

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

新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 田村 友秀

平成20(2008)年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究-----	1
田村友秀	
II. 分担研究報告	
分子標的薬剤の原理の証明と生物学的マーカーに関する臨床研究-----	9
田村友秀	
分子標的薬物の効率的な臨床評価法に関する研究-----	11
南博信	
血管新生阻害薬の効果を予測するバイオマーカーの確立を目指した研究-----	15
小泉史明	
分子標的薬を含む薬物治療最適化の基盤研究-----	19
桑野信彦	
抗がん剤の分子標的評価と最適化研究-----	23
掛谷秀昭	
トランスポーターの制御による分子標的治療法の開発と薬効評価-----	25
杉本芳一	
生物学的特性に基づく癌分子標的治療法の開発と臨床導入-----	27
中川和彦	
乳癌の化学療法効果予測法の開発-----	31
野口眞三郎	
固形癌の臨床試験に付随するバイオマーカー探索とその応用-----	33
西尾和人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	37
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	53

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
総括研究報告書

新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究

主任研究者 田村 友秀 国立がんセンター中央病院 総合病棟部長

研究要旨

新しい薬物療法の最適化を目指した、バイオマーカー研究と薬剤感受性規定因子解析を行い、以下の成果を得た。（1）非小細胞肺癌患者の circulating endothelial cell (CEC) 値と効果・予後との関連を解析した。

（2）胃がん生検組織の網羅的遺伝子発現解析で、効果・予後の予測遺伝子群を見出した。（3）乳がん手術検体の細胞周期プロファイル解析と効果・予後との関係を解析した。（4）卵巣がん、乳がん手術検体における Y-ボックス結合タンパク質-1(YB-1)の核内局在の意義を検討した。（5）早期臨床試験における FDG-PET の意義を評価した。（6）P-糖タンパク質 (P-gp) の発現が、増殖因子から MEK-ERK-RSK と伝わるシグナル伝達系に制御されることを示した、（7）新規サバイビン阻害剤の放射線感受性増強効果を検討した。（8）ケミカルバイオロジー手法で新規血管新生抑制物質を見出した。

分担研究者

南 博信	神戸大学大学院医学系研究科 内科学講座腫瘍内科学部門	特命教授
小泉史明	国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析情報研究部	室長
桑野信彦	久留米大学	教授
掛谷秀昭	京都大学大学院 薬学研究科	教授
杉本芳一	共立薬科大学薬学部 化学療法学講座	教授
中川和彦	近畿大学医学部 内科学腫瘍内科学部門	教授
野口眞三郎	大阪大学大学院 医学系研究科	教授
西尾和人	近畿大学医学部 ゲノム生物学教室	教授

（2）薬剤感受性／耐性規定因子の解析と新薬の最適化研究、を実施する。

B. 研究方法

本研究組織は、主任研究者の他、8名の分担研究者で構成される。研究方法の詳細は、C項および分担研究報告書に記載する。

（倫理面への配慮）

基礎研究においては、施設の倫理規定等に従って、動物実験は適正飼育を行い、苦痛を最小限に抑えるよう配慮する。臨床研究においては、ヘルシンキ宣言、臨床研究およびヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、IRB 承認、被験者の同意、個人情報の遵守を必須とした。

C. 研究結果

（1）臨床検体を用いた、治療効果・予後に関するバイオマーカーの探索

パクリタキセル+カルボプラチン療法を受けた非小細胞肺癌患者の circulating endothelial cell (CEC) 値は、治療により低下し、PR/SD 群で PD 群より治療前値が高値で、無増悪生存期間 (PFS) も高値群で良好であった。一方、S-1 投与を受けた患者では、治療による CEC 低下はわずかであり、CEC 前値と効果の関連も明らかでなく、低値群で PFS が良好であった。通常、CEC 高値は

A. 研究目的

分子標的治療薬を中心とした新しい薬物療法の最適化を目指す。具体的には、（1）臨床検体を用いた効果・毒性に関わるバイオマーカーの探索、

予後不良と考えられている。この結果から、血管新生阻害作用をもつパクリタキセルが CEC 高値例により有効であることが想定され、CEC 値による治療の個別化の可能性が示唆された。

胃がん患者の内視鏡生検組織の網羅的遺伝子発現解析において、生存期間に相関する候補遺伝子を選択し、RT-PCR で再現性を確認、別セットで検証した。見出された PDCD6 と MYLIP について機能解析中である。また、化学療法効果の予測因子の解析では、選択された遺伝子群が 5 番染色体上に大きく偏って存在することを見出し、5 番染色体の異常が薬剤感受性を規定することを示した。

サイクリン・CDK 阻害タンパク発現と CDK 活性を測定する細胞周期プロファイル解析システムを開発し、乳がん検体において CDK2/1 活性比の高値群が予後不良で、エピルピシン・パクリタキセルに感受性が高いことを示した。

卵巣がん、乳がん手術検体における Y-ボックス結合タンパク質-1 (YB-1) の核内局在は、生存率と逆相関を示した。腫瘍内の転移抑制遺伝子 NDRG1/Cap43 の発現は、神経芽腫患者において N-myc の増幅と逆相関し、良好な予後マーカーとなった。また、膀胱がん患者においては、血管新生密度や進展度と逆相関を示した。

PKC $\beta$  阻害剤 Enzastaurin の第 I 相試験において、FDG-PET を実施し、SUVmax の変動を評価した。SUVmax の変化率は -62~189%、中央値 -0.6% であり、他の複数薬剤の SUVmax データとの比較検討において、早期臨床試験における FDG-PET の意義が示唆された。

(2) 分子標的薬の感受性/耐性規定因子の解析と新しい分子標的薬の最適化研究

フコシルトランスフェラーゼ遺伝子の過剰発現・ノックダウン研究から、EGFR の糖鎖修飾が EGFR-TKI の感受性に関わることを示した。

MEK 阻害剤 U0126 ががん細胞の P-糖タンパク質 (P-gp) 発現を著明低下させることを示し、P-gp の発現が、EGF、FGF などの増殖因子から受容体を介して MEK-ERK-RSK と伝わるシグナル伝達系によって特異的に制御されることを明らかにした。新規サバイビン発現阻害剤 YM155 の放射線感受性増強効果を in-vitro および in-vivo で確認した。そのメカニズムとして、アポトーシスの増強と DNA 修復遅延が示唆された。

生理活性小分子よりケミカルバイオロジー研究手法を用い、新規血管新生抑制物質エポキシシノー

ル B を見出し、作用機構を解析した。

#### D. 考察

新たな薬物療法から最大限の効果を引き出すには、真の標的分子の同定、Proof of principle の検証、効果・毒性の予測バイオマーカーの探索、感受性/耐性規定因子の解析、に基づく治療の最適化が不可欠といえる。このような科学的・論理的な薬剤開発には、基礎研究者と臨床研究者の密接な研究連携、たとえば臨床検体を用いたトランスレショナルリサーチなどが必要であり、本研究の特徴といえる。

本研究によりもたらされる成果が、効果増強、治療個別化、新たな創薬など、薬物療法の最適化につながり、難治がんの治療成績の向上に貢献することを期待する。

#### E. 結論

臨床検体のバイオマーカー研究において、CEC 値、細胞周期プロファイル解析、YB-1 の核内局在は予後・治療効果予測マーカーとして有望である。また、胃がんにおける予後・効果の関連遺伝子の同定とともに、個別化治療への応用が期待される。感受性規定因子および新薬の最適化研究において、分子標的薬による P-gp 発現変動は、化学療法との併用療法開発に向け重要な知見である。新規化合物エポキシシノー B の同定および最適化は新たな創薬として注目される。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kimura, H., Sakai, K., Arao, T., Shimoyama, T., Tamura, T., Nishio, K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor. *Cancer Sci.*, 98(8):1275-80, 2007.
2. Zandvliet, A.S., Huitema, A.D., Copalu, W., Yamada, Y., Tamura, T., Beijnen, J.H., Schellens, J.H. CYP2C9 and CYP2C19 Polymorphic Forms Are Related to Increased Indisulam Exposure and Higher Risk of Severe Hematologic Toxicity. *Clin Cancer Res.*, 13(10):2970-6, 2007.
3. Takeda, M., Arao, T., Yokote, H., Komatsu,

