

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

抗がん剤の分子標的評価と最適化研究に関する研究

分担研究者 掛谷 秀昭 京都大学大学院薬学研究科・教授

研究要旨

我々が血管内皮細胞の遊走阻害に関する表現型スクリーニングにより見出した血管新生抑制剤エポキシキノールB（糸状菌代謝産物）がVEGFR2, EGFR, FGF, およびPDGFRに不可逆的に結合し、細胞内情報伝達系を抑制することにより、抗血管新生抑制効果ならびに抗腫瘍効果を示すことが示唆された。さらに、エポキシキノールBの化学構造がマルチキナーゼ阻害剤開発のための新規ファーマコホアになりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

血管新生・細胞周期・アポトーシス等を制御する新規生理活性物質を微生物代謝産物（天然物ライブラリー）および合成化合物ライブラリーより見出し、詳細な化学的解析、化学生物学的解析（ケミカルバイオロジー研究）を行い、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。

B. 研究方法

1. 我々が血管内皮細胞の遊走阻害に関する表現型スクリーニングにより見出した血管新生抑制剤エポキシキノールB（糸状菌代謝産物）が、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVECs）の管腔形成への影響、およびVEGFが誘導するVEGFR2, PLC γ , ERK1/2の活性化に与える影響をWestern blotting法を用いて検討した。さらに、EGF, FGF, およびPDGFが活性化する細胞内情報伝達系に与えるエポキシキノールBの影響を検討した。
2. エポキシキノールBの標的分子を検討するための分子プローブとして、ビオチン化エポキシキノールBを導入した分子プローブを創製し、標的分子の探索・同定研究を行った。
3. ヒト腎癌Renca細胞をマウス背部皮内へ移植したin vivo実験系を用いて、エポキシキノールBの血管新生抑制効果および抗腫瘍効果を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究に使用した各種培養細胞株は一般に普及した細胞であり、資料提供者の人権・利権等については問題ない。

C. 研究結果

1. エポキシキノールBは、3次元培養系におけるHUVECsの管腔形成を濃度依存的に抑制した。また、エポキシキノールBは、濃度依存的に、VEGFが誘導

するVEGFR2, PLC γ , ERK1/2の活性化を抑制した。さらに、エポキシキノールBはVEGFRに加えて、EGFR, FGF, およびPDGFRの活性化も抑制した。

2. ビオチン化エポキシキノールBを用いたプロテオミクス研究の結果、エポキシキノールBはVEGFR2に不可逆的に結合することが判明した。エポキシキノールB/VEGFR2複合体の形成は、システインの前処理によって阻害されたが、VEGFR2阻害剤SU5614の前処理によっては阻害されなかった。また、エポキシキノールBは、EGFR, EGFR, およびPDGFRにも不可逆的に結合することが判明した。
3. ヒト腎癌Renca細胞をマウス背部皮内へ移植したマウスXenograftモデル実験系において、エポキシキノールBは3-10 mg/kg (i. p.) の濃度域で、有意に血管新生抑制効果および抗腫瘍効果を示した。

D. 考察

エポキシキノールBは、VEGF, EGF, FGF, およびPDGFが活性化する受容体型チロシンキナーゼを抑制し、細胞内情報伝達系を抑制することで、in vivoにおける抗血管新生作用ならびに抗腫瘍効果を示すことが示唆された。また、エポキシキノールBのVEGFR2への結合を既存のVEGFR2阻害剤であるSU5614は抑制しなかったことから、エポキシキノールBはSU5614とは異なる機構でVEGFR2の機能を抑制することが示唆された。

E. 結論

血管新生抑制剤エポキシキノールBは、VEGFRをはじめとした受容体型チロシンキナーゼに不可逆的に結合し、抗血管新生抑制効果ならびに抗腫瘍効果を示すマルチキナーゼ阻害剤であることが示唆された。また、エポキシキノールBの化学構造は、これまでに報告されているマルチキナーゼ阻害剤とは化学構造が大きく異なるため、抗がん剤開発のための新規ファーマコホアになりうる可能性が期待される。

F. 研究発表

1. 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.
2. 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 PDGFR. Oncology Res., in press, 2008.
3. 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.
4. 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.

