

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 友秀

平成21(2009)年 3月

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 友秀

平成21(2009)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-----	13
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-----	15
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-----	19
小泉史明	
分子標的薬を含む薬物治療最適化の基盤研究-----	23
桑野信彦	
抗がん剤の分子標的評価と最適化研究-----	27
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-----	29
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-----	31
中川和彦	
乳癌の化学療法効果予測法の開発-----	35
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-----	39
西尾和人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	59

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

研究代表者 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) 肺がん患者の circulating endothelial cell (CEC) 値が治療効果予測因子となった。(2) 胃がん検体解析から同定した新規癌遺伝子候補 SRPX2 遺伝子の機能解析を行った。(3) 幹細胞マーカーALDH1 陽性の乳がんは、ER 陰性、HER2 陽性、Ki67 陽性で、化学療法に抵抗性を示した。(4) 臨床検体で Y-ボックス結合タンパク-1 (YB-1) の核内局在は EGFR、HER2/erbB2、ER $\alpha$  の発現と密接に関連した。(5) 早期臨床試験における FDG-PET の意義を評価した。(6) BCRP によるゲフィチニブ耐性のメカニズムを解明した。(7) 抗 EGFR 抗体の放射線感受性増強効果を評価した。(8) 糸状菌代謝産物より新規血管新生抑制剤を見出し、作用機序を検討した。

研究分担者

南 博信	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座腫瘍内科学分野	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	九州大学 先端融合医療レド ックスナビ研究拠点	特任教授
掛谷秀昭	京都大学大学院 薬学研究科	教授
杉本芳一	慶應義塾大学薬学部	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 乳腺内分泌外科	教授
西尾和人	近畿大学医学部 ゲノム生物学教室	教授

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・遺伝子解析研究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

I. 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

(1) 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、無増悪生存期間 (PFS) も高値群で良好であった。一方、ゲムシタピン+シスプラチン療法において、CEC 値は低下せず、PFS も CEC 値の高い群で不良であった。通常、CEC 高値は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

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、(2) 薬剤感受性/耐性規定因子の解析と新薬の



が示唆された。

(2) 胃がん臨床検体のマイクロアレイ発現解析により同定した新規癌遺伝子候補 SRPX2 遺伝子の機能解析を行った。SRPX2 遺伝子は胃がん、大腸がん、肺がん細胞株で高発現し、臨床検体では高発現が予後不良因子であった。SRPX2 蛋白は高度な翻訳後修飾を受けて細胞外へ分泌され、FAK を介して胃がん細胞株の接着能・遊走能を亢進させた。生化学的解析により SRPX2 は新規コンドロイチン硫酸プロテオグリカンであることが判明した。SRPX2 は、新たな転移・浸潤関連分子として治療標的分子となる可能性がある。

(3) 乳がんの臨床検体を用いた組織免疫染色において、新規乳がん幹細胞マーカーである ALDH1 陽性の乳がんは、ER 陰性、HER2 陽性、Ki67 陽性の形質を有した。また、ALDH1 陽性の乳がんは化学療法に抵抗性であり、ALDH1 は化学療法耐性マーカーとして有用であることが示唆された。

(4) 乳がん、肺がん、卵巣がん臨床検体の解析により、 $\gamma$ -ボックス結合タンパク-1 (YB-1) の核内局在は抗がん剤耐性に関与するだけでなく、EGFR、HER2/erbB2 や ER $\alpha$  の発現と密接に関連していることが判明した。NDRG1/Cap43 は、膵がんでは血管新生や腫瘍増大に抑制的に働くが、子宮頸がんでは血管新生や悪性度と関連した。

(5) EGF 受容体阻害薬 axitinib の第 I 相試験において、FDG-PET を実施したところ、9 例中 8 例で SUVmax が低下し、抗腫瘍活性が示唆された。他の複数薬剤の SUVmax データと合わせ、早期臨床試験における FDG-PET の有用性が示唆された。