- T., Yanagihara, K., Sasaki, H., Yamada, Y., Tamura, T., Fukuoka, K., Kimura, H., Saijo, N., Nishio, K. AZD2171 Shows Potent Antitumor Activity Against Gastric Cancer Over-Expressing Fibroblast Growth Factor Receptor 2/Keratinocyte Growth Factor Receptor. *Clin Cancer Res.*, 13(10):3051-7, 2007.
4. Fujiwara, Y., Sekine, I., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Simmyo, Y., Fukui, T., Yamada, K., Tamura, T. Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with Cisplatin and irinotecan. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(5):358-64, 2007.
  5. Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. *Cancer Sci.*, 98(9):1408-12, 2007.
  6. Sakai, K., Yokote, H., Murakami-Murofushi, K., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, inhibits the growth of human lung cancer cells mediated by the HER3 signaling pathway. *Cancer Sci.*, 98(9):1498-503, 2007.
  7. Fujiwara, Y., Sekine, I., Tsuta, K., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yamada, K., Tamura, T. Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(7):482-6, 2007.
  8. Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Saijo, N., Tamura, T. Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med.*, 213(1):17-23, 2007.
  9. Yamamoto, N., Horiike, A., Fujisaka, Y., Murakami, H., Shimoyama, T., Yamada, Y., Tamura, T. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 61:489-496, 2008.
  10. Kawada, K., Murakami, K., Sato, T., Kojima, Y., Ebi, H., Mukai, H., Tahara, M., Shimokata, K., 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.*, 37: 44-48, 2007.
  11. 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.*, 17: 461-471, 2007.
  12. 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-Oncology.*, 16: 517-524, 2007.
  13. 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.*, 25: 411-417, 2007.
  14. 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.*, 17:431-445, 2007.
  15. 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.*, 17: 497-504, 2007.
  16. Ozawa, K., Minami, H., Sato, H. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for time courses of docetaxel-induced neutropenia in Japanese cancer patients. *Cancer Sci.*, 98(12): 1985-1992, 2007.
  17. Kim, SR., Saito, Y., Sai, K., Kurose, K., Maekawa, K., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T.,

- Minami, H., Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J. Genetic variations and frequencies of major haplotypes in SLCO1B1 encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: SLCO1B1\*17 is more prevalent than \*15. *Drug Metab Pharmacokin.*, 22: 456-461, 2007.
18. Kiyota, N., Tahara, M., Fujii, S., Kawashima, M., Ogino, T., Minami, H., Hayashi, R., Ohtsu, A. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma. A retrospective analysis of 12 cases. *Cancer.*, 112(4): 885-91, 2008.
  19. Kim, SR., Sai, K., Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Ozawa, S., Kaniwa, N., Saito, Y., Nakajima, T., Matsumoto, K., Saito, H., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Yoshida, T., Minami, H., Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J. Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos.*, 35(10): 1865-72, 2008.
  20. Ogawa, Y., Tobinai, K., Ogura, M., Ando, K., Tsuchiya, T., Kobayashi, Y., Watanabe, T., Maruyama, D., Morishima, Y., Kagami, Y., Taji, H., Minami, H., Itoh, K., Nakata, M., Hotta, T. Phase I/II and pharmacokinetic/pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.*, 99(1):140-4, 2008.
  21. Sai, K., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Kaniwa, N., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Yamada, Y., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Sawada, J. Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.*, in press, 2008.
  22. Sai, K., Saito, Y., Itoda, M., Fukushima-Uesaka, H., Ozawa, S., Maekawa, K., Kurose, K., Kaniwa, N., Kawamoto, M., Kamatani, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Matsumura, Y., Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J. Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin.*, in press, 2008.
  23. Yonemori, K., Fujiwara, Y., Minami, H., Kitagawa, K., Fujii, H., Arai, T., Sohn, W., Ohkura, M., Ohtsu, T. Phase 1 trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases. *Cancer Sci.*, in press, 2008.
  24. Kimura, H., Suminoe, M., Kasahara, K., Sone, T., Araya, T., Tamori, S., Koizumi, F., Nishio, K., Miyamoto, K., Fujimura, M., Nakao, S. Evaluation of epidermal growth factor receptor mutation status in serum DNA as a predictor of response to gefitinib (IRESSA). *Br J Cancer*, 97(6):778-784, 2007.
  25. Nakajima, TE., Yasunaga, M., Kano, Y., Koizumi, F., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shirao, K., Shimada, Y., Matsumura, Y. Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil. *Int J Cancer*, 122(9): 2148-2153, 2008.
  26. Ohishi, Y., Oda, Y., Basaki, Y., Kobayashi, H., Wake, N., Kuwano, M., and Tsuneyoshi, M. Expression of beta-tubulin isotypes in human primary ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 105: 586-592, 2007.
  27. Oie, S., Ono M., Fukushima, H., Hosoi, F., Yano, H., Maruyama Y., Kojiro, M., Terada, T., Hirano, K., Kuwano, M., and Yamada, Y. Alteration of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by interferon- $\alpha$  affects the antiproliferative effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells. *Molec. Cancer Therapeut.*, 6: 2310-2318, 2007.
  28. Fukahori, S., Yano, H., Tsuneoka, M., Tanaka, Y., Yagi, M., Kuwano, M., Tajiri, T., Taguchi, T., Tsuneyoshi, M., and Kojiro, M. Immunohistochemical expression of Cap43 and Mina53 proteins in neuroblastoma. *J Pediatric Surgery*, 42 : 1831-1840, 2007.
  29. Nakagawa, M., Oda, Y., Eguchi, T., Aishima, S., Yao, T., Hosoi, F., Basaki, Y., Ono, M., Kuwano, M., Tanaka, M., and Tsuneyoshi, M. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. *Oncology Rep.*, 18 : 769-774, 2007.
  30. Kimura, Y., Watari, K., Fotovati, A., Hosoi, F., Yasumoto, K., Izumi, H., Kohno, K., Umezawa, K., Iguchi, H., Shirouzu, K., Takamori, S., Kuwano, M., and Ono, M. Inflammatory stimuli from macrophages and cancer cells synergistically promote tumor growth and angiogenesis. *Cancer Sci.*, 98 : 2009-2018, 2007.
  31. Fujii, T., Kawahara, A., Basaki, Y., Hattori, S., Nakashima, K., Nakano, K., Shirouzu,

