

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16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 西條 長宏

平成19（2007）年 4月

目 次

I.	総合研究報告		
	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.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	25
III.	研究成果の刊行物・別刷	-----	44

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変異のうち exon19 の deletion と exon21 の point mutation ではEGFRの活性化状態が異なる事を証明した。イリノテカン投与をうけた肺がん患者において治療前空腹時 T-Bil は grade 4 の好中球減少の有意な予測因子となった。VEGFR 阻害剤薬力学的マーカーとなりうる遺伝子を同定した。化学療法前後の CEC、CEP の変動は効果予測マーカーとなると示唆された。分子標的治療薬投与前後での PDG-PET による代謝能の変化は clinical benefit と相関した。トラスツズマブの効果予測方法を開発するとともにトラスツズマブの臨床効果を最大にするための新しい抗体の作成を行った。エボラクトン、ブチルエーテル、フォスミドシンの分子標的はそれぞれ HSP60、Pro RS であることを明らかにした。又、フマガリンが HIV-1 をコードするタンパク質 Vpr の機能を抑制することを明らかにした。YB-1 が抗がん剤感受性やがん細胞の悪性化を制御するマーカーとして有用であることを示した。BCRP 阻害作用をもつ物質として Estrogen、Flavonoid、Gefitinib を同定した。BCRP 発現は Gefitinib 耐性を誘導した。Estrogen は生理的濃度で BCRP、P-GP の発現を低下した。BCRP の発現・活性を低下させる4つの機能性 SNPs を同定した。マイクロアレー、アレーCGH などを用いてえられたゲノム情報によって治療標的を選定した。また、細胞株を用いた cell-base screening により小分子物質のリード化合物を発見した。

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

EGFR遺伝子変異の異なる細胞株におけるEGFRシグナルの活性化状態を調べることにより、臨床的效果の相違が生じる可能性について検索する。

分子標的薬剤をはじめとする抗がん剤の薬力学的作用のマーカーの検索を目的として、以下の研究を実施する。(1)イリノテカン (CPT-11) の投与を受けたがん患者の、治療前総ビリルビン (T-Bil) 値と毒性との関係を解析し、マーカーとしての意義を検討する。(2)VEGFR阻害剤投与前後の末梢血単核球遺伝子発現の解析より、Proof of Principleの検証、臨床効果・毒性のマーカーの探索を行う。(3)CEC (Circulating Endothelial Cells)、CEP (Circulating Endothelial Progenitors) が血管新生阻害剤などの抗がん剤の臨床効果のマーカーとなりうるかを検討する。合わせてsorafenibのbiomarkerを探索する目的で、FDG-PETで糖代謝能を測定し、末梢血単核球におけるpERK/CD3細胞比やadrenomedullinを用いて本薬の生物学的活性を

検討する。

原発性、再発性乳癌を対象に、抗 Her-2 治療法ならびに血管新生阻害療法に関する新しい治療効果予測因子を探索し、その臨床応用を図ること並びに抗 Her-2 治療法の効果増強を目指す。

細胞周期やアポトーシスを制御する新規生理活性物質の詳細なケミカルバイオロジー研究を通して、がん化学療法に適した分子標的の可能性を検討し、リード化合物の最適化を試みる。

Y-ボックス結合蛋白-1 (YB-1) が抗がん剤治療感受性ならびにがんの悪性進展を制御するマーカーとなるか否かを明らかにする。転移抑制遺伝子として知られる Cap43/NDRG1 はヒト膀胱癌や乳癌におけるがん間質応答ならびに抗ホルモン剤の感受性マーカーとなるか否かを明らかにする。がん間質に浸潤する腫瘍関連マクロファージの役割を明らかにし、これらを標的とした治療法を提示する。

ABC輸送体ががん細胞の抗がん剤感受性、抗がん剤の効果と副作用に及ぼす影響について解析する。ABC輸送体の活性阻害剤や発現抑制剤を探索・同定し、がん治療への応用に向けて開発を進める。ABC輸送体の活性阻害、発現抑制、さらに正常組織での発現を変化させる遺伝子多型により正常組織のABC輸送体の機能が低下することを示し、さらにその薬理学的効果を明らかにする。

分子標的薬の臨床試験において、ファーマコジェノミクスによる付随研究を実施し、薬物の薬力学的作用の評価およびそのバイオマーカの選択をおこなう。EGFR 特異的チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブの効果とEGFR 遺伝子変異との関連性について基礎的、臨床的研究を実施する。チロシンキナーゼ阻害剤の効果とEGFR 遺伝子変異を予測するバイオマーカーを探索、検証する。現在進行中の前向き試験においては、比較的侵襲的に採取できる血清、胸水などの臨床サンプルから、EGFR 遺伝子変異を高感度かつ確実な検出につき検討し、またそれらのサンプルを用いて検査できる新しいバイオマーカーを探索する。

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。さらに、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。

シスプラチン+CPT-11 療法を受けた肺がん患者127名について、背景因子、治療開始直近の食前T-Bil値と化学療法1コースめの毒性(好中球減少、下痢)との関連を解析した。VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤TSU-68の臨床第I相試験に参加した固形がん患者14名を対象に、投与前後の末梢血単核球遺伝子発現変動をcDNAマイクロアレイで解析した。カルボプラチン+パクリタキセル(CP)療法を受ける31例およびTS-1投与を受ける27例の肺がん患者について、1コースめのCEC、CEP値の変動、および治療効果との関連を解析した。

各種固形がん患者を対象として、Sorafenibを1回100mg、200、400、600mgと増量し副作用・薬物動態を評価した。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。その際、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。

Her-2 過剰発現を有する再発乳癌を対象に、腫瘍組織中のHer-1、-3、-4のタンパク量、リン酸化状態、2量体形成量をeTag法を用いて測定し、trastuzumabの臨床的効果との相関性を検討した。原発性乳癌腫瘍組織中におけるVascular endothelial growth factor (VEGF)とその受容体ファミリーの発現を検索し各分子の予後因子としての意義を検討した。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)を高めることを目的としてフコース除去トラスツズマブを開発しそのADCC活性を検討した。