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
該当なし。

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

分担研究者 杉本 芳一 共立薬科大学教授

研究要旨

ヒトがん細胞のP-糖タンパク質（P-gp）発現は、MEK阻害剤であるU0126により著明に低下した。U0126はP-gpの分解を亢進させた。EGFR-MEK-ERK-RSK系の活性化はP-gpの発現を増大させ、阻害はP-gpの発現を低下させた。一方、p38MAPK、JNK、GSK3、JAK-2のシグナル伝達系の阻害は、P-gpの発現に影響しなかった。以上より、P-gpの発現は、EGF、FGFなどの増殖因子から増殖因子受容体を介してMEK-ERK-RSKへと伝わるシグナル伝達系によって特異的に制御されているということが明らかになった。

A. 研究目的

本研究では、抗がん剤排出トランスポーターであるP-gpとBCRPを中心に、新規分子標的治療薬のトランスポーター特異性を明らかにし、がん細胞あるいは正常組織に発現するこれらのトランスポーターが抗がん剤および新規分子標的治療薬の効果と副作用に及ぼす影響について解析する。また、トランスポーターの活性阻害薬、発現抑制薬を探索・同定し、がん治療への応用に向けて開発を進める。

B. 研究方法

内因性のMDR1プロモーターよりP-gpを発現する細胞として、ヒト培養大腸がん細胞株のHCT-15およびSW620-14を用いた。また、外因性のLTRプロモーターよりP-gpを発現する細胞として、ヒト乳がん細胞MDA-MB-231/MDR、MCF-7/MDRを用いた。P-gpの発現量の定量には、Western blot、FACSあるいは免疫沈降法を用いた。これらの細胞をMEK阻害剤U0126で処理し、P-gpの発現量を調べた。同様に、p38MAPK、JNK、GSK3、JAK-2のシグナル伝達系の阻害剤として、それぞれSB203580、SP600125、GSK inhibitor、AG490を用いた。細胞をMEK、ERK、RSKのsiRNAで処理し、P-gpの発現量を調べた。また、血清を含まない培養液で培養した細胞にEGFを添加し、P-gp発現に及ぼす効果を調べた。MDR1 mRNAの発現レベルは、real-time RT-PCRにより定量した。P-gpの生合成および分解は、pulse-chaseおよび免疫沈降により調べた。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子組換え実験は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」とその関係法令、共立薬科大学の遺伝子組換え実験安全要綱等に従って行った。一般健常人、がん患者を対象とする抗がん剤耐性遺伝子のSNP解析は、財団法人癌研究会および共立薬科大学のヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会で承認を得て行った。

C. 研究結果

内因性のMDR1プロモーターよりP-gpを発現するヒト培養大腸がん細胞HCT-15、SW620-14、および外因性のLTRプロモーターよりP-gpを発現するヒト乳がん細胞MDA-MB-231/MDR、MCF-7/MDRをMEK阻害剤であるU0126で処理したところ、これらの細胞の内因性あるいは外因性のP-gpの発現が著明に低下した。これらの細胞をMEK、ERK、RSKのsiRNAで処理したところ、ERK siRNAおよびRSK siRNAで処理した細胞において、P-gp発現の低下がみられた。特にRSK siRNAに夜効果が特に顕著であった。一方、EGFはP-gpの発現を増大させた。いずれの刺激下においてもMDR1 mRNAの発現レベルに変化はなかった。Pulse-chase実験により、U0126はP-gpの生合成には影響せず、P-gpの分解を促進してその発現を低下させることを明らかにした。同様に、p38MAPK阻害剤のSB203580、JNK阻害剤のSP600125、GSK3阻害剤のGSK inhibitor、JAK-2阻害剤のAG490は、これらの細胞のP-gp発現を変化させなかった。