- K., Kohno, K., Yanagawa, T., Yamana, H., Nishio, K., Ono, M., Kuwano, M., and Kage, M. Expression of ErbB2/HER2 and estrogen receptor alpha depends upon nuclear localization of Y-box binding protein-1 in human breast cancers. *Cancer Res.*, 68(5): 1504-12, 2008.
32. Koga, M., Kai, H., Egami, K., Murohara, T., Ikeda, A., Yasuoka, S., Egashira, K., Matsuishi, T., Kai, M., Kataoka, Y., Kuwano, M., and Imaizumi, T. Mutant MCP-1 therapy inhibits tumor angiogenesis and growth of malignant melanoma in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 365 : 279-284, 2008.
33. Nishio, S., Tsuda, N., Takemoto, S., Kawano, K., Ushijima, K., Yamaguchi, T., Nishida, N., Kakuma, T., Tsuda, H., Kasamatsu, T., Sasajima, Y., Kage, M., Kuwano, M., and Kamura, T. Cap43/NDRG1/Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma. *Cancer Lett.*, in press, 2008.
34. Shiota, M., Izumi, H., Miyamoto, N., Onitsuka, T., Kashiwagi, E., Kidani, A., Hirano, G., Ono, M., Kuwano, M., Naito, S., Sasaguri, Y., and Kohno, K. Ets Transcription factors regulate peroxiredoxin1 and peroxiredoxin5 expression through their interaction with the high mobility group protein HMGB1. *J. Biol. Chem.*, in press, 2008.
35. Kamiyama, H., Usui, T., Uramoto, M., Takagi, H., Shoji, M., Hayashi, Y., Takeya, H., Osada, H. Fungal metabolite, epoxyquinol B crosslinks proteins by epoxyquinol-thiol conjugation. *J. Antibiot.*, in press, 2008.
36. Kamiyama, H., Takeya, H., Usui, T., Nishikawa, K., Shoji, M., Hayashi, Y., Osada, H. Epoxyquinol B shows antiangiogenic effects in vitro and in vivo by inhibiting VEGFR, and EGFR, FGFR, and PDFR. *Oncology Res.*, in press, 2008.
37. Yoshioka, S., Katayama, K., Okawa, C., Takahashi, S., Tsukahara, S., Mitsuhashi, J., Sugimoto, Y. The identification of two germ-line mutations in the human breast cancer resistance protein gene that result in the expression of a low/non-functional protein. *Pharm. Res.*, 24(6):1108-17, 2007.
38. Katayama, K., Yoshioka, S., Tsukahara, S., Mitsuhashi, J., Sugimoto, Y. Inhibition of the mitogen-activated protein kinase pathway results in the down-regulation of P-glycoprotein. *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2092-102, 2007.
39. Katayama, K., Masuyama, K., Yoshioka, S., Hasegawa, H., Mitsuhashi, J., Sugimoto, Y. Flavonoids inhibit breast cancer resistance protein-mediated drug resistance: transporter specificity and structure-activity relationship. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 60(6):789-97, 2007.
40. Ohe, Y., Ohashi, Y., Kubota, K., Tamura, T., Nakagawa, K., Negoro, S., Nishiwaki, Y., Saijo, N., Ariyoshi, Y., Fukuoka, M. 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(2): 317-333, 2007.
41. Okabe, T., Okamoto, I., Tamura, K., Terashima, M., Yoshida, T., Satoh, T., Takada, M., Fukuoka, M., 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.*, 67(5): 2046-2053, 2007.
42. Ikeda, M., Okamoto, I., Tamura, K., Satoh, T., Yonesaka, K., Fukuoka, M., 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.*, 248(2): 292-298, 2007.
43. Akashi, Y., Okamoto, I., Suzuki, M., Tamura, K., Iwasa, T., Hisada, S., Satoh, T., Nakagawa, K., Ono, K., Fukuoka, M. The novel microtubule-interfering agent TZT-1027 enhances the anticancer effect of radiation in vitro and in vivo. *Br J Cancer.*, 96(10): 1532-1539, 2007.
44. Shimizu, T., Satoh, T., Tamura, K., Ozaki, T., Okamoto, I., Fukuoka, M., 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.*, 12(3): 218-23, 2007.
45. Tamura, K., Nakagawa, K., Kurata, T., Satoh, T., Nogami, T., Takeda, K., Mitsuoka, S., Yoshimura, N., Kudoh, S., Negoro, S., 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.*, 60(2): 285-93, 2007.
46. Ozaki, T., Tamura, K., Satoh, T., Kurata, T.,

- Shimizu, T., Miyazaki, M., Okamoto, I., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Phase I Study of Combination Therapy with S-1 and Weekly Docetaxel for Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res.*, 27(4C): 2657-2666, 2007.
47. Nishimura, Y., Nakagawa, K., Takeda, K., Tanaka, M., Segawa, Y., Tsujino, K., Negoro, S., Fuwa, N., Hida, T., Kawahara, M., Katakami, N., Hirokawa, K., Yamamoto, N., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y. Phase I/II trial of sequential chemoradiotherapy using a novel hypoxic cell radiosensitizer, doranidazole(pr-350), in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer(WJOTG-0002). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 69(3): 786-792, 2007.
48. Sekine, I., Nokihara, H., Takeda, K., Nishiwaki, Y., Nakagawa, K., Isobe, H., Mori, K., Matsui, K., Saijo, N., Tamura, T. Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Br J Cancer.*, 98: 693-696, 2008.
49. Akashi, Y., Okamoto, I., Iwasa, T., Yoshida, T., Suzuki, M., Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Fukuoka, M., Ono, K., Nakagawa, K. Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. *Br J Cancer.*, 98(4): 749-55, 2008.
50. Takezawa, K., Okamoto, I., Fukuoka, J., Tanaka, K., Kaneda, H., Uejima, H., Yoon, H., Imakita, M., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum with  $\alpha$ -fetoprotein production. *J Thorac Oncol.*, 3(2): 187-189, 2008.
51. Okabe, T., Okamoto, I., Tsukioka, S., Uchida, J., Iwasa, T., Yoshida, T., Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Tamura, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines:role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase. *Mol Cancer Ther.*, 7(3): 599-606, 2008.
52. Kagara, N., Tanaka, N., Noguchi, S., and Hirano, T. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci*, 98: 692-697, 2007.
53. Maruyama, N., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., Monden, M., and Noguchi, S. Clinicopathologic Analysis of Breast Cancers with PIK3CA Mutations in Japanese Women. *Clin Cancer Res*, 13: 408-414, 2007.
54. Ooe, A., Kato, K., and Noguchi, S. Possible involvement of CCT5, RGS3, and YKT6 genes up-regulated in p53-mutated tumors in resistance to docetaxel in human breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 101: 305-315, 2007.
55. Takahata, C., Miyoshi, Y., Irahara, N., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Demonstration of Adiponectin Receptors 1 and 2 mRNA expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett*, 250: 229-236, 2007.
56. Tsujimoto, M., Nakabayashi, K., Yoshidome, K., Kaneko, T., Iwase, T., Akiyama, F., Kato, Y., Tsuda, H., Ueda, S., Sato, K., Tamaki, Y., Noguchi, S., Kataoka, T. R., Nakajima, H., Komoike, Y., Inaji, H., Tsugawa, K., Suzuki, K., Nakamura, S., Daitoh, M., Otomo, Y., and Matsuura, N. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 13: 4807-4816, 2007.
57. Zhang, B., Tomita, Y., Qiu, Y., He, J., Morii, E., Noguchi, S., and Aozasa, K. E74-like factor 2 regulates valosin-containing protein expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 356: 536-541, 2007.
58. Naoi, Y., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Kim, S. J., Arai, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Connexin26 expression is associated with lymphatic vessel invasion and poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 106: 11-17, 2007.
59. Takahashi, Y., Miyoshi, Y., Morimoto, K., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Low LATS2 mRNA level can predict favorable response to epirubicin plus cyclophosphamide, but not to docetaxel, in breast cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*, 133: 501-509, 2007.
60. Kim, S. J., Nakayama, S., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., Matsushima, T., Torikoshi, Y., Tanaka, S., Yoshida, T., Ishihara, H., and Noguchi, S. Determination of the specific activity of CDK1 and CDK2 as a novel prognostic indicator for early breast cancer. *Ann Oncol*, 19: 68-72, 2008.
61. Naoi, Y., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Kim, S. J., Arai, T., Maruyama, N., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Connexin26 expression is