ETB (epolactaene tert-butyl ester)、およびphosmidosine-Etの分子標的を探索するための基盤研究として、構造活性相関研究を行った。分子標的探索研究に適した分子プローブを創製し、機能的プロテオミクス研究を行った。In vitro、およびin situにおいて、各バイオプローブの標的タンパク質に対する阻害効果を検討した。後天性免疫不全症候群(HIV)の原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)がコードするタンパク質の1つであるVpr(viral protein R)を分子標的とする抗がん剤・抗エイズ薬のリード化合物の探索研究を行った。

がん細胞やがん組織におけるYB-1の発現や核内局在またCap43/NDRG1の発現は、我々が作成したYB-1やCap43タンパクの特異的抗体を用い

て免疫組織染色法で進めた。さらにタンパク質の細胞内局在や発現については共焦点顕微鏡解析や Western blot で分析した。YB-1 や Cap43/NDRG1 によって発現が影響される遺伝子群の同定については、YB-1 siRNA や Cap43cDNA などの導入細胞株を樹立し、高密度オリゴヌクレオチド・アレイ法と定量的 RT-PCR 法を用いて行った。YB-1 のノックアウトマウスはマウス YB-1 遺伝子を破壊することによって作成し、さらに YB^{+/+} と YB^{-/-} 由来の胎児繊維芽細胞 (MEF) を樹立して抗がん剤感受性を比較した。炎症やシクロオキシゲナーゼ 2 (COX2) の関与については MCP-1 や COX2 のノックアウトマウスを用いた。血管新生能については背部皮下法や角膜法で測定した。

ヒト胎盤由来の野生型 *BCRP* cDNA を組み込んだレトロウイルス HaBCRP を種々の培養細胞に導入して BCRP 発現細胞を作成した。BCRP の活性を阻害する化合物の検索には、被験物質が K562/BCRP 細胞の mitoxantrone 耐性、SN-38 耐性を低下させるかどうかを細胞増殖阻害試験により検定した。また、K562/BCRP 細胞の topotecan の取り込みに対する被験物質の効果を FACS により定量した。

Estrogen receptor α (ER α) を発現して estrogen 依存性に増殖するヒト乳がん細胞 MCF-7、T-47D に、*BCRP* 遺伝子導入あるいは *MDR1* 遺伝子を導入して、それぞれの遺伝子導入細胞を樹立した。これらの細胞を種々の濃度の estradiol を加えた estrogen-free medium (phenol red-free DMEM に 7% の透析・活性炭処理 FBS を添加した培地) で培養し、ABC 輸送体タンパク質の発現に対する estrogen の効果を検討した。

BCRP の 9 種の SNP (*G151T*, *C458T*, *C496G*, *A616C*, *T623C*, *T742C*, *T1291C*, *A1768T*, *G1858A*) および *MDR1-T3587G* 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、野生型 cDNA 導入細胞と比較することにより、SNP によるアミノ酸変異が ABC 輸送体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。

ヒト肺がん細胞株 PC-9 細胞において同定した 15 塩基欠失型 EGFR 遺伝子の導入細胞を作製し、EGFR およびその下流の生物学的変化、ゲフィチニブの感受性獲得機序を検討した。また、欠失型 EGFR の 2 量体形成の変化と、その下流の変化を検討した。ゲフィチニブを投与した肺がん患者の血清、血漿中から微量の腫瘍由来 DNA を回収し、その EGFR 遺伝子変異の有無を各種分子生物学的手法を用いて検討した。臨床サンプルを用い EGFR 遺伝子変異を高感度で確実に検出するため従来行われているダイレクトシーケンス、

RFLP 法に加えてエクソン 21 の点突然変異並びにエクソン 19 の欠失変異の検出を ARMS 法を用いて比較検討した。対象は、血清、胸水、細胞診サンプルを用いた。また変異を抗体によって検出するため EGFR 変異特異的抗体を作成、EGFR 遺伝子変異発現細胞株、臨床検体の変異型 EGFR タンパクの発現の有無を、ELISA、免疫染色、ウエスタンブロット法で検討した。従来おこなわれているダイレクトシーケンス、RFLP 法に加えて、エクソン 21 の点突然変異並びにエクソン 19 の欠失型変異の検出を ARMS 法を用いて比較検討した。対象は、血清、胸水、細胞診サンプルを用いた。

(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

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に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。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。

CPT-11 投与をうけた肺がん患者 127 例におい

て、治療前空腹時 T-Bil は平均 0.6 mg/dL (範囲 0.2-2.4) であり、grade 4 の好中球減少を 23%、grade 3-4 の下痢を 10%に認めた。T-Bil 値は、Grade4 の好中球減少を認めた例で高値であり (p=0.03, Mann-Whitney U)、多変量解析でも T-Bil 値 (≤ 0.7 vs. >0.7 mg/dl) のみが好中球減少の有意な予測因子となった (OR: 5.77; 95%CI: 1.76-18.98)。下痢の有意な予測因子はなかった。血中 TSU-68 濃度依存性の変動を示す 35 遺伝子(サイトカイン、接着因子関連の遺伝子群)、血中 VEGF 濃度依存性変動を示す 47 遺伝子 (VEGFR, MMP 等の VEGF/VEGFR シグナル依存の増殖、転移関連遺伝子群)が同定された。後者の遺伝子発現変動は、治療効果と相関する可能性が示された。また、VEGF と TSU-68 の作用シグナルが MAP と AKT と異なっている可能性が示唆された。肺がん患者では、正常人より CEC 数が増加していた。CEC 値は化学療法後低下したが、TS-1 より CP 療法で顕著であった。CP 療法において、CEP は低下後に再増加する例があり、好中球数と似た変動を示した。また、PR/SD 例で投与前 CEC 数が PD 例より有意に高く、CEC、CEP ともに低値に維持されていた。この所見は既治療例を対象とした S-1 投与ではみられなかった。

Sorafenib 投与を行った 31 例のうち 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。SUV の治療前後の変化率は -25% (-54~25%) と有意 (p=0.0007) に低下した。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 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 ヶ月後の 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。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 日の末梢血単核球 pERK/CD3 比も投与前から低下していなかった。

