T, Yamaguchi M, Kage M, Shirouzu K, Oie S, Basaki Y, Ono M, Yamana H, and <u>Kuwano M</u> .	17 $\beta$ -Estradiol induces downregulation of <i>Cap43/NDRG1/Drg-1</i> , a putative differentiation-related and metastasis suppressor gene, in human breast cancer cells.	Clin Cancer Res.	12	3010-3018	2006
Maruyama Y, Ono M, Kawahara A, Yokoyama T, Basaki Y, Kage M, Aoyagi S, Kinoshita H, and <u>Kuwano M</u> .	Tumor growth suppression in pancreatic cancer by a putative metastasis suppressor gene <i>Cap43/NDRG1/Drg-1</i> through modulation of angiogenesis.	Cancer Res.	66	6233-6242	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oie S, Ono M, Yano H, Maruyama Y, Terada T, Yamada Y, Ueno T, Kojiro M, Hirano K, and <u>Kuwano M.</u>	The up-regulation of type Iinterferon receptor gene plays a key role in hepatocellular carcinoma cells in the synergistic antiproliferative effect by 5-fluorouracil and interferon- $\alpha$ .	Int. J. Oncol.	29	1469-1478	2006
Ono M, and <u>Kuwano M.</u>	Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor EGFR activation and responses to gefitiniband other EGFR-targetingdrugs (CCR Forum).	Clin Cancer Res.	12	7242-7251	2006
Yano H, Ogasawara S, Momosaki S, Akiba J, Kojiro S, Fukahori S, Ishizaki H, Kuratomi K, Basaki Y, Oie S, <u>Kuwano M,</u> and Kojiro M.	Growth inhibitory effects of regulated IFN $\alpha$ -2b on human liver cancer cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	Liver Int.	26	964-975	2006
Uchiumi T, Fotovati A, Sasaguri T, Shibahara K, Shimada T, Fukuda T, Nakamura T, Izumi H, Tsuzuki T, <u>Kuwano M,</u> and Kohno K.	YB-1 is important for an early stage embryonic development: Neural tube formation and cell proliferation.	J. Biol. Chem.	281	40440-40449	2006
Yanase K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, and <u>Sugimoto Y.</u>	Functional SNPs of the breast cancer resistance protein-therapeutic effects and inhibitor development.	Cancer Letters	234	73-80	2006
Mutoh K, Mitsuhashi J, Kimura Y, Tsukahara S, Ishikawa E, Sai K, Ozawa S, Sawada J, Ueda K, Katayama K, and <u>Sugimoto Y.</u>	A T3587G germ-line mutation of the <i>MDR1</i> gene encodes a nonfunctional P-glycoprotein.	Mol. Cancer Ther.	5	877-884	2006
Mutoh K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, Katayama K, and <u>Sugimoto Y.</u>	Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in <i>MDR1</i> -transduced human breast cancer cells.	Cancer Sci.	97	1198-1204	2006
Tokunaga E, Oki E, Kimura Y, Yamanaka T, Egashira A, Nishida K, Koga T, Morita M, Kakeji Y, <u>Maehara Y.</u>	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	101(3)	249-57	2007