- associated with aggressive phenotype in human papillary and follicular thyroid cancers. *Cancer Lett*, 262(2): 248-56, 2008.
62. Nakayama, S., Miyoshi, Y., Ishihara, H., and Noguchi, S. Growth-inhibitory effect of adiponectin via adiponectin receptor 1 on human breast cancer cells through inhibition of S-phase entry without inducing apoptosis. *Breast Cancer Res Treat*, in press, 2008.
63. Basaki, Y., Hosoi, F., Oda, Y., Fotonati, A., Maruyama, Y., Oie, S., Ono, M., Izumi, H., Kohno, K., Sakai, K., Shimoyama, T., Nishio, K., Kuwano, M. Akt-dependent nuclear localization of malignant characteristics by ovarian cancer cells. *Oncogene*, 26(19): 2736-46, 2007.
64. Maegawa, M., Takeuchi, K., Funakoshi, E., Kawasaki, K., Nishio, K., Shimizu, N., Ito, F. Growth stimulation of non-small cell lung cancer cell lines by antibody against epidermal growth factor receptor promoting formation of ErbB2-ErbB3 heterodimers. *Mol. Cancer Res.*, 5(4): 393-401, 2007.
65. Sekine, I., Minna, JD., Nishio, K., Tamura, T., Saijo, N. Genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents: a literature review. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 37(5): 329-36, 2007.
66. Horiike, A., Kimura, H., Nishio, K., Ohyanagi, F., Satoh, Y., Okumura, S., Ishikawa, Y., Nakagawa, K., Korai, T., Nishio, M. Detection of epidermal growth factor receptor mutation in transbronchial needle aspirates of non-small cell lung cancer. *Chest*, 131: 5194-203, 2007.
67. Igarashi, T., Izumi, H., Uchiyumi, T., Nishio, K., Arao, T., Tanabe, M., Uramoto, H., Sugio, K., Yasumoto, K., Sasaguri, Y., Wang, KY., Otsuji, Y., Kohno, K. Clock and ATF4 transcription system regulates drug resistance in human cancer cell lines. *Oncogene*, 26(33): 4749-60, 2007.
68. Oda, Y., Ohishi, Y., Basaki, Y., Kobayashi, H., Hirakawa, T., Wake, N., Ono, M., Nishio, K., Kuwano, M., Tsuneyoshi, M. Prognostic implications of the nuclear localization of Y-box-binding protein-1 and CXCR4 expression in ovarian cancer: Their correlation with activated Akt, LRP/MVP and P-glycoprotein expression. *Cancer Sci.*, 98: 1020-1026, 2007.
69. Morinaga, R., Okamoto, I., Furuta, K., Kawano, Y., Sekijima, M., Dote, K., Satou, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer*, 58(3): 411-3, 2007.
70. Wakasugi, T., Izumi, H., Uchiyumi, T., Suzuki, H., Arao, T., Nishio, K., Kohno, K. ZNF143 interacts with p73 and is involved in cisplatin resistance. *Oncogene*, 26(36): 5194-203, 2007.
71. Marko-Varga, G., Ogiwara, A., Nishimura, T., Kawamura, T., Fujii, K., Kawakami, T., Kyono, Y., Tu, H., Anyoji, H., Kanazawa, M., Akimoto, S., Hirano, T., Tsuboi, M., Nishio, K., Hada, S., Jiang, H., Fukuoka, M., Nakata, K., Nishiwaki, Y., Funito, H., Peers, IS., Harbron, CG., South, MC., Higenbottam, T., Nyberg, F., Kudoh, S., Kato, H. Personalized medicine and proteomics-lessons from non-small cell lung cancer. *J. Proteome Res.*, 6(8): 2925-35, 2007.
72. Cui, R., Takahashi, F., Ohashi, R., Gu, T., Yoshioka, M., Nishio, K., Ohe, Y., Tominaga, S., Takagi, Y., Sasaki, S., Fukuchi, Y., Takahashi, K. Abrogation of the interaction between osteopontin and  $\alpha$ v $\beta$ 3 integrin reduces tumor growth of human lung cancer cells in mice. *Lung Cancer*, 57(3): 302-10, 2007.
73. Yoshida, T., Okamoto, I., Okabe, T., Iwasa, T., Satoh, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Matuzumab and cetuximab activate the epidermal growth factor receptor but fail to trigger downstream signaling by Akt or Erk. *Int. J. Cancer*, 122(7): 1530-8, 2007.
74. Nakayama, T., Hieshima, K., Arao, T., Jin, Z., Nagakubo, D., Shirakawa, A-K., Yamada, Y., Fujii, M., Oiso, N., Kawada, A., Nishio, K., Yoshie, O. Aberrant expression of Fra-2 promotes CCRX4 expression and cell proliferation in adult T-cell leukemia. *Oncogene*, in press, 2008.
75. 掛谷秀昭、齋藤安貴子、長田裕之. 微生物代謝産物由来の小分子ライブラリーの利用技術-スクリーニングとケミカルバイオロジー研究-, *BIO INDUSTRY*, 24, 48-54, 2007.
76. 掛谷秀昭. 微生物が生産する新規生理活性物質の開拓とケミカルバイオロジー研究. *Jpn. J. Antibiot.*, 60, 181-187, 2007.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
- (1) 中枢神経系原発悪性リンパ腫マーカーおよびその用途 (特許公開 2007-185127)
- (2) 脳腫瘍患者の予後を予測するための脳腫瘍マーカーおよびその用途 (特許公開 2007-089547)
- (3) 悪性脳腫瘍マーカー遺伝子およびその用途

(特許公開 2007-082433)

(4) 抗癌剤の有効性予測法 (特許出願中 特願  
2007-218815)

分子標的薬剤の原理の証明と生物学的マーカーに関する臨床研究

分担研究者 田村 友秀 国立がんセンター中央病院 総合病棟部長

研究要旨

第I相試験における分子標的薬剤と従来の殺細胞性薬剤の効果・毒性について、200編の論文を解析、検討した。分子標的薬剤の第I相試験における腫瘍縮小効果は、殺細胞性薬剤と同等、血液毒性、感染症、毒性死亡は低頻度、その他の非血液毒性は同様との結果を得た。また、肝機能障害は分子標的薬剤でやや多い傾向にあった。分子標的薬剤の毒性プロファイルは殺細胞性薬剤と異なることが確認されたが、分子標的薬剤の中でも大きな違いが認められた。

A. 研究目的

近年重点的に開発が進められている「分子標的薬剤」について、第I相試験における毒性・効果などの特性を、従来の殺細胞性薬剤の第I相試験と比較、検討する。

B. 研究方法

Medlineにて、抗がん剤と第I相試験と検索し、1999年より2004年までに論文として発表された新規抗がん剤の第I相試験200編を解析対象とした。分子標的薬剤は、がん細胞の特性（増殖、浸潤、転移など）に関わる分子の阻害を目的に、開発が進められた薬剤と定義し、さらに作用メカニズムにより分類した。

（倫理面への配慮）

本研究は、公表された論文を題材にした解析であり、被験者の倫理に関する事項や個人情報の取り扱いはない。

C. 研究結果

解析対象とした200編の出典は、Clinical Cancer Research 98、Journal of Clinical Oncology 41、Annals of Oncology 15が多く、次いでBritish Journal of Cancer、Cancer Chemotherapy Pharmacologyであった。評価可能な198編のうち、分子標的薬剤の試験は45、殺細胞性薬剤は147であった。いずれの薬剤も1試験あたりの症例数は平均31例である。分子標的薬剤の標的・作用機序は、細胞外マトリックス10、細胞表面受容体8、細胞内シグナル伝達経路7、血管新生6などであり、小分子化合物37、アンチセンスオリゴヌクレオチド5、抗体3であった。