パラフィ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 受容体ヘテロ 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。原発性乳癌において VEGF/sVEGFR-1 バランスが強力な予後因子になることが見出された。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。

ETB の結合タンパク質の 1 つとして、Hsp60 (chaperonin) を見出し、ETB が Hsp60 の 442 番目のシステイン残基を介して結合し、シャペロン機能を抑制することを見出した。さらに、ETB は、各種ヒト癌細胞に対して顕著なアポトーシス誘導活性を示した。Phosmidosine-EI の生理活性発現には、分子内のホスホアミダート結合および L-プロリン残基が重要であることを明らかにするとともに、phosmidosin-EI がプロリル tRNA 合成酵素反応を特異的に抑制することを見出した。Vpr 機能阻害剤として、血管新生抑制剤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。

YB-1 の核内局在は、ヒト癌で P-糖蛋白発現やシスプラチン感受性と強い相関があった。さらに YB-1 ノックアウトマウス細胞や YB-1 siRNA 処理ヒト卵巣や乳癌細胞において YB-1 はシスプラチン、マイトマイシン C や放射線感受性に影響を与えた。YB-1 のがん細胞の核内への移行は PI3K/Akt による YB-1 のリン酸化による活性化が関与していることを明らかにした。YB-1 の核内移行は耐性関連遺伝子群だけでなく移植関連遺伝子群発現に関与していることを示した。Cap43/NDRG1 はヒト乳癌細胞において ER α 依存的にその発現が著明に抑制されるが、タモキシフェンなどの抗ホルモン性抗がん剤はその発現を回復した。このことは抗ホルモン剤による乳癌治療効果を判定する上でのバイオマーカーになることが期待された。

Estrogen が K562/BCRP の薬剤耐性を克服することを示し、さらに flavonoid、gefitinib、HIV の逆転写酵素阻害薬、stilbenoid などが BCRP 阻害作用を持つことを見出した。gefitinib は強い BCRP 阻害作用を持ち、また BCRP 遺伝子を導入したヒト培養がん細胞 A549/BCRP、PC-9/BCRP は 8~10 倍の gefitinib 耐性を獲得した。Estrogen receptor α (ER α) を発現して estrogen 依存性に増殖するヒト乳がん細胞 MCF-7 を生理的濃度の estrogen 存在下で培養すると BCRP のタンパク発現が 10 分の 1 程度に低下することを見出した。BCRP 発現低下は ER α 依存的であった。また、Estrogen は MCF-7/MDR の P-gp の発現を低下させることを見出した。BCRP の遺伝子の 9 種の SNP について、遺伝子導入細胞を作成してその機能を評価した。その結果、BCRP タンパク質が細胞膜上に発現しなく、トランスポーター活性をもたない 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) のあわせて 4 つの機能性 SNPs を同定した。*MDR1-T3587G* 導入細胞について検討し、産生される I1196S-P-gp が細胞膜上に発現しないこと、および I1196S-P-gp が ATP 結合活性をもたないことを見出した。

In frame, simple deletion 型の EGFR 遺伝子導入細胞は、ゲフィチニブに高度感受性 (約 1 万倍、MTT アッセイ) を示した。同細胞においては、EGFR の恒常的リン酸化の更新、2 量体形成の増加が認められた。リン酸化のキネテクス解析でも、野生型 EGFR では ATP 付加により ATP 濃度依存的にリン酸化反応が認められたが、変異型 EGFR では ATP 濃度非依存的に既にリン酸化していた。同欠失型 EGFR は、恒常的に活性化していると考えられた。下流シグナルの検討では、EGF 刺激により細胞増殖の低下、EGFR リン酸化、MAPK、AKT の低下が認められた。ゲフィチニブ接触により MAPK に比し AKT のリン酸化が強く抑制され、同変異型 EGFR において AKT が下流シグナルの主流と考えられた。化学療法未施行非小細胞肺癌症例に対するゲフィチニブ単剤治療の第 II 相試験 (金沢大学笠原ら) における探索的付随研究として、血清中の腫瘍由来 EGFR を nested PCR をもちいて回収し、欠失型 EGFR、突然変異型 EGFR の同定をおこなった。欠失型 EGFR が 30% 程度に同定でき、ゲフィチニブの効果と、治療後血清サンプルにおける EGFR 変異が有意に相関した。また、同一患者における EGFR 変異の有無の一致率は 80% であった。エクソン 21 の L858R 点突然変異特異的抗体を作成した。ELISA 法では野生型 EGFR に飯能せず、変異型 L858R にのみ特異的に反応することが示された。免疫染色では L858R を発現している細胞株 (11_18 細胞) において特異的な染色を示した。

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た (Clinical Cancer Research vol12; 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。

ビリルビン値が UGT-1A1 活性を反映し、CPT-11 の活性代謝物 SN-38 の薬物動態、好中球減少と相関した結果と考える。T-Bil の好中球減少の指標としての意義についてさらに検討を要する。研究結果は、これからの VEGF シグナル阻害剤の臨床開発に応用できる成果であり、今後、蛋白レベルにおいて検証を実施する予定である。CP 療法による初回治療の効果予測マーカーとして CEC が有用である可能性が示唆される。

Sorafenib の重篤な副作用はみられず、推奨用量とした 400mg の 1 日 2 回連日投与は認容性の高かった。PET により測定した SUV は治療後で低下し、しかも 4 ヶ月以上の SD や PR の clinical benefit が得られた 9 例中 8 例で 25% 以上低下していた。分子標的薬物は長期間の SD が薬効として期待されるが、SUV はそれを早期に検出できる可能性が示唆される。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る。

eTag assay に関する研究は、腫瘍細胞側、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と思われる。

ETB の標的タンパク質の 1 つが Hsp60 であることを明らかにしたことは、ETB が Hsp60 の機能解明のための有力なツールになるとともに、Hsp60 が新しいがん化学療法の分子標的になりうる可能性が示唆された。細胞周期阻害剤 (G1 期阻害剤) phosmidosine-Et の標的分子がプロリル tRNA 合成酵素 (ProRS) であることから、ProRS が新しいがん化学療法の分子標的になりうる可能性が示唆された。既にカボ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。