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamanaka T, Okamoto T, Ichinose Y, Oda S, <u>Maehara Y.</u>	Methodological aspects of current problems in target-based anticancer drug development.	Int J Clin Oncol	11(3)	167-75	2006
Tokunaga E, Oki E, Nishida K, Koga T, Yoshida R, Ikeda K, Kojima A, Egashira A, Morita M, Kakeji Y, <u>Maehara Y.</u>	Aberrant hypermethylation of the promoter region of the <i>CHFR</i> gene is rare in primary breast cancer.	Breast Cancer Res Treat	97(2)	199-203	2006
Tokunaga E, Oki E, Nishida K, Koga T, Egashira A, Morita M, Kakeji Y, <u>Maehara Y.</u>	Trastuzumab and breast cancer: developments and current status.	Int J Clin Oncol	11(3)	199-208	2006
Tokunaga E, Kimura Y, Oki E, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K, Yamamoto M, Ikebe M, Kakeji Y, Baba H, <u>Maehara Y.</u>	Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients.	Int J Cancer	118(2)	284-9	2006
Tokunaga E, Kimura Y, Mashino K, Oki E, Kataoka A, Ohno S, Morita M, Kakeji Y, Baba H, <u>Maehara Y.</u>	Activation of PI3K/Akt signaling and hormone resistance in breast cancer.	Breast Cancer	13(2)	137-44	2006
Tokunaga E, Kataoka A, Kimura Y, Oki E, Mashino K, Nishida K, Koga T, Morita M, Kakeji Y, Baba H, Ohno S, <u>Maehara Y.</u>	The association between Akt activation and resistance to hormone therapy in metastatic breast cancer.	Eur J Cancer	42(5)	629-35	2006
Takahashi I, Emi Y, Kakeji Y, Tokunaga E, Ushiro S, Oki E, Watanabe M, Baba H, <u>Maehara Y.</u>	Phase I study of S-1 and biweekly docetaxel combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer.	Oncol Rep	15(4)	849-54	2006
Oki E, Kakeji Y, Yoshida R, Ikeda K, Nishida K, Koga T, Egashira A, Tokunaga E, Morita M, Baba H, <u>Maehara Y.</u>	[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	33 Suppl 1	138-43	2006
Oki E, Kakeji Y, Baba H, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, Futatsugi M, Yamamoto M, Ikebe M, <u>Maehara Y.</u>	Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphate and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer.	J Gastroenterol Hepatol	21(5)	814-8	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, <u>Maehara Y.</u>	Relationship of hypoxia-inducible factor 1alpha and p21 <sup>WAF1/CIP1</sup> expression to cell apoptosis and clinical outcome in patients with gastric cancer.	World J Surg Oncol	4	94	2006
Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, Irie K, Yonemura T, Konishi F, <u>Maehara Y.</u>	Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1alpha overexpression in gastric carcinomas.	J Surg Oncol	94(2)	149-54	2006
Aishima S, Basaki Y, Oda Y, Kuroda Y, Nishihara Y, Taguchi K, Taketomi A, <u>Maehara Y.</u> Hosoi F, Maruyama Y, Fotovati A, Oie S, Ono M, Ueno T, Sata M, Yano H, Kojiro M, <u>Kuwano M.</u> 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.	97	1182-1190	2006
<u>Koizumi F.</u> 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.	66	10048-10056	2006
Negishi T, <u>Koizumi F.</u> 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	95	601-606	2006
Shimoyama T., <u>Koizumi F.</u> Fukumoto H, Kiura K, Tanimoto M, <u>Saijo N.</u> and <u>Nishio K.</u>	Effects of different combinations of gefitinib and irinotecan in lung cancer cell lines expressing wild or deletional EGFR.	Lung Cancer	53	13-21	2006
Shimoyama T, Hamano T, Natsume T, <u>Koizumi F.</u> Kiura K, Tanimoto M, and <u>Nishio K.</u>	Reference profiling of the genomic response induced by an anti-microtubule agent TZT-1027 (Soblidotin) <i>in vitro</i> .	Pharmacogenomics J.	6	388-396	2006
Arao T, Yanagihara K, Takigahira M, Takeda M, <u>Koizumi F.</u> Shiratori Y, and <u>Nishio K.</u>	ZD6474 inhibits tumor growth and intraperitoneal dissemination in a highly metastatic orthotopic gastric cancer model.	Int. J. Cancer	118	483-489	2006
<u>Nishio K.</u> and Arao T.	Progress in the field of molecular biology and application of biotechnology to medical oncology.	Acta Med Kinki Univ.	31	57-62	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaishi M, Yokote H, Kimura H, Kasahara K, and <u>Nishio K</u> .	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.	31	67-74	2006
Nishio M, Taguchi F, Ohyanagi F, Horiike A, Ishikawa Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, and <u>Nishio K</u> .	Gefitinib efficacy associated with multiple expression of HER family in non-small cell lung cancer.	Anticancer Res.	26	3761-3765	2006
Kato T, and <u>Nishio K</u> .	Clinical aspects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Benefit and risk.	Respirology	11	693-698	2006
Basaki Y, Hosoi F, Oda Y, Fotovati A, Maruyama Y, Oie S, Ono M, Izumi H, Kohno K, Sakai K, Shikmoyama T, <u>Nishio K</u> , and <u>Kuwano M</u> .	Akt-dependent nuclear localization of malignant characteristics by ovarian cancer cells.	Oncogene	Epub ahead of print		2006
<u>Nishio K</u> , Arao T, Kato T, and Yokote H.	<i>EGFR</i> mutation in various tissues.	Cancer Chemother Pharmacol.	58	39-41	2006
Yanagihara K, Takigahira M, Takeshita F, Komatsu T, <u>Nishio K</u> , Hasegawa F, and Ochiya T.	A photon counting technique for quantitatively evaluating progression of peritoneal tumor dissemination.	Cancer Res.	66	7532-7539	2006
Park S, Shimizu C, Shimoyama T, Takeda M, Kinoshita T, Kohno T, Katsumata N, Kang YK, and <u>Nishio K</u> , and 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.	99	9-17	2006
Sekine I, Minna D, <u>Nishio K</u> , <u>Tamura T</u> , <u>Saijo N</u> .	A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with lung cancer.	J Thoracic Oncol.	1	31-37	2006
Yamanaka R, Arao T, Yajima N, Homma J, Genkai N, Sano M, Sekijima M, and <u>Nishio K</u> .	Identification of expressed genes characterizing long-term survival in malignant glioma patients.	Oncogene	25	5994-6002	2006