これらの試験における腫瘍縮小効果は、分子標的薬剤の第I相試験で、奏効率2.0%、SD率18.3%、殺細胞性薬剤の第I相試験で、奏効率2.2%、SD率14.5%であった。総量中止理由は、分子標的薬剤で、毒性67%、試験計画のとおり20%、薬物動態13%に対し、殺細胞性薬剤では、それぞれ92%、4%、3%であった。

白血球減少の用量規制毒性が認められた試験の割合は、分子標的薬剤/殺細胞性薬剤でそれぞれ18/41%で、血小板減少では16/19%と明らかに殺細胞性薬剤で多かった。一方、非血液毒性については、嘔吐18/20%、倦怠感31/20%、下痢18/20%、筋骨格28/51%、肝機能29/17%、腎泌尿器16/11%、神経9/11%であり、感染症には2/65%と大きな違いを認めた。薬剤毒性による死亡は、分子標的薬剤で1例0.1%に対し、殺細胞性薬剤で22例0.5%であった。

D. 考察

今回の解析において、分子標的薬剤の第I相試験における腫瘍縮小効果は、殺細胞性薬剤と同等、血液毒性、感染症、毒性死亡は低頻度、その他の非血液毒性は同様との結果を得た。また、肝機能障害は分子標的薬剤でやや多い傾向にあった。

かつて、分子標的薬剤は毒性も腫瘍縮小もないと言われた時代があった、本解析においてもプロファイルはかなり異なるものの毒性もあり、腫瘍縮小もあることが確認された。また、分子標的薬剤といってもあくまで標的をもった開発という分類であり、その標的によって副作用の種類や程度、腫瘍縮小の有無にも大きく違いがあることが確認できた。

現在、今回対象とした分子標的薬剤とは全く異なる作用メカニズム・標的分子の薬剤が次々と臨床導入されつつある。

E. 結論

第I相試験において、分子標的薬剤と殺細胞性薬剤は、ほぼ同程度の腫瘍縮小効果を示した。血液毒性は殺細胞性薬剤で強く、これに伴う感染症・死亡例も多かった。一方、他の毒性についてはほぼ同様であったが分子標的薬剤間でも大きな違いが見られた。

F. 研究発表

1. Kimura, H., Sakai, K., Arao, T., Shimoyama, T., Tamura, T., Nishio, K. Antibody-dependent

- cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor. *Cancer Sci.*, 98(8):1275-80, 2007.
2. Zandvliet, AS., Huitema, AD., Copalu, W., Yamada, Y., Tamura, T., Beijnen, JH., Schellens, JH. CYP2C9 and CYP2C19 Polymorphic Forms Are Related to Increased Indisulam Exposure and Higher Risk of Severe Hematologic Toxicity. *Clin Cancer Res.*, 13(10):2970-6, 2007.
  3. Takeda, M., Arao, T., Yokote, H., Komatsu, T., Yanagihara, K., Sasaki, H., Yamada, Y., Tamura, T., Fukuoka, K., Kimura, H., Saijo, N., Nishio, K. AZD2171 Shows Potent Antitumor Activity Against Gastric Cancer Over-Expressing Fibroblast Growth Factor Receptor 2/Keratinocyte Growth Factor Receptor. *Clin Cancer Res.*, 13(10):3051-7, 2007.
  4. Fujiwara, Y., Sekine, I., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Simmyo, Y., Fukui, T., Yamada, K., Tamura, T. Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with Cisplatin and irinotecan. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(5):358-64, 2007.
  5. Saito, Y., Katori, N., Soyama, A., Nakajima, Y., Yoshitani, T., Kim, SR., 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, YI., Minami, H., Yoshida, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamamoto, N., Tamura, T., Saijo, N., Sawada, JI. CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. *Pharmacogenet Genomics.*, 17(7):461-471, 2007.
  6. Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. *Cancer Sci.*, 98(9):1408-12, 2007.
  7. Sekine, I., Minna, JD., Nishio, K., Saijo, N., Tamura, T. Genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents: a literature review. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(5):329-36, 2007.
  8. Sakai, K., Yokote, H., Murakami-Murofushi, K., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, inhibits the growth of human lung cancer cells mediated by the HER3 signaling pathway. *Cancer Sci.*, 98(9):1498-503, 2007.
  9. Fujiwara, Y., Sekine, I., Tsuta, K., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yamada, K., Tamura, T. Effect of platinum combined with ilinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(7):482-6, 2007.
  10. Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Saijo, N., Tamura, T. Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med.*, 213(1):17-23, 2007.
  11. Yamamoto, N., Horiike, A., Fujisaka, Y., Murakami, H., Shimoyama, T., Yamada, Y., Tamura, T. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 61:489-496, 2008.
- G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
特になし

分子標的薬物の効率的な臨床評価法に関する研究

分担研究者 南 博信 神戸大学大学院医学系研究科内科学講座腫瘍内科学教授

研究要旨

EnzastaurinはPKC $\beta$ の強力な阻害薬で、zenograft modelにおける抗腫瘍効果は増殖抑制を特徴とする。第I相臨床試験において、FDG-PETを施行し腫瘍活性抑制効果の評価した。250から750 mgで治療した14例において、FDG-PETを投与前および連日投与開始1ヶ月後に施行し腫瘍のSUVmaxの変化を評価した。SUVmaxの変化率は-62%~189%、中央値-0.6%であり、20%以上変化した症例数は、低下、増大とも4例ずつであり、SUVmaxは有意に変化していなかった。

A. 研究目的

分子標的薬の中には、その抗腫瘍効果の特徴が腫瘍縮小ではなく増殖抑制であるが副作用が軽微な薬物もある。このような薬物の早期臨床試験では従来のエンドポイントは使用できない。代わりに、FDG-PETによる腫瘍の代謝能の評価がエンドポイントとして利用できる可能性がある。分子標的薬の効率的な臨床開発方法を確立する目的で、第I相試験においてFDG-PETを施行しその有用性を評価した。

B. 研究方法

PKC $\beta$ の阻害薬であるenzastaurinの第I相試験において、腫瘍の代謝能の評価を早期臨床試験のエンドポイントとして利用できるか検討する目的で、FDG-PETを施行した。1コホート6例として250、375、500、750 mgと増量した。その際、grade 3以上の非血液毒性、発熱性好中球減少、grade 4の好中球減少、grade 4の血小板減少、1週間以上持続するgrade 2のQTc延長、毒性による1週間以上の休薬を用量制限毒性とした。単回投与における薬物動態を評価するために1週間の休薬後に1日1回の連日投与を開始した。

測定可能病変がある症例において、投与前および連日投与開始1ヶ月後にFDG-PETを施行し、腫瘍の最大standardized uptake value (SUVmax)を測定し治療開始前後での変化を評価した。その際、空腹時に検査を実施しFDG投与から撮像までの時間を正確に60分とするなど、SUVmaxの変動を最小限に抑えるようにした。

同一病変の腫瘍径をCTを用いて測定し、RECISTに基づいて抗腫瘍効果をpartial response (PR)、stable disease (SD)、progressive disease (PD)に分類した。抗腫瘍効果をSUVmaxの変化と対比させた。

(倫理面への配慮)

Enzastaurinの第I相試験、および分子標的治療薬のPETによる評価の臨床研究の試験計画書をそれぞれ受託研究審査委員会、倫理審査委員会で審査の上承認

を得た。書面でインフォームドコンセントが得られた患者のみを対象とした。

C. 研究結果

非小細胞肺癌4例、大腸がん2例を含む合計14例の各種がん患者を対象とした。治療開始前後におけるSUVmaxの変化は-62%~189%、中央値-0.6%であり、14例全体でのSUVmaxの低下は明らかではなかった。また、20%以上低下あるいは増加した症例数も、それぞれ4例ずつであった (Fig)。投与量とSUVmaxの変化率の間にも明らかな関係は見られなかった。