YB-1 の核内局在は乳癌、骨肉種、卵巣癌をはじめ多くのヒト癌で多剤耐性を担う P-糖蛋白質の発現と極めて強い相関を示す。シスプラチンや放射線障害 DNA を YB-1 が認識することからシスプラチンの感受性とも強く相関すると思われる。

Estrogen が BCRP、P-gp のタンパク発現レベルを低下させることが示された。また、BCRP、

P-gp のタンパク発現レベルを低下させる SNP が同定された。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、SNP 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、このような ABC 輸送体の活性の阻害あるいは低下は、輸送される薬物・生理化合物の体内動態を変化させると考えられる。

AKT のリン酸化の程度とゲフィチニブ感受性には重要な係りがあると示された。これは他の報告とも一致している。今回検討した、EGFR 変異検出技術、キャピラリー電気泳動法と Scorpion-ARMS 法は、従来の検出法に比べて、その感度、特異性などに優れ、流血中、胸水中の腫瘍由来 DNA の遺伝子変異検出をも可能にした。同法が簡便な治療予測法となる可能性がある。EGFR 遺伝子変異特異的抗体の作成され主要な遺伝子変異である、エクソン 21 の L858R 点突然変異特異的抗体は同抗体による組織の解析が簡易型 EGFR 遺伝子変異検出の 1 つとなる可能性がある。

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。

治療前 T-Bil 値は、CDDP+CPT-11 療法における好中球減少の予測因子であり、UGT1A1 の活性の指標となりうることが示唆された。末梢血単核球の遺伝子発現解析が、VEGF 阻害剤の薬理学的作用のサロゲートマーカーとなりうる可能性がある。CEC は、血管新生阻害剤など抗がん剤の効果予測マーカーとして期待される。

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。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 ならびに化学療法あるいはホルモン療法の抗 Her-2 療法に与える影響を中心に、Trastuzumab の新しい効果予測因子としての可能性について、また従来型のトラスツズマブの効果改善する可能性のあるフコース除去トラスツズマブについて検討した。臨床応用可能な高感度の効果予測システムならびに治療方法へと発展することが期待された。

新規アポトーシス誘導剤 ETB (epolactaene *tert*-butyl ester)、新規細胞周期阻害剤 (G1 期阻害剤) phosmidosine-Et の開発に成功し、ケミカルバイオロジー研究を通じて、ETB および phosmidosine-Et の分子標的がそれぞれ Hsp60、プロリル tRNA 合成酵素 (ProRS) であることを明らかにし、新しい分子標的の可能性を示した。さらに、血管新生抑制剤フマギリンが、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。ケミカルバイオロジー研究が、抗がん剤の分子標的評価と最適化研究に大きく貢献できる可能性を示した。

がん治療の最適化にむけて、YB-1 の核内局在は重要なバイオマーカーと示唆された。肺癌において Cap43/NDRG1 が腫瘍間質の血管新生や転移抑制作用を示すことが明らかになった。

抗がん剤排出トランスポーター BCRP の活性および発現に影響する因子の検索を行った。Estrogen、flavonoid、gefitinib などが BCRP 阻害作用をもつことを示した。BCRP を発現する肺がん細胞などは gefitinib に耐性を示した。Estrogen が生理的濃度で estrogen 受容体陽性乳がん細胞の BCRP、P-gp の発現を低下させることを明らかにした。BCRP の発現及び活性を低下させる *BCRP-T623C* (F208S)、*BCRP-T1291C* (F431L)、*BCRP-C458T* (T153M)、*BCRP-G1858A* (D620N) の 4 つの機能性 SNPs を同定した。

欠失型 EGFR は、活性型変異であり、AKT 経路が下流シグナルとして重要である。血清中の腫瘍由来 EGFR 変異の検出が可能である。EGFR 特異的チロシンキナーゼの効果を予測するバイオマーカーとその新しいアッセイ法を開発した。

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 gencitabine 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, Schwartzmann 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) Saijo N. What phase III trials are needed improve the treatment of advanced non-small cell lung cancer? *Nature Clinical Practice* 2005; 2: 275.
- 17) Saijo N. Is radiotherapy optimally combined with chemotherapy in elderly patients with LD-SCLC? *Nature Clin. Practice Oncol*. 2005; 2: 550-551.
- 18) Saijo N. EGFR-TKI therapy for NSCLC in Asian patients. *Signal* 2005; 6: 2-3.
- 19) Saijo N, Nimura Y. Summary of the ASCO-JSCO joint symposium. *Int. J. Clin. Oncol*. 2005; 10: 153-156.
- 20) Horiike A, Saijo N, Small cell lung cancer: Current therapy and novel agents. *Oncology* 2005; 19: 47-58.
- 21) Koizumi F, Shimoyama T, Taguchi F, Saijo N, and Nishio K. Establishment of a human non-small cell lung cancer cell line resistant to gefitinib. *Int. J. Cancer* 2005; 116: 36-44.
- 22) Sekine I, Saijo N. Cancer Chemotherapy-Overview on the clinical impact of polymorphisms in metabolizing enzymes. *Encyclopedia of diagnostic genomics and proteomics* 2005; 1: 189-193.
- 23) Saijo N. Summary of the ASCO-JSCO joint symposium. *Int. J. Clin. Oncol.*, 2004; 9(5): 343-345.
- 24) Saijo N. What are the reasons for negative phase III trials of molecular-target-based drugs? *Cancer Sci.*, 2004; 95(10): 772-776.