以上より、EGF、FGFなどの増殖因子から増殖因子受容体を介してMEK-ERK-RSKへと伝わる系路がP-gpの発現を制御するシグナル伝達系であること、およびMEK-ERK-RSK系の阻害がP-gpの分解の亢進を引き起こすことを明らかにした。

D. 考察

P-gp、BCRPなどのABC輸送体は種々の抗がん剤を細胞外に排出するポンプとして機能し、がん細胞の抗がん剤感受性を規定する重要な因子となる。一方、これらの抗がん剤排出トランスポーターは正常の肝臓、腎臓、消化管などに発現し、種々の生理活性物質・薬物・毒物を体外に排出する働きを担っている。このため、正常組織におけるトランスポーター活性の低下は、抗がん剤の排出の阻害による血中濃度の増大を引き起こすと考えられる。今回の研究で、MEK-ERK-RSK系の阻害がP-gpの分解を亢進させることが示された。現在、

こうしたシグナル伝達系の阻害薬をがん分子標的治療薬として用いようとする試みが世界中で行われているが、シグナル伝達系阻害薬が、細胞増殖の阻害と同時に、P-gpの発現低下をひきおこしてその阻害薬自体および併用薬の血中濃度と体内動態を変化させる可能性があるということが初めて示された。

E. 結論

EGFR-MEK-ERK-RSK系の活性化はP-gpの発現を増大させ、阻害はP-gpの発現を低下させた。一方、p38MAPK、JNK、GSK3、JAK-2の阻害はP-gpの発現に影響しなかった。以上より、P-gpの発現は、EGF、FGFなどの増殖因子から増殖因子受容体を介してMEK-ERK-RSKへと伝わるシグナル伝達系によって特異的に制御されているということが明らかになった。

F. 研究発表

1. Yoshioka, S., Katayama, K., Okawa, C., Takahashi, S., Tsukahara, S., Mitsushashi, 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.
2. Katayama, K., Yoshioka, S., Tsukahara, S., Mitsushashi, 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.
3. Katayama, K., Masuyama, K., Yoshioka, S., Hasegawa, H., Mitsushashi, 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.

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

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に関する研究

分担研究者 中川 和彦 近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門 教授

研究要旨

新規サバイビン発現抑制低分子化合物であるYM155と放射線治療との併用により、放射線感受性増強効果が生じる事をin vitro及びin vivoのモデルにおいて示した。この放射線増強効果のメカニズムとして、アポトーシスの増強とDNA修復機構の遅延により起こる事が示された。

A. 研究目的

サバイビンの過剰発現は、各種癌において治療抵抗や予後不良につながることから癌分子標的治療における新たな標的分子として注目されている。YM155は、サバイビン発現をmRNAレベルで抑制する新規低分子化合物である。我々はサバイビンを標的とした癌分子標的治療の臨床開発の方向性を探るべくYM155と放射線との併用効果に関して検討を行った。

B. 研究方法

- ①YM155処理下におけるサバイビン発現の変化を複数の非小細胞肺癌細胞株 (H226、H292、H460、H1299、A549、Calu6) を用いてウエスタンブロット法にて検討。
- ②in vitroにおけるYM155と放射線との併用効果をColony formation assayを用いて検討しDose enhancement factorを算出。
- ③in vitroにおけるYM155と放射線との併用時のアポトーシス増強効果をELISAを用いたCaspase-3活性測定、TUNEL染色にて測定。
- ④YM155の処理の有無における放射線によるDNA障害からの修復を γ -H2AX染色を用いて測定。
- ⑤in vivoにおけるYM155と放射線との併用効果をマウスモデル (H460細胞、Calu6細胞) を用いて検討。マウスにmicro-osmotic pumpを植え込みYM155の持続投与を可能にして検討。