# Recent trends in the treatment of advanced lung cancer

Nagahiro Saijo<sup>1</sup>

National Cancer Center, Hospital East, Kashiwanoha 6-5-1, Kashiwa-shi, Chiba 277-8577, Japan

(Received January 27, 2006/Accepted February 13, 2006/Online publication March 31, 2006)

Lung cancer is one of the major causes of death in many countries because of high rates of smoking, especially in Asian countries. Lung cancer is divided into two major categories based on their biological characteristics and the selection of treatment methods: non-small cell lung cancer (NSCLC; 85%) and small cell lung cancer (15%). Early detection and complete resection are very important in NSCLC, but the cure rate is not very high, except in stage 1A disease. It is extremely important to understand the biology of lung cancer and to introduce more effective treatments in order to improve the survival of NSCLC patients. Numerous clinical trials involving lung cancer patients have led to 'state-of-the-art' treatments for each stage of the disease. Progress in chemotherapy and molecular target based therapy have altered the standard therapy for NSCLC. (*Cancer sci* 2006; 97: 448-452)

## Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer

Platinum-based doublets are considered to be the standard treatments for stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC).<sup>(1,2)</sup> Although the majority of regimens contain cisplatin, carboplatin can be used in combination with paclitaxel because numerous phase III data exist on this combination. The question remains, however, as to whether or not we can treat advanced NSCLC patients with a non-platinum-based regimen. To date, the answer would appear to be that platinum-based therapy is superior, although platinum drugs and/or non-platinum doublets could be used to treat elderly and/or frail patients because of their low renal toxicity. Kosmidis, the chairman of the Hellenic Cooperative Oncology Group, reported the results of their randomized controlled trials looking at the combination of paclitaxel/gemcitabine versus carboplatin + gemcitabine in advanced NSCLC. More than 500 patients were accrued, of which 445 were evaluative. There was no difference in response rate, time to progression or median survival. There was slightly more hematological toxicity with carboplatin and gemcitabine, although it was relatively mild with only 28% having grade 3 and 4 neutropenia. There was slightly more neurotoxicity in the paclitaxel and gemcitabine arm, and the difference was statistically significant. Kosmidis concluded that this was enough evidence to show that non-platinum-based chemotherapy is as good as platinum-based chemotherapy.<sup>(3)</sup> However, no

studies have demonstrated the superiority of a non-platinum doublet over a platinum-based doublet.

Several doublets that include new drugs improve survival, but no one regimen is clearly superior to the others.<sup>(1,2)</sup> We have conducted a four-arm cooperative study (FACS) in advanced NSCLC. The study was designed to demonstrate non-inferiority of three experimental arms: paclitaxel + carboplatin; gemcitabine + cisplatin; and navelbine + cisplatin in comparison with cisplatin + CPT-11 (control arm). One-year survival (59%) was higher than expected in cisplatin + CPT-11. No statistically significant differences in response rate, time to progression (TTP) or overall survival were observed between the reference and experimental regimens. Non-inferiority of the three experimental arms was not demonstrated. The response duration in the cisplatin + CPT-11 arm was relatively longer than in the other three arms. No statistical test was conducted because these data were obtained from selected populations based on response, such that there is no statistical basis for comparison (Ohe Y *et al.*, unpublished data, 2006). In conclusion, all four platinum-based doublets have similar efficacy for advanced NSCLC but with different toxicity profiles. Cisplatin + CPT-11 is still regarded as the reference regimen in Japan.

The chemotherapy outcomes were compared in Japanese and American NSCLC patients accrued to the FACS trial and the SWOG 0003 trial,<sup>(4)</sup> respectively. The two trials had similar eligibility and evaluation criteria, although the dose of paclitaxel was 200 mg/m<sup>2</sup> in the Japanese trial and 225 mg/m<sup>2</sup> in the SWOG trial. The purpose of the analysis was to demonstrate similarities and differences in patient characteristics and outcomes between the Japanese and USA trials for advanced stage NSCLC treated by the same regimen, to provide a basis for standardization of the study design/process to facilitate interpretation of future trials, and to take the first step toward possible joint NCI-sponsored studies in lung cancer between Japanese and American investigators. This analysis using carboplatin and paclitaxel as the common arm shows great similarities in patient characteristics between the FACS trial and the SWOG 0003 trial. Frequencies of neutropenia and febrile neutropenia were significantly higher in FACS trials although the paclitaxel dose was lower

<sup>1</sup>To whom correspondence should be addressed. E-mail: nsaijo@east.ncc.go.jp