- 25) Saijo N, Horiike A. Topoisomerase I inhibitors in small-cell lung cancer. The Japanese experience. *Oncology* 2004; 18(7 suppl 4): 11-16.
- 26) Taguchi F, Kusaba H, Asai A, Iwamoto Y, Yano K, Nakano H, Mizukami T, Saijo N, Kato H, Nishio K. hnRNP L enhances sensitivity of the cells to KW-2189. *Int. J. Cancer* 2004; 108(5): 679-685.
- 27) Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Nokihara H, Kunitoh H, Saijo N, Aono H, Watanabe K, Tango M, Yokoyama A, Nishiwaki Y. A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann. Oncol.*, 2004; 15(1): 45-50.
- 28) Saijo N. Adjuvant lung cancer trials using UFT based chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 46(Suppl.1): S14-S15.
- 29) Taguchi F, Kusaba H, Asai A, Iwamoto Y, Yano K, Nakano H, Mizukami T, Saijo N, Kato H, and Nishio K. hnRNP L enhances sensitivity of the cells to KW-2189. *Int. J. Cancer* 2004; 108: 679-685.
- 30) 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*.
- 31) 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*.
- 32) 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*.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Nakagawa K. Clinical development of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 33-37.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) Ohe Y, Negoro S, Matsui K, Nakagawa K, Sugiura T, Takada Y, Nishiwaki Y, Yokota S, Kawahara M, Saijo N, Fukuoka M, and Ariyoshi Y. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 430-36.
- 49) Kakiuchi S, Daigo Y, Ishikawa N, Furukawa C, Tsunoda T, Yano S, Nakagawa K, Tsuruo T, Kohno N, Fukuoka M, Sone S, and Nakamura Y. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). *Hum Mol Genet* 2004; 13: 3029-43.
- 50) Kaneda H, Tamura K, Kurata T, Uejima H, Nakagawa K, and Fukuoka M. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 247-54.
- 51) Kurata T, Tamura K, Yamamoto N, Nogami T, Satoh T, Kaneda H, Nakagawa K, and Fukuoka M. Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2092-96.
- 52) Kurata T, Tamura K, Kaneda H, Nogami T, Uejima H, Asai G, Nakagawa K, and Fukuoka M. Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol* 2004; 15: 173-74.
- 53) Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro S, Nakagawa K, Saito H, Matsui K, Kawahara M, Senba H, Takada Y, Kudoh S, Nakano T, Katakami N, Sugiura T, Hosoi T, and Ariyoshi Y. for the West Japan Thoracic Oncology Group. Randomized phase II study of docetaxel/ cisplatin versus docetaxel/ irinotecan in advanced non-small cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Study (WJTOG9803). *Br J Cancer* 2004; 90: 87-92.
- 54) Takeda K, Arai 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*.
- 55) 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.
- 56) Fujisaka Y, Horiike A, Shimizu T, Yamamoto N, Yamada Y, Tamura T. Phase I Clinical Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Solid Tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(12): 768-74.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) Sakai K, Arai 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.
- 66) 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 phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 174-180.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, Takei H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Asamura H, Tsuchiya R, Saijo N. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. Lung Cancer. 2005; 49(2): 217-23.
- 72) Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Shibata T, Sakiyama T, Yoshida T, Tamura T. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Increased Copy Numbers Predict Gefitinib Sensitivity in Patients With Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol. 2005; 23(28): 6829-37.
- 73) Sekine I, Tamura T. Phase I clinical trials in oncology. N. Engl. J. Med. 2005; 352(23): 2451-3.
- 74) Ikeda S, Kurose K, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J. Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor. Mol Genet Metab 86: 314-319, 2005
- 75) Yamamoto N, Tamura T, Murakami H, Shimoyama T, Nokihara H, Ueda Y, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T, Shimizu M, Nishio K, Ishizuka N, Saijo N. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome P450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol. J. Clin. Oncol. 2005; 23(6): 1061-9.
- 76) Hichiya H, Tanaka-Kagawa T, Soyama A, Jinno H, Koyano S, Katori N, Matsushima E, Uchiyama S, Tokunaga H, Kimura H, Minami N, Katoh M, Sugai K, Goto YI, Tamura T, Yamamoto N, Ohe Y, Kunitoh H, Nokihara H, Yoshida T, Minami H, Saijo N, Ando M, Ozawa S, Saito Y, Sawada J. Functional Characterization of Five Novel CYP2C8 Variants, G171S, R186X, R186G, K247R and K383N, Found in a Japanese Population. Drug Metab. Dispos. 2005; 33(5): 630-636.
- 77) Arao T, Fukumoto H, Takeda M, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor as a target for ZD6474. Cancer Res. 2004; 64(24): 9101-9104.
- 78) Goto K, Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, Kubota K, Matsumoto T, Ohmatsu H, Niho S, Kodama T, Shinkai T, Tamura T, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, Nokihara H, Yoshida K, Sugiura T, Matsui K, Saijo N. Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. Br. J. Cancer 2004; 91(4): 659-665.
- 79) Sekine I, Noda K, Oshita F, Yamada K, Tanaka M, Yamashita K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Sumi M, Saijo N. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Cancer Sci. 2004; 95(8): 691-695.
- 80) Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Risk factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. Lung Cancer 2004; 45(1): 93-104.
- 81) Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. Cancer Treat. Rev. 2004; 30(4): 359-368.
- 82) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, Shiseki K, Saeki M, Nakamura T, Kurose K, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Hanai S, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Minami N, Shirao K,

- Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Haplotypes of *CYP3A4* and their close linkage with *CYP3A5* haplotypes in a Japanese population. *Hum Mutation* 2004; 23:100. (Mutation in Brief #681, 2004 Online)
- 83) Sekine I, Nokihara H, Horiike A, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in patients with unresectable squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 2004; 90(6): 1125-1128.
- 84) 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*.
- 85) 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 or recurrent breast cancer. *J Clin Oncol*; *in press*.
- 86) 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*.
- 87) 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*.
- 88) 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*.
- 89) 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.
- 90) 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 phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 174-180.
- 91) 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.
- 92) 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.
- 93) 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.
- 94) 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.
- 95) 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.
- 96) 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.
- 97) Minami H. A point, a line, or an area, which is the most important in the pharmacological analysis of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 405-406.
- 98) Kawada K, Minami H, Okabe K, Watanabe T, Inoue K, Sawamura M, Yagi Y, Sasaki T, Takashima S. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with Hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 28-33.
- 99) Koyano S, Saito Y, Kurose K, Ozawa S, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Shirao K, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J. Novel genetic polymorphisms in the *NR3C1* (glucocorticoid receptor) gene in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 2005; 20: SNP1 (79)-SNP6 (84).
- 100) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Kaniwa N, Ozawa S, Komamura K, Kotake T, Morishima H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Sawada J. Genetic polymorphisms of *UGT1A6* in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 2005; 20: SNP7 (85)-SNP12 (90).
- 101) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Hachisuka A, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Komamura K, Kotake T, Morishima H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sawada J. Genetic variations and haplotypes of *UGT1A4* in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 2005; 20: SNP13 (144)-SNP20 (151).
- 102) Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi T, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-3321.
- 103) Ando M, Saka H, Ando Y, Minami H, Kuzuya T, Yamamoto M, Watanabe A, Sakai S, Shimokata K, Hasegawa Y. Sequence effect of docetaxel and carboplatin on toxicity, tumor response and pharmacokinetics in non-small cell lung cancer patients, a phase I study of two sequences. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 552-558.
- 104) Ebi H, Shigeoka Y, Saeki T, Kawada K, Igarashi T, Usubuchi N, Ueda R, Sasaki Y, Minami H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoropyrimidine derivatives, capecitabine and 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR). *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 205-211.
- 105) Nozawa T, Minami H, Tsuji A, Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its metabolite SN-38, in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 434-439.
- 106) Kubo T, Kim SR, Sai K, Saito Y, Nakajima T, Saito H, Shirao K, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Ohno Y, Ozawa S, Sawada J. Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the *CES2* gene encoding carboxylesterase 2 (hCE-2). *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 1482-1487.
- 107) Koyano S, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Ishida S, Ozawa S, Kamatani N, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N, Jinno H, Sawada J. Functional analysis of six human aryl hydrocarbon receptor variants in a Japanese population. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 1254-1260.
- 108) Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Jinno H, Hasegawa R, Kaniwa N, Sawada J, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kitamura Y, Kamatani N, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N. *UGT1A1* haplotypes associated with

- reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 501-515.
- 109) Minami H, Ohe Y, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Nishiwaki Y, Nokihara H, Sekine I, Saijo N, Hanada K, Ogata H. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients, why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 2004; 22:2901-2908.
- 110) Fukushima-Uesaka H, Sai K, Maekawa K, Koyano S, Kaniwa N, Ozawa S, Kawamoto M, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J. Genetic variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 2004; 19: SNP24 (320)-SNP32 (326).
- 111) Toi M, Iino Y. Who benefits from hormone therapy? *Breast Cancer* 2006; 13:117-122.
- 112) 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.
- 113) 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.
- 114) 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.
- 115) 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.
- 116) 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*.
- 117) 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.
- 118) 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.
- 119) 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.
- 120) 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.
- 121) 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.
- 122) Matsumoto G, Muta M, Umezawa K, Suzuki T, Misumi K, Tsuruta K, Okamoto A, Toi M. Enhancement of the caspase-independent apoptotic sensitivity of pancreatic cancer cells by DHMEQ, an NF-kappaB inhibitor. *Int J Oncol* 2005; 27: 1247-55.
- 123) Hiramatsu K, Takahashi K, Yamaguchi T, Matsumoto H, Miyamoto H, Tanaka S, Tanaka C, Tamamori Y, Imajo M, Kawaguchi M, Toi M, Mori T, Kawakita M. N(1),N(12)-Diacetylspermine as a sensitive and specific novel marker for early- and late-stage colorectal and breast cancers. *Clin. Cancer Res* 2005; 11: 2986-2990.
- 124) Saji S, Kawakami M, Hayashi S, Yoshida N,

- Hirose M, Horiguchi S, Itoh A, Funata N, Schreiber SL, Yoshida M, Toi M. Significance of HDAC6 regulation via estrogen signaling for cell motility and prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncogene* 2005; 24: 4531-4539.
- 125) Matsumoto G, Namekawa J, Muta M, Nakamura T, Bando H, Tohyama K, Toi M, Umezawa K. Targeting of Nuclear Factor (kappa)B Pathways by Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel Inhibitor of breast carcinomas: Antitumor and antiangiogenic potential in vivo. *Clin. Cancer Res* 2005; 11: 1287-1293.
- 126) Bando H, Weich HA, Brokelmann M, Horiguchi S, Funata N, Ogawa T, Toi M. Association between intratumoral free and total VEGF, soluble VEGFR-1, VEGFR-2 and prognosis in breast cancer. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 553-561.
- 127) Iwata H, Nakamura S, Toi M, Shin E, Masuda N, Ohno S, Takatsuka Y, Hisamatsu K, Yamazaki K, Kusama M, Kaise H, Sato Y, Kuroi K, Akiyama F, Tsuda H, Kurosumi M. Interim Analysis of a Phase II Trial of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Docetaxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinoma. *Breast Cancer* 2005; 12: 99-103.
- 128) Chow LW, Loo WT, Wai CC, Lui EL, Zhu L, Toi M. Study of COX-2, Ki67, and p53 expression to predict effectiveness of 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide with celecoxib treatment in breast cancer patients. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: 298-301.
- 129) Chow WC, Cheng CW, Wong JL, Toi M. Serum lipid profiles in patients receiving endocrine treatment for breast cancer--the results from the Celecoxib Anti-Aromatase Neoadjuvant (CAAN) Trial. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: S302-305.
- 130) Ohno S, Toi M, Kuroi K, nakamura S, Iwata H, Kusama M, Masuda N, Yamazaki K, Hisamatsu K, Sato Y, Takatsuka Y, Shin E, Kaise H, Kurosumi M, tsuda H, Akiyama F. Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: S323-324.
- 131) Albain KS, Salazar Jde L, Pienkowski T, Aapro M, Bergh J, Caleffi M, Coleman R, Eiermann W, Icli F, Pegram M, Piccart M, Snyder R, Toi M, Hortobagyi GN. Reducing the global breast cancer burden: the importance of patterns of care research. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(5):412-420.
- 132) Saji S, Hirose M, Toi M. Clinical significance of estrogen receptor beta in breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005; 7: 21-26.
- 133) Toi M, Horiguchi K, Bando H, Saji S, Chow LWC. Trastuzumab: updates and future issues. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56(Suppl 1): 94-99.
- 134) Gasparini G, Longo R, Toi M, Ferrara N. Angiogenic inhibitors: a new therapeutic strategy in oncology. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005; 2(11): 562-577.
- 135) Toi M, Takebayashi Y, Chow LW. Translational research in breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12(2): 86-90.
- 136) Nakanishi C, Toi M. Nuclear factor k-B inhibitors as sensitizer of anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer* 2005; 5: 297-309.
- 137) Toi M, Rahman MA, Bando H, Chow LWC. Role of thymidine phosphorylase /PD-ECGF in cancer biology and treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 158-166.
- 138) Chow LW, Loo WT, Toi M. Current directions for COX-2 inhibition in breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: 281-284.
- 139) Chow LW, Toi M. Translational research in oncology comes timely. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: 263.
- 140) Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Unargued issues on the pathological assessment of response in primary systemic therapy for breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: 387-392.
- 141) Dewan MZ, Terunuma H, Ahmed S, Ohba K, Takada M, Tanaka Y, Toi M, Yamamoto N. Natural killer cells in breast cancer cell growth and metastasis in SCID mice. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: 375-379.
- 142) Toi M, Bando H, Weich HA. Vascular endothelial growth factor and its relationships with endogenous inhibitors in a breast cancer