II. 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

(6) BCRP 導入により、ゲフィチニブ高感受性細胞のみがゲフィチニブ耐性となる。BCRP 導入により、ゲフィチニブ細胞内濃度が低下するが、ゲフィチニブのシグナル伝達阻害からの回復は高感受性細胞でのみで認められ、これが直接の耐性メカニズムであると判明した。

(7) 抗 EGFR 抗体 Nimotuzumab による放射線感受性増強効果を肺がん細胞株の *in vitro* 及び *in vivo* モデルで示した。細胞表面の EGFR 発現量はその効果と相関することが示唆された。

(8) ケミカルバイオロジー手法を用いて、糸状菌代謝産物より新規構造の血管新生抑制剤アザスピレンを見出し、Raf-MEK-ERK 経路を抑制すること、マウスモデルで腫瘍血管新生を抑制すること

を明らかにした。本剤の化学構造が、新規血管新生抑制剤開発のための新規ファーマコポアになりうる可能性を示した。

#### 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ーション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では、CEC 値、YB-1 核内局在、SRPX2 遺伝子発現、乳がん ALDH1 は予後・治療効果予測マーカーとして有望である。また、個別化治療への応用も期待される。感受性規定因子および新薬の最適化研究では、分子標的薬の耐性機構解明、抗 EGFR 抗体の放射線増感作用は、治療効果増強に向け重要な知見である。新規血管新生抑制物質アザスピレンの新規構造は、新薬開発のファーマコポアとなりうる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer*. 2008. *in press*.
- 2) Yamamoto, H., Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Gender Differences in Treatment Outcomes among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Given a Combination of Carboplatin and Paclitaxel. *Oncology*, 75(3-4): 169-174, 2008.