Fig. Changes in SUVmax by enzastaurine

RECISTによる評価では奏効例はみられなかったが、胸膜悪性中皮腫の胸膜病変で腫瘍の縮小が見られた。この症例ではPRが確定される前に脳転移症状が出現し、画像で脳転移が確認されたため、PRの確定にはいたらなかったが、胸膜病変でのSUVmaxは36%低下していた。

D. 考察

Enzastaurinの投与前後において、SUVmaxが低下した症例もあったが増大した症例もあり、全体としては有意な変化は見られなかった。Enzastaurinは臨床開発の初期には脳腫瘍などに効果が期待されたが、その後の臨床試験で有効性は示されていない。同様にFlav

opyridolも、我々が実施した第I相試験においてSUVmaxの変化は見られず、固形がんの臨床試験では良い結果が得られていない。一方、lapatinib、sorafenibはそれぞれ乳癌、腎細胞癌で有効性が証明されたが、我々が第I相試験で実施したPETでもSUVmaxは多くの症例で低下しており、有効性が示唆されていた。

#### E. 結論

一連の我々の研究により、第I相試験においてSUVmaxが低下した分子標的薬はその後の臨床試験で抗腫瘍活性が証明されており、治療前後におけるSUVmaxの変化は分子標的薬の臨床開発の指標となる可能性が示唆される。

#### F. 研究発表

1. Kawada, K., Murakami, K., Sato, T., Kojima, Y., Ebi, H., Mukai, H., Tahara, M., Shimokata, K., 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.*, 37: 44-48, 2007.
2. 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.*, 17: 461-471, 2007.
3. Akechi, T., Taniguchi, K., Suzuki, K., Okamura, M., Minami, H., Okuyama, T., Furukawa, T. A., Uchitomi, Y. Multifaceted psychosocial intervention program for breast cancer patients after first recurrence: feasibility study. *Psycho-Oncology.*, 16: 517-524, 2007.
4. 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.*, 25: 411-417, 2007.
5. 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.*, 17:431-445, 2007.
6. 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.*, 17: 497-504, 2007.
7. Ozawa, K., Minami, H., Sato, H. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for time courses of docetaxel-induced neutropenia in Japanese cancer patients. *Cancer Sci.*, 98(12): 1985-1992, 2007.
8. Kim, SR., Saito, Y., Sai, K., Kurose, K., Maekawa, K., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J. Genetic variations and frequencies of major haplotypes in SLCO1B1 encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: SLCO1B1\*17 is more prevalent than \*15. *Drug Metab Pharmacokin.*, 22: 456-461, 2007.
9. Kiyota, N., Tahara, M., Fujii, S., Kawashima, M., Ogino, T., Minami, H., Hayashi, R., Ohtsu, A. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma. A retrospective analysis of 12 cases. *Cancer.*, 112(4): 885-91, 2008.
10. Kim, SR., Sai, K., Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Ozawa, S., Kaniwa, N., Saito, Y., Nakajima, T., Matsumoto, K., Saito, H., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Yoshida, T., Minami, H., Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J. Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos.*, 35(10): 1865-72, 2008.
11. Ogawa, Y., Tobinai, K., Ogura, M., Ando, K., Tsuchiya, T., Kobayashi, Y., Watanabe, T., Maruyama, D., Morishima, Y., Kagami, Y., Taji, H., Minami, H., Itoh, K., Nakata, M., Hotta, T. Phase I/II and pharmacokinetic/pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.*, 99(1): 140-4, 2008.

12. Sai, K., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Kaniwa, N., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Yamada, Y., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Sawada, J. Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.*, in press, 2008.
13. Sai, K., Saito, Y., Itoda, M., Fukushima-Uesaka, H., Ozawa, S., Maekawa, K., Kurose, K., Kaniwa, N., Kawamoto, M., Kamatani, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Matsumura, Y., Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J. Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin.*, in press, 2008.
14. Yonemori, K., Fujiwara, Y., Minami, H., Kitagawa, K., Fujii, H., Arai, T., Sohn, W., Ohkura, M., Ohtsu, T. Phase 1 trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases. *Cancer Sci.*, in press, 2008.

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
3. その他

血管新生阻害薬の効果を予測するバイオマーカーの確立を目指した研究

分担研究者 小泉 史明 国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部室長

研究要旨

進行期非小細胞肺癌患者においてCEC値を化学療法前後で測定した。CECの値（化学療法前）は健常人と比較して担がん患者において著明に高値であり、腫瘍体積との相関は認められなかった。化学療法後に、CEC値は有意に低下した。化学療法の効果との関係では、PR、SD群はPD群に比較してCEC値は有意に高値で、高値群において無再発生存期間が有意に延長していた。治療効果予測因子としての応用の可能性が示唆され、別化学療法レジメンにおけるCEC値の測定を開始している。さらにCECの生物学的意義を詳細に検討するために、マウスにおけるCEC測定系をFACSを用いて確立した。

A. 研究目的

末梢血中に循環する血管内皮細胞（Circulating Endothelial Cells; CECs）は、健常人に比べ心筋梗塞後や膠原病、固形腫瘍で増加することが知られているが、その生理学的意義、治療との関連などは十分に理解されていない。CECの生物学的意義を検討し、血管新生阻害剤を中心とした抗癌剤治療効果予測のサロゲートマーカーとなり得るか、臨床付随研究、基礎研究を通じて明らかにし、臨床応用することを最終目標とする。

B. 研究方法

・ 臨床付随研究

国立がんセンター中央病院で化学療法を受けた進行期非小細胞肺癌患者でのCEC値の分布ならびに化学療法前後での推移、治療効果（Overall Response; OR）、無増悪生存期間（Progression Free Survival; PFS）との関連を評価した。

(1) 初回治療コホート1：未治療非小細胞肺癌に対してカルボプラチン・パクリタキセル併用化学療法（CbP, 3週毎）を施行した初回治療患者31名の解析。

(2) 初回治療コホート2：CECの治療効果予測因子としての可能性を探索するため、コホート1と同様の患者を対象にカルボプラチン（またはシスプラチン）・ゲムシタビン併用化学療法（CbGまたはCG）を施行した初回治療患者（継続中）。

(3) 再発治療コホート 再発・前治療不応非小細胞肺癌に対してS-1単剤治療（4週間連日内服後2週間休薬）を行った27名。

CECはImmunicon社のテクノロジーを用いて、CD146陽性細胞をマグネットビーズ法でキャプチャーし、Celltracks®システムを用いてCD105陽性、CD45陰性細

胞の数を測定した。採血ポイントはday1、day8、day22（再発治療コホートではday28）。測定値の単位は個/4ml で表記した。

・ 基礎研究

CECの生物学的意義を詳細に検討するため、FACSを用いてCECの測定系を確立する。表面マーカーはCD34およびCD45を用いる。

（倫理面への配慮）

血管新生阻害薬の効果を予測するバイオマーカーの確立を目指した研究は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、血液中のcirculating endothelial cellの数を化学療法前後において測定するものであり、国立がんセンター倫理審査委員会には「固形がん患者の臨床検体を用いた抗悪性腫瘍薬の薬力学的作用の解析・評価とそのバイオマーカーの探索研究」として承認済みであり、試料等提供者の人権とプライバシーに十分な配慮の下、実施する。