- microenvironment manipulated by hormonal therapy: a hypothetical consideration. *Biomed Pharmacother* 2005; Suppl 2: 344-347.
- 143) Toi M., Bando, H., Chow, W.C.L. Novel insights in clinical trials with preoperative systemic therapy for primary breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58: 531-535.
- 144) Zhu, L., Chow, L., Loo, WTY., Guan, X., Toi M. Her2/neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 4639-4644.
- 145) Tominaga T, Kimura M, Asaga T, Yoshida M, Awane H, Koyama H, Takatsuka Y, Mitsuyama S, Ikeda T, Ogita M, Aoyama H, Sano M, Abe R, Nishi T, Wada T, Danno M, Toi M., Takashima S. 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil + cyclophosphamide + tamoxifen versus CMF + tamoxifen in women with lymph node-positive breast cancer after primary surgery: a randomized controlled trial. *Oncol Rep.* 2004; 12: 797-803.
- 146) Bando H, Brokelmann M, Toi M., Alitalo K, Sleeman JP, Sipos B, Grone HJ, Weich HA. Immunodetection and quantification of vascular endothelial growth factor receptor-3 in human malignant tumor tissues. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 184-191.
- 147) Morita S, Toi M., Kobayashi T, Ito Y, Hozumi Y, Ohno S, Iwata H, Sakamoto J. Application of a continual reassessment method to a phase I clinical trial of capecitabine in combination with cyclophosphamide and epirubicin (CEX) for inoperable or recurrent breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004; 34: 104-106.
- 148) Weich HA, Bando H, Brokelmann M, Baumann P, Toi M., Barleon B, Alitalo K, Sipos B, Sleeman J. Quantification of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) by a novel ELISA. *J. Immunol. Methods* 2004; 285: 145-155.
- 149) Nakanishi C, Yamaguchi T, Iijima T, Saji S, Toi M., Mori T, Miyaki M. Germline mutation of the LKB1/STK11 gene with loss of the normal allele in an aggressive breast cancer of Peutz-Jeghers syndrome. *Oncology* 2004; 67: 476-479.
- 150) Takada M, Kataoka A, Toi M., Bando H, Toyama K, Horiguchi S, Ueno, T, Linder S, Saji S, Hayashi Y, Funata N, Kinoshita J, Murakami S, Ohno S. A close association between alteration in growth kinetics by neoadjuvant chemotherapy and survival outcome in primary breast cancer. *Int. J. Oncol.* 2004; 25: 397-405.
- 151) Matsumoto G, Rahman MA, Muta M, Nakamura T, Bando H, Saji S, Tsuruta K, Okamoto A, Toi M. DFU, a selective COX-2 inhibitor, suppresses MCF-7 xenograft tumor growth in mice. *Oncol. Rep.* 2004; 12:281-285.
- 152) Toi M., Bando H, Horiguchi S, Takada M, Kataoka A, Ueno T, Saji S, Muta M, Funata N, Ohno S. Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 2338-43.
- 153) Toi M., Takada M, Bando H, Toyama K, Yamashiro H, Horiguchi S-I, Saji S. Current status of antibody therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2004; 11: 10-14.
- 154) Saji S, Toi M. Novel sensitizing agents; Potential contribution of COX-2 inhibitor for endocrine therapy of breast cancer. *Breast Cancer* 2004; 11: 129-133.
- 155) Taguchi H, Ohkubo A, Sekine M, Seio K, Takeya 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.
- 156) Watanabe N, Nishihara Y, Yamaguchi T, Koito A, Miyoshi H, Takeya H. Osada H. Fumagillin suppresses HIV-1 infection of macrophages through the inhibition of VPR activity. *FEBS Lett.* 2006; 580: 2598-2602.
- 157) Matsuzawa M, Takeya 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.
- 158) Shiina I, Uchimaru T, Shoji M, Takeya 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.
- 159) Yamaguchi J, Toyoshima M, Shoji M, Takeya 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 -aminooxylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006; 45: 789-793.
- 160) Nagumo Y, Takeya H, Shoji M, Hayashi Y, Dohmae N, and Osada H. Epolactaene binds human Hsp60 Cys442 resulting in the inhibition of chaperone activity. *Biochem. J.* 2005; 387: 835-840.
- 161) Mitsui T, Miyake Y, Takeya H, Hayashi Y, Osada H, Kataoka T. RKTS-33, an epoxycyclohexenone derivatives that specifically inhibits Fas ligand-dependent apoptosis in CTL-mediated cytotoxicity. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005; 69, 1923-1928.
- 162) Takeya H, Onose R, Koshino H, Osada H. Epoxytwinol A, a novel unique angiogenesis inhibitor with C2 symmetry, produced by a fungus. *Chem. Commun.* 2005; 2005: 2575-2577.
- 163) Shoji M, Uno T, Takeya H, Onose R, Shiina I, Osada H, Hayashi Y. Enantio- and diastereo-selective total synthesis of EI-1941-1, -2, and -3, inhibitors of interleukin-1 β converting enzyme and biological properties of their derivatives. *J. Org. Chem.* 2005; 70: 9905-9915.
- 164) Yamaguchi J, Takeya H, Uno T, Shoji M, Osada H, Hayashi Y. Determination by asymmetric total synthesis of the absolute configuration of lucilactaene, a cell cycle inhibitor in p53-transfected cancer cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44: 3110-3115.