C. 研究結果

肺癌細胞株 (H226、H292、H460、H1299、A549、Calu6) におけるYM155単剤でのサバイビン発現抑制効果は、10nM以上の濃度で濃度依存的、時間依存的に認められ、その効果はサバイビンの発現調節に関わることが示唆されているp53の変異の有無とは相関を認めず、用いた肺癌細胞において広くサバイビン発現抑制を認めた。Colony formation assayを用いたin vitroでの放射線とYM155併用による相互作用検討においては、放射線単独群に比べて併用群では優位にsurvival rateの低下を示し放射線感受性増強効果が示された。この相乗

効果のメカニズムとして、YM155と放射線との併用によりアポトーシスが有意に増強することをCaspase-3活性亢進及びTUNEL染色の所見から見出し、また γ -H2AX染色を用いて、放射線単独照射とYM155と放射線照射併用した場合とで、YM155によるサバイビン発現抑制が放射線によるDNA障害からの修復に遅延をもたらすことも示された。本研究で認められたYM155と放射線治療との相乗効果を検証すべく行った、マウスモデル (H460細胞、Calu6細胞) を用いた実験においてもYM155と放射線治療の併用により、放射線治療単独、YM155単独治療に比べ有意の腫瘍増殖の抑制効果があることを確かめた。この効果は放射線を一括で照射した場合も、臨床導入を見据えて行った放射線分割照射にても同様に認められた。

D. 考察

IAP (Inhibition of Apoptosis Protein) ファミリーに属するサバイビンは、多くの腫瘍細胞に高発現しており、細胞生存及び細胞分裂の制御に深く関与している。日本におけるYM155の臨床第I相試験は、進行固形癌患者を対象に実施され、その安全性と有効性が報告された。また海外においても単剤での臨床第II相試験が種々の癌種にて実施されている。

今回我々はYM155が放射線治療との相乗効果がありこの効果はアポトーシスの増強とDNA修復機構の遅延により起こることを示した。今後のサバイビンを標的とした癌治療開発の新しい方向性を示すものと考えられる。

E. 結論

YM155と放射線治療との併用により、放射線感受性増強効果が生じる事をin vitro及びin vivoのモデルにおいて示した。この放射線増強効果のメカニズムとして、アポトーシスの増強とDNA修復機構の遅延により起こる事が示された。サバイビンを標的とした癌分子標的治療における今後の臨床開発の方向性として放射線治療のみならず、化学療法との併用にても相乗効果

を生じる可能性がある事が示唆された。

F. 研究発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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 withlocally advanced non-small-cell lung cancer(WJOTG-0002). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 69(3): 786-792, 2007.
9. 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): 411-413, 2007.
10. 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): 1530-1538, 2008.
11. 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.
12. 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.
13. 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 α -fetoprotein production. *J Thorac Oncol.*, 3(2): 187-189, 2008.
14. 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.

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

乳癌の化学療法効果予測法の開発に関する研究

分担研究者 野口 眞三郎 大阪大学大学院医学系研究科乳腺内分泌外科教授

研究要旨

我々が開発した新しい細胞増殖動態の解析法である細胞周期プロファイリング法が、乳がんの予後診断および化学療法（タキサン、エピルビシン）の感受性診断に応用可能であることが示唆された。

A. 研究目的

我々は、細胞増殖の制御に中心的な役割を果たしているCDK(1, 2, 4, 6), CDK inhibitor, (p16, p21, p27)およびcyclin (A, B, D, E) に着目し、これらの発現およびCDKに関しては特異活性を同時に測定し得るシステム（細胞周期プロファイリング法）を開発した。本研究の目的は、この細胞周期プロファイリング法の乳がんの再発予測および化学療法感受性診断における臨床的有用性を検討することである。

B. 研究方法

①乳がんの予後診断：術後に補助療法を受けなかった乳がん症例（n=65）を対象とした。凍結保存された乳がん組織を用いて細胞周期プロファイリング解析を実施し、予後との相関を詳細に検討した。乳がんの予後と相関する細胞周期関連因子を同定した後に、その結果を別の乳がん症例（n=90）を用いて検証した。