C. 研究結果

進行期非小細胞肺癌患者のCEC値は、健常成人と比較して有意に高値であり（mean ± SD、595 ± 832 / 4 ml vs 32.6 ± 29.5 / 4 ml）、CbP療法施行後に、CEC値は有意に低下した（day 8, 175.6 ± 24、day 22, 173.0 ± 24）（図 1）。また、腫瘍体積とCEC値の間に相関はみられなかった。またPR、SD群はPD群に比べて基礎値（化学療法施行前値）が高値であり、高値群においてPFSが有意に良好であった（図 2、3）。一方で再発・前治療不応非小細胞肺癌に対してS-1単剤治療を行った群においては、これらの傾向は認められなかった。我々はCECがCbP療法の治療効果予測因子である可能性を考え、血管新生阻害作用のないゲ



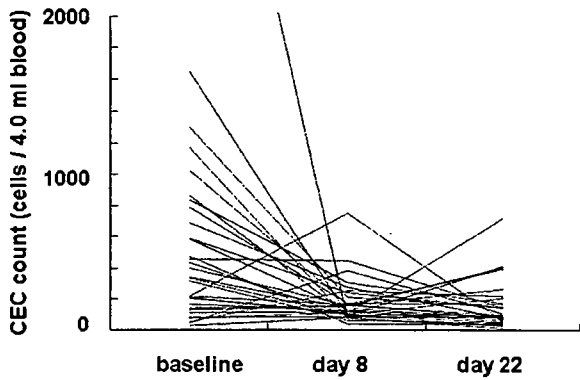


図1. 化学療法によるCEC値の変動

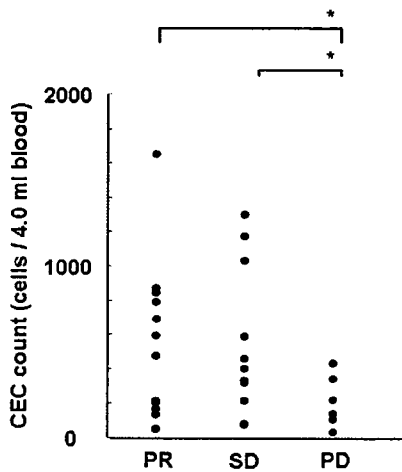


図2. CEC値と化学療法の効果

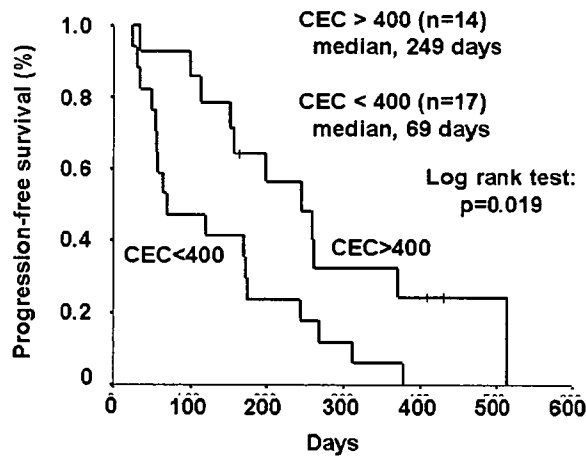


図3. CEC値と無再発生存期間

ムシタピンを含んだレジメン（カルボプラチン（シスプラチン）・ゲムシタピン（CbGまたはCG）併用化学療法）におけるCEC値の測定を開始した。現在までに測定された9例において、CECは化療後に低下せず、CbP療法との作用機序の違いによる変動の違いである可能性が示唆された。

さらに、CECの生物学的意義を詳細に検討するため、マウスにおけるCECの測定系を確立した。マウスCECは、FACSを用いてCD34陽性、CD45陰性細胞をCEC (total CEC; mature CEC and CEP) と定義した。現在、様々な

がん細胞株を用いた腫瘍移植系にて、腫瘍血管の特徴、血管因子の発現、血管新生阻害薬を含む治療効果、腫瘍血管透過性等とCEC値の関連について検討をおこなっている。また血管内皮細胞、周皮細胞の構築に影響を与えるVEGF、angiopoietin-1、2の強制発現細胞株を作製し、同様に検討を開始した。

#### D. 考察

進行期非小細胞肺癌患者のCEC値は健常人に比較して著明に高値であり、腫瘍体積との相関が認められなかったことから、CECは、何らかの腫瘍の生物学的特徴を反映している可能性が示唆された。CECは血管内皮細胞であるため、腫瘍血管に関連する特徴を反映している可能性が考えられ、マウスにおいてCEC測定系を確立し、詳細な検討を開始した。

一方で、CEC値は抗がん剤の効果予測因子である可能性が示唆され、同様の患者を対象とした異なる化学療法レジメンにおいて、CECの検討を施行している。この結果により、CECが効果予測因子であった場合は、治療前のCECの値により治療レジメンを選択する個別化治療に応用可能であると考えられる。

#### E. 結論

進行期非小細胞肺癌患者でのCEC値を化学療法の前後で測定した。CEC値は測定後低下し、治療前の値が奏効性とPFSに有意に相関した。現在CECが治療効果予測因子であるか否かを検証するため、同様の患者を対象に、別化学療法レジメンにおいて測定を行っている。またCECの生物学的意義を詳細に検討するため、マウスにおけるCEC測定系を確立した。

#### F. 研究発表

1. Nakajima, TE., Yasunaga, M., Kano, Y., Koizumi, F., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shirao, K., Shimada, Y., Matsumura, Y. Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil. *Int. J. Cancer*, 122(9): 2148-2153, 2008.
2. Kimura, H., Suminoe, M., Kasahara, K., Sone, T., Araya, T., Tamori, S., Koizumi, F., Nishio, K., Miyamoto, K., Fujimura, M., Nakao, S. Evaluation of epidermal growth factor receptor mutation status in serum DNA as a predictor of response to gefitinib (IRESSA). *Br. J. Cancer*, 97(6):778-784, 2007.

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

3. その他

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

分子標的薬を含む薬物治療最適化の基礎研究

分担研究者 桑野 信彦 久留米大学・先端癌治療研究センター・教授

研究要旨

多剤耐性を転写制御するYボックス結タンパク質-1（YB-1）の核内局在が乳癌や卵巣癌においてHER2やERalphaの発現や患者生存率と有意に相関すること、また転移抑制遺伝子であるNDRG1/Cap43の発現が神経芽腫や膵癌において良好な生存率のバイオマーカーとなることなどを分子病理学研究から明らかにした。

A. 研究目的

がん細胞のYB-1の核内局在が薬物治療の最適化ならびに新しいがん治療のバイオマーカーとしての有用性について検討する。と同時にがんの悪性進展に重要な役割を果たす間質の血管新生やマクロファージ浸潤を制御するNDRG1/Cap43の役割を明らかにしていく。

B. 研究方法

がん薬物療法の最適化や感受性また血管新生と関連するバイオマーカーとしてYB-1の核内局在やNDRG1/Cap43の発現レベルに注目して仕事を進めた。その結果、(1) 乳癌、肺癌、卵巣癌細胞の培養実験系で、YB-1やNDRG1/Cap43のノックダウンによってEGFRファミリーやc-Met、サイトカイン受容体またホルモン受容体の発現をmRNAとタンパク質レベルで検討した。さらに抗がん剤や分子標的薬剤に対する感受性を比較検討した。

(2) 免疫組織染色法を用いてYB-1の核内局在やCap43/NDRG1の発現レベルとEGFRファミリー遺伝子群や他の受容体の発現との関連性や血管新生や生存率また治療効果との相関について分子病理学研究ならびにバイオ統計学研究を行った。