- 165) Hayashi Y, Shoji M, Mukaiyama T, Gotoh H, Yamaguchi S, Nakata M, Takeya H, Osada H. First total synthesis of synerazol, an antifungal antibiotic, and determination of its absolute stereochemistry. *J. Org. Chem.* 2005; 70: 5643-5654.
- 166) Shoji M, Imai H, Mukaida M, Sakai K, Takeya H, Osada H, Hayashi Y. Total syntheses of epoxyquinols A, B, C, and epoxytwinol A and the reactivity of a 2H-pyran derivatives as the diene component in the Diels-Alder reaction. *J. Org. Chem.* 2005; 70: 79-91.
- 167) Nagumo Y, Takeya H, Yamaguchi J, Uno T, Shoji M, Hayashi Y, Osada H. Structure-activity relationships of epolactaene derivatives: Structural requirements for inhibition of Hsp60 chaperone activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004; 14: 4425-4429.
- 168) Sekine M, Okada K, Seio K, Obata T, Sasaki T, Takeya H, Osada H. Synthesis of a biotin-conjugate of phosmidosine O-ethyl ester as a G1 arrest antitumor drug. *Bioorg. Med. Chem.* 2004; 12: 6343-6349.
- 169) Sekine M, Okada K, Seio K, Takeya H, Osada H. Structure-activity relationship of phosmidosine: importance of the 7,8-dihydro-8-oxoadenosine residue for antitumor activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004; 12: 5193-5201.
- 170) Asami Y, Takeya H, Onose R, Chang Y-H, Toi M, Osada H. RK-805, an endothelial-cell-growth inhibitor produced by *Neosartorya* sp., and a docking model with methionine aminopeptidase-2. *Tetrahedron*, 2004; 60: 7085-7091.
- 171) Mitsui T, Miyake Y, Takeya H, Osada H, Kataoka T. Epoxycyclohexenone, a specific inhibitor of Fas ligand-dependent apoptosis in CTL-mediated cytotoxicity. *J. Immunology*, 2004; 172: 3428-3436.
- 172) Shoji M, Imai H, Shiina I, Takeya H, Osada H, Hayashi Y. Different reaction modes for the oxidative dimerization of epoxyquinols and epoxyquinones - Importance of the intermolecular hydrogen-bonding. *J. Org. Chem.* 2004; 69: 1548-1556.
- 173) Sekine M, Okada K, Seio K, Takeya H, Osada, H, Obata T, Sasaki T. Synthesis of chemically stabilized phosmidosine analogues and the structure-activity relationship of phosmidosine. *J. Org. Chem.* 2004; 69: 314-326.
- 174) 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.
- 175) Fotovati A, Fujii T, Yamaguchi M, Kage M, Shirouzu K, Oie S, Basaki Y, Ono M, Yamana H, and Kuwano M. 17 β -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.
- 176) 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.
- 177) 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.
- 178) 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.
- 179) 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.
- 180) 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.
- 181) Kuwano M, Basaki Y, Kuwano T, Nakao S, Oie S, Kimura Y N, Fujii T, and Ono M. The critical role of inflammatory cell infiltration in tumor angiogenesis—a target for antitumor drug development? In “New Angiogenesis Research” Nova Science Publishers Inc. New York 2005; 157-170.
- 182) Torigoe T, Izumi H, Ishiguchi H, Yoshida Y, Tanabe M, Yoshida T, Igarashi T, Niina I, Wakasugi T, Imaizumi T, Momii Y, Kuwano M, and Kohno K. Cisplatin resistance and transcription factors. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* 2005; 5: 15-27.
- 183) Yokoyama G, Fujii T, Tayama K, Yamana H, Kuwano M, and Shirouzu K. PKC δ and MAPK mediate G_i arrest induced by PMA in SKBR-3 breast cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 327: 720-726.
- 184) Oda Y, Saito T, Tateishi N, Ohishi Y, Tamiya S, Yamamoto H, Yokoyama R, Uchiumi T, Iwamoto Y, Kuwano M, and Tsuneyoshi M. ATP-binding cassette superfamily transporter gene expression in human soft tissue sarcomas. *Int. J. Cancer* 2005; 114: 854-862.
- 185) Hirata A, Hosoi F, Miyagawa M, Ueda S, Naito S, Fujii T, Kuwano M, and Ono M. HER2 Overexpression Increases Sensitivity to Gefitinib, an EGF receptor tyrosine kinase inhibitor, through inhibition of HER2/HER3 heterodimer formation in lung cancer cells. *Cancer Res.* 2005; 65: 4253-4260.
- 186) Sanda T, Kuwano T, Nakao S, Iida S, Ishida T, Komatsu H, Shudo K, Kuwano M, Ono M, and Ueda R. Antimyeloma effects of a novel synthetic retinoid Am80 (Tamibarotene) through inhibition of angiogenesis. *Leukemia* 2005; 19: 901-909.
- 187) Nakamura H, Takamori S, Fujii T, Ono M, Yamana H, Kuwano M, and Shirouzu K. Cooperative cell-growth inhibition by combination treatment with ZD1839 (Iressa) and trastuzumab (Herceptin) in non-small-cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2005; 230 : 33-46.
- 188) Nakao S, Kuwano T, Tsutsumi-Miyahara C, Ueda S, Hamano S, Sonoda K, Saijo Y, Nukiwa T, Ishibashi T, Kuwano M, and Ono M. Infiltration of COX2-expressing macrophage is prerequisite for IL-1beta-induced neovascularization and tumor growth. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2979-2991.
- 189) Fujii T, Nakamura A M, Yokoyama G, Yamaguchi M, Tayama K, Miwa K, Toh U, Kawamura D, Shirouzu K, Yamana H, Kuwano M, and Tsuda H. Antineoplaston induces G_i arrest by PKC α and MAPK pathway in