②化学療法感受性診断：パクリタキセル（n=43）あるいはエピルビシン（n=33、サイクロフォスファミド併用）で術前化学療法を施行した乳がん症例を対象として、化学療法施行前に採取した腫瘍組織を用いて細胞周期プロファイル解析を実施し、化学療法の効果と細胞周期プロファイルとの相関を詳細に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、残余腫瘍組織を用いた観察研究であり、患者に危害が及ぶ危険性は殆どないと考えられる。また、本研究は本学の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

①乳がんの予後診断：CDK2/CDK1特異活性比が乳がんの予後と強く相関することを見出した。この結果は、別の乳がん症例を用いた検証試験でも再現できた。また、術後に補助ホルモン療法のみを受けた症例

（n=233）を対象とした検討でも、CDK2/CDK1特異活性比が乳がんの悪性度の指標となることを確認した。更に、CDK2/CDK1特異活性比は、他の従来の予後因子（腫瘍径、リンパ節転移、組織学的悪性度、エストロ

ゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2遺伝子等）とは独立した予後因子となり得ることも多変量解析で明らかとした。

②化学療法感受性診断：タキサンあるいはエピルビシンで術前化学療法を受けた乳がん患者の抗腫瘍効果MRIで正確に判定し、CDK2/CDK1特異活性比との相関を詳細に検討したところ、CDK2/CDK1特異活性比が高い乳がんは、低い乳がんに比してタキサンおよびエピルビシンの何れにも感受性が高いことを明らかとした。

D. 考察

細胞増殖速度が乳がんの予後や化学療法感受性の指標となり得ることは以前より種々の方法で検討されている。これらの報告では細胞増殖は、核分裂像、Ki-67免疫染色、DNA flowcytometry等で評価されているが、これらの評価法の最大の問題点は標準化が難しく一般検査として普及しにくい点にある。我々は、客観的で再現性に優れた細胞増殖動態の解析法である細胞周期プロファイリング法を開発し、本研究で本法が乳がんの予後や化学療法感受性の診断に有用であること示した。本法は、他のがん種にも応用可能であり今後の発展が期待される。

E. 結論

CDK2/CDK1特異活性比が乳がんの予後予測および化学療法（タキサン、エピルビシン）感受性予測に有用であるとの結果を得た。今後、更に症例を増やしてその臨床的意義を検証する予定である。細胞周期プロファイリング法により、従来の病理診断法では困難であった早期乳癌の再発リスクの判定および化学療法に対する感受性の予測が可能になると期待される。

F. 研究発表

1. 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.

2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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, 2008.
 9. 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.
 10. 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*, 252(2): 248-56, 2008.
 11. 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.
- 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

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に関する研究

分担研究者 西尾 和人 近畿大学医学部ゲノム生物学教室 教授

研究要旨

胃癌化学療法対象症例の生存期間予測因子と治療効果予測因子を同定することを目的とした前向き臨床試験付随研究を実施し、内視鏡生検組織のマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。生存期間予測因子の探索では、マイクロアレイで選択した遺伝子群に対してRT-PCRによる検証を行い、最終的にPDCD6とMYLIPの発現が単独遺伝子で予後を予測することを示した。一方、治療効果予測因子としては効果予測遺伝子群が、5番染色体上に大きく偏って存在することを見出し、5番染色体レベルの異常が薬剤感受性を規定する可能性を示唆している。これらの結果は、薬物療法の臨床的に有用なバイオマーカーとなり得ると考えられる。

A. 研究目的

胃癌化学療法の予後は不良であるが、胃癌化学療法の効果あるいは治療予後を予測するために行われる前向き臨床研究はほとんどない。本研究では胃癌化学療法対象症例の治療効果を投与前に予測・判定する方法および治療予後を予測する遺伝子を特定することを目的とした。