(3) NDRG1/Cap43については発現の異なるヒト膵癌細胞を対象にxenograft系での腫瘍の増大や転移また血管新生能さらに炎症性細胞の浸潤能について比較検討した。と同時にヒト膵癌で肺癌また胃癌などの手術材料を対象にした免疫組織染色法による解析でNDRG1/Cap43や他の関連遺伝子の発現レベルを検討した。

(倫理面への配慮)

久留米大学倫理委員会の審査を経た後、開始する。尚、ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科科学省・厚生省・経済産業省告示第1号）を遵守する。

C. 研究結果

(1) YB-1がEGFRファミリーやCXCR4の発現と深く関与することを培養系の卵巣がんや乳がん細胞で明らかにした。卵巣癌や乳癌患者の手術材料を対象にした免疫組織学的解析の結果、YB-1の核内局在が卵巣癌においてP-糖蛋白質やMVP/LRPだけでなくCXCR4の発現と有意に相関し、さらに乳癌においてはHER2とERalphaの発現と有意に相関していることが観察された。各れの癌においてもYB-1の核内局在は患者の生存率の予後を決定するバイオマーカーであることが示された。

(2) NDRG1/Cap43は膵癌細胞のxenograft系での増大を抑制し血管新生ならびに関連因子の発現を低下させた。さらに膵癌患者において血管新生密度や悪性進展度と逆相関した。さらにNDRG1/Cap43の発現は神経芽腫患者においてはN-mycの増幅と逆相関し良好な予後マーカーであった。他方、子宮頸癌患者において同遺伝子の発現レベルの上昇は非良好な予後マーカーであった。従ってNDRG1/Cap43のがんでの悪性進展や分化への関与は腫瘍の種類に依存することが示唆された。

(3) 炎症に応答して増大する肺癌マウスモデル実験系において、血管新生の上昇や腫瘍の増大は浸潤してきた腫瘍関連マクロファージに一部依存することが観察された。他方、肝癌に臨床応用されているインターフェロンalphaと5-FUとの併用治療と関連してヒト肝癌細胞においてインターフェロンが著明に5-FU分解酵素であるジハイドロピリミジンジヒドロゲナーゼ(DPD)を上昇させる時に併用効果がみられることを報告した。

D. 考察

我々が長く研究を続けてきたYB-1は多剤耐性関連遺伝子MDR1/ABCB1やMVP/LPPだけでなくDNA障害修復作用もあることからシスプラチンや放射線感受性にも深く関与し、広く薬物治療感受性を制御していることががん患者でも明らかにされている。それに加えて今回YB-1がEGFRファミリー遺伝子群やエストロジオール受容体の発現にも関与することが明らかにされ、YB-1が

重要ながん治療や診断のバイオマーカーになるのではないかと考えている。他方、がん間質におけるマクロファージの浸潤と活性化は血管新生を含むがんの悪性進展に深く関与している。その制御に関して我々が研究を進めているNDRG1/Cap43が大切な鍵をにぎっていると考え、がんの新しいバイオマーカーとしての可能性について仕事を発展させていきたい。

#### E. 結論

(1) YB-1の核内局在にはAktによる活性化が一部関与している。さらに、YB-1の核内局在は多剤耐性関連遺伝子群だけでなく、増殖に必須のEGFRファミリーやCXCR4またERalphaなどの発現と有意に関連していることが乳癌や卵巣癌で観察された。

(2) がん間質における血管新生の誘導には腫瘍関連マクロファージが重要な役割を果たしていることを動物実験モデル系で明らかにした。さらにその血管新生や腫瘍の増大に膀胱癌やその他の癌でNDRG1/Cap43が関与している実験データを示した。

#### F. 研究発表

1. Basaki, Y., Hosoi, F., Oda, Y., Fotovati, A., Maruyama, Y., Oie, S., Ono, M., Izumi, H., Kohno, K., Shimoyama, T., Nishio, K., and Kuwano, M. Akt-dependent nuclear localisation of Y-box-binding protein 1 in acquisition of malignant characteristics by human ovarian cancer cells. *Oncogene*, 26: 2736-2746, 2007.
2. Oda, Y., Ohishi, Y., Basaki, Y., Kobayashi, H., Hirakawa, T., Wake, N., Ono, M., Nishio, K., Kuwano, M., and Tsuneyoshi, M. Prognostic implication of nuclear localization of the Y-box-binding protein-1 and CXCR4 expression in ovarian cancer: Their correlation with activated Akt, LRP/MVP and P-glycoprotein expression. *Cancer Sci.*, 98: 1020-1026, 2007.
3. Ohishi, Y., Oda, Y., Basaki, Y., Kobayashi, H., Wake, N., Kuwano, M., and Tsuneyoshi, M. Expression of beta-tubulin isotypes in human primary ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 105: 586-592, 2007.
4. Oie, S., Ono, M., Fukushima, H., Hosoi, F., Yano, H., Maruyama, Y., Kojiro, M., Terada, T., Hirano, K., Kuwano, M., and Yamada, Y. Alteration of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by interferon- $\alpha$  affects the antiproliferative effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells. *Molec. Cancer Therapeut.*, 6: 2310-2318, 2007.
5. Fukahori, S., Yano, H., Tsuneoka, M., Tanaka, Y., Yagi, M., Kuwano, M., Tajiri, T., Taguchi, T.,

Tsuneyoshi, M., and Kojiro, M.

Immunohistochemical expression of Cap43 and Mina53 proteins in neuroblastoma. *J Pediatric Surgery*, 42: 1831-1840, 2007.

6. Nakagawa, M., Oda, Y., Eguchi, T., Aishima, S., Yao, T., Hosoi, F., Basaki, Y., Ono, M., Kuwano, M., Tanaka, M., and Tsuneyoshi, M. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. *Oncology Rep.*, 18: 769-774, 2007.
7. Kimura, Y., Watari, K., Fotovati, A., Hosoi, F., Yasumoto, K., Izumi, H., Kohno, K., Umezawa, K., Iguchi, H., Shirouzu, K., Takamori, S., Kuwano, M., and Ono, M. Inflammatory stimuli from macrophages and cancer cells synergistically promote tumor growth and angiogenesis. *Cancer Sci.*, 98: 2009-2018, 2007.
8. Fujii, T., Kawahara, A., Basaki, Y., Hattori, S., Nakashima, K., Nakano, K., Shirouzu, K., Kohno, K., Yanagawa, T., Yamana, H., Nishio, K., Ono, M., Kuwano, M., and Kage, M. Expression of ErbB2/HER2 and estrogen receptor alpha depends upon nuclear localization of Y-box binding protein-1 in human breast cancers. *Cancer Res.*, 68(5): 1504-12, 2008.
9. Koga, M., Kai, H., Egami, K., Murohara, T., Ikeda, A., Yasuoka, S., Egashira, K., Matsuishi, T., Kai, M., Kataoka, Y., Kuwano, M., and Imaizumi, T. Mutant MCP-1 therapy inhibits tumor angiogenesis and growth of malignant melanoma in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 365: 279-284, 2008.
10. Nishio, S., Tsuda, N., Takemoto, S., Kawano, K., Ushijima, K., Yamaguchi, T., Nishida, N., Kakuma, T., Tsuda, H., Kasamatsu, T., Sasajima, Y., Kage, M., Kuwano, M., and Kamura, T. Cap43/NDRG1/Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma. *Cancer Lett.*, in press, 2008.
11. Shiota, M., Izumi, H., Miyamoto, N., Onitsuka, T., Kashiwagi, E., Kidani, A., Hirano, G., Ono, M., Kuwano, M., Naito, S., Sasaguri, Y., and Kohno, K. Ets Transcription factors regulate peroxiredoxin1 and peroxiredoxin5 expression through their interaction with the high mobility group protein HMGB1. *J. Biol. Chem.*, in press, 2008.

#### G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得