B. 研究方法

対象は5FUを用いた化学療法の適応となる進行胃癌症例で、治療前に内視鏡下に癌部の生検組織を採取した。Affymetrics社製全遺伝子網羅型マイクロアレイ(U133, plus2)を用いて遺伝子発現解析を行ない、治療効果や生存期間などの臨床像との関連を統計学的手法を用いて明らかにする。具体的には、マイクロアレイの発現値と生存期間に相関する候補遺伝子をCox proportional hazards modelで選択し、また、化学療法奏効群(RES群)と、非奏効群(non-RES群)の間に発現の異なる遺伝子群をT-testで特定した。次に、結果を検証するため、realtime RT-PCRで結果の検証を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「胃癌における抗癌剤感受性規定遺伝子の検討」として2003年7月24日に国立がんセンター倫理委員会への承認を受けている。インフォームド・コンセントについてはヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、検体提供者に登録前に同意説明文書・同意書に基づき、本研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益について説明し、文書により自由意思による検体提供者の同意を得ている。個人情報保護法は個人情報管理者により連結可能匿名化され、厳重に管理した。本研究で実施した、遺伝子発現解析は、3省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象ではないが、その趣旨を踏まえた対応を行

っている。

C. 研究結果

1. 予後予測因子：抗癌剤投与前の胃癌検体から採取された胃癌組織検体について、全遺伝子網羅型マイクロアレイを用いて遺伝子発現の解析を実施した。40例のtraining setでマイクロアレイを行い、生存期間に相関する98の候補遺伝子をマイクロアレイで特定した。初回化学療法の内容は予後と関連なかった。98遺伝子中、興味ある10遺伝子を選びReal time RT-PCRによってtraining setで検証したところ、DACH1, MT1X, GPX3, PDCD6, MYLIPの5遺伝子がPCRで生存期間と有意に相関した。アレイとPCRの相関係数は高かった。さらにReal time RT-PCRによって独立サンプル(n=19)に対し検証したところ、最終的に単独遺伝子でPDCD6とMYLIPが有意に予後と相関することが検証された。
2. 治療効果予測因子：マイクロアレイの遺伝子発現値と抗癌剤治療効果との関係を検討した。効果のあったRES群と効果のなかったnon-RES群における遺伝子発現を比較した結果、194の遺伝子を特定した。次にそれらの194遺伝子群につき染色体局在について検討したところ、胃癌においては5番染色体上に大きく偏って存在すること(47遺伝子/194遺伝子)、さらにこれら5番染色体上の47遺伝子のRES群における発現レベルは、すべての遺伝子でnon-RES群での発現レベルと比較して有意に低いことを確認した。この結果は、RES群における5番染色体のLOHの存在が示唆された。

D. 考察

予後予測因子については単独遺伝子で予後を予測することに成功しており、検証のための臨床試験を予定している。今後、当該遺伝子の生物学的な機能解析ならびにさらに検証を行いたい。また、効果予測因子として同定された遺伝子については、新規性があり、特

許出願を行った。今回の結果は染色体レベルの遺伝子増幅、欠失などが薬剤感受性を規定する可能性を示唆している。このマーカーは定性的・普遍的であり、ゲノムDNAあるいは症例を増やして再現性が確認されれば極めて有用な薬物療法の効果予測マーカーとなりうると考えられる。CGH、FISHなどゲノムレベルでの変化を検討し、今後それらが、効果予測法となるか検討する予定である。

E. 結論

治療前の内視鏡検体に対して、マイクロアレイとPCRを用いて単独遺伝子で生存期間を予測する遺伝子を特定した。また化学療法の効果予測因子として、5番染色体の異常を検出した。これらの結果は、臨床的に有用な薬物療法のバイオマーカーとなり得ると考えられる。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 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.
2. 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.
3. Sekine, I., Minna, J.D., 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.
4. 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 FGFR2/KGFR. *Clin. Cancer Res.*, 13(10): 3051-7, 2007.
5. 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.
6. Igarashi, T., Izumi, H., Uchiumi, T., Nishio, K., Arao, T., Tanabe, M., Uramoto, H., Sugio, K., Yasumoto, K., Sasaguri, Y., Wang, K.Y., Otsuji, Y., Kohno, K. Clock and ATF4 transcription system regulates drug resistance in human cancer cell lines. *Oncogene*, 26(33): 4749-60, 2007.
7. 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.
8. 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.
9. Wakasugi, T., Izumi, H., Uchiumi, 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.
10. Kimura, H., Sakai, K., Arao, T., Shimoyama, T., Tamura, T., Nishio, K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type of mutant epidermal growth factor receptor. *Cancer Sci.*, 98(8): 1275-80, 2007.
11. 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, I.S., Harbron, C.G., South, M.C., Higenbottam, T., Nyberg, F., Kudo, H., Kato, H. Personalized medicine and proteomics-lessons from non-small cell lung cancer. *J. Proteome Res.*, 6(8): 2925-35, 2007.
12. 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 $\alpha\beta3$ integrin reduces tumor growth of human lung cancer cells in mice. *Lung Cancer*, 57(3): 302-10, 2007.
13. 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.

14. 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): 778-84, 2007.
15. 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.
16. 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, Epub ahead of print, 2007.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特許出願中

- 抗癌剤の有効性予測法（特願2007-218815）

特許取得

- 中枢神経系原発悪例リンパ腫マーカーおよびその用途（特許公開2007-185127）
- 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）
- 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）

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Kimura, H., Sakai, K., Arao, T., Shimoyama, T., <u>Tamura, T.</u> , <u>Nishio, K.</u>	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., <u>Tamura, T.</u> , 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., <u>Tamura, T.</u> , Fukuoka, K., Kimura, H., Saijo, N., <u>Nishio, K.</u>	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., <u>Tamura, T.</u>	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., <u>Tamura, T.</u>	Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity.	Cancer Sci	98(9)	1408-12	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

6	Sakai, K., Yokote, H., Murakami-Murofushi, K., <u>Tamura, T.</u> , Saijo, N., <u>Nishio, K.</u>	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., <u>Tamura, T.</u>	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
8	Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Saijo, N., <u>Tamura, T.</u>	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., <u>Tamura, T.</u>	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., <u>Minami, H.</u>	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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

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., <u>Minami, H.</u> , Yoshida, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamamoto, N., <u>Tamura, T.</u> , 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., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Minami, H.</u>	Genetic polymorphisms of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients.	Pharmacogenetics Genomics	17	431-445	2007
15	<u>Minami, H.</u> , 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

16	Ozawa, K., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Tamura, T.</u> , Yoshida, T., <u>Minami, H.</u> , Ohtsu, A., Saijo, N., Sawada, J.	Genetic variations and frequencies of major hplotypes 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., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Minami, H.</u> , 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

21	Sai, K., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Kaniwa, N., Kamatani, N., Shirao, K., Yamamoto, N., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Yamada, Y., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Tamura, T.</u> , Yoshida, T., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Minami, H.</u> , 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., <u>Koizumi, F.</u> , <u>Nishio, K.</u> , 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., <u>Koizumi, F.</u> , 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

26	Ohishi, Y., Oda, Y., Basaki, Y., Kobayashi, H., Wake, N., <u>Kuwano, M.</u> , 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., <u>Kuwano, M.</u> , and Yamada, Y.	Alteration of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by interferon- α 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., <u>Kuwano, M.</u> , 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., <u>Kuwano, M.</u> , 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., <u>Kuwano, M.</u> , and Ono, M.	Inflammatory stimuli from macrophages and cancer cells synergistically promote tumor growth and angiogenesis.	Cancer Sci	98	2009-2018	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

31	Fujii, T., Kawahara, A., Basaki, Y., Hattori, S., Nakashima, K., Nakano, K., Shirouzu, K., Kohno, K., Yanagawa, T., Yamana, H., <u>Nishio, K.</u> , Ono, M., <u>Kuwano, M.</u> , 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., <u>Kuwano, M.</u> , 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., <u>Kuwano, M.</u> , 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., <u>Kuwano, M.</u> , 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., <u>Takeya, H.</u> , Osada, H.	Fungal metabolite, epoxyquinol B crosslinks proteins by epoxyquinol-thiol conjugation.	J Antibiot		in press	2008