- 3) Takano, T., Fukui, T., Ohe, Y., Tsuta, K., Yamamoto, S., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Furuta, K., Tamura, T. EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. *J Clin Oncol.*, 26(34): 5589-95, 2008.
- 4) Goto, Y., Sekine, I., Tamura, T. Reply: Higher Intensity Does Not Necessary Yield Better Survival in Second-Line Chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Oncol.*, 3(9): 1079-80, 2008.
- 5) Fukui, T., Ohe, Y., Tsuta, K., Furuta, K., Sakamoto, H., Takano, T., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Asamura, H., Tsuchida, T., Kaneko, M., Kusumoto, M., Yamamoto, S., Yoshida, T., Tamura, T. Prospective study of the accuracy of EGFR mutational analysis by high-resolution melting analysis in small samples obtained from patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.*, 14(15): 4751-7, 2008.
- 6) Goto, Y., Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Influence of previous chemotherapy on the efficacy of subsequent docetaxel therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.*, 3(4): 412-6, 2008.
- 7) 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.
- 8) Kim, S.R., 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.*, 2009. *in press.*
- 9) Katsumata, N., Watanabe, T., Minami, H., Aogi, K., Tabei, T., Sano, M., Masuda, N., Andoh, J., Ikeda, T., Ishizuka, N., Takashima, S. Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer, Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9802). *Ann Oncol.*, 2009. *in press.*
- 10) Kiyota, N., Tahara, M., Kadowaki, S., Fuse, N., Doi, T., Minami, H., Ohtsu, A. Systemic chemotherapy with cisplatin plus 5-FU (FP) for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): efficacy and safety of a lower dose of PF (80/800) at a single institution in Japan. *Jpn J Clin Oncol.*, 2009. *in press.*
- 11) Minami, H., Kawada, K., Sasaki, Y., Tahara, M., Igarashi, T., Itoh, K., Fujii, H., Saeki, T., Ozawa, K., Sato, H. Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice. *Cancer Sci.*, 100: 144-149, 2009.
- 12) Saito, Y., Sai, K., Maekawa, K., Kaniwa, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Ohtsu, A., Matsumura, Y., Saijo, N., Sawada, J. Close association of UGT1A9 IVS1+399C>T with UGT1A1\*28, \*6 or \*60 haplotype and its apparent influence on SN-38 glucuronidation in Japanese. *Drug Metab Dispos.*, 37: 272-276, 2009.
- 13) Suzuki, Y., Tokuda, Y., Fujiwara, Y., Minami, H., Ohashi, Y., Saijo, N. Weekly epoetin beta maintains hemoglobin levels and improves quality of life in patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.*, 38: 214-221, 2008.
- 14) 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 Metabol Pharmacokin.*, 23: SNP1 (139) - SNP9 (147), 2008.
- 15) 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: 885-891, 2008.
- 16) 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.*, 62: 529-537, 2008.
  - 17) Ishiguro, N., Oyabu, M., Sato, T., Maeda, T., Minami, H., Tamai, I. Decreased biosynthesis of lung surfactant constituent phosphatidylcholine due to inhibition of choline transporter by gefitinib in lung alveolar cells. *Pharm Res.*, 25: 417-427, 2008.
  - 18) 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 and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.*, 99: 140-144, 2008.
  - 19) Yonemori, K., Fujiwara, Y., Minami, H., Kitagawa, K., Fujii, H., Arai, T., Sohn, W., Ohkura, M., Ohtsu, T. Phase I trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases. *Cancer Sci.*, 99: 1237-1242, 2008.
  - 20) Minami, H., Kawada, K., Ebi, H., Kitagawa, K., Kim, Y., Araki, K., Mukai, H., Tahara, M., Nakajima, H., Nakajima, K. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib, an oral multikinase inhibitor, in Japanese patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Sci.*, 99: 1492-1498, 2008.
  - 21) Ozawa, K., Minami, H., Sato, H. Logistic regression analysis for febrile neutropenia (FN) induced by docetaxel in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 62: 551-557, 2008.
  - 22) Matsumoto, K., Shimizu, C., Arai, T., Andoh, M., Katsumata, N., Kohno, T., Yonemori, K., Koizumi, F., Yokote, H., Aogi, K., Tamura, K., Nishio, K., Fujiwara, Y. Identification of Predictive Biomarkers for Response to Trastuzumab Using Plasma FUCA Activity and N-Glycan Identified by MALDI-TOF-MS. *J Proteome Res.*, 8(2): 457-462, 2009.
  - 23) Katanasaka, Y., Ida, T., Asai, T., Shimizu, K., Koizumi, F., Maeda, N., Baba, K., Oku, N. Antiangiogenic cancer therapy using tumor vasculature-targeted liposomes encapsulating 3-(3,5 - dimethyl -1H -pyrrol -2- ylmethylene) -1,3-dihydro-indol-2-one, SU5416. *Cancer Lett.*, 270(2):260-268, 2008.
  - 24) Yamada, Y., Arai, T., Gotoda, T., Taniguchi, H., Oda, I., Shirao, K., Shimada, Y., Hamaguchi, T., Kato, K., Hamano, T., Koizumi, F., Tamura, T., Saito, D., Shimoda, T., Saka, M., Fukagawa, T., Katai, H., Sano, T., Sasako, M., Nishio, K. Identification of prognostic biomarkers in gastric cancer using endoscopic biopsy samples. *Cancer Sci.*, 99(11): 2193-2199, 2008.
  - 25) Sumitomo M., Koizumi, F., Asano T., Horiguchi A., Ito K., Asano T., Kakizoe T., Hayakawa M., Matsumura Y. Novel SN-38-incorporated polymeric micelle, NK012, strongly suppresses renal cancer progression. *Cancer Res.* 68(6): 1631-1635, 2008.
  - 26) 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.
  - 27) Hosoi, F., Izumi, H., Kawahara, A., Yuichi, M., Kinoshita, H., Kage, M., Nishio, K., Kohno, K., Kuwano, M., and Ono, M. N-myc downstream regulated gene 1/Cap43 suppresses tumor growth and angiogenesis of pancreatic cancer through attenuation of IKKbeta expression. *Cancer Res.*, *in press.*
  - 28) Aoki, D., Oda, Y., Hattori, S., Taguchi, K., Ohishi, Y., Basaki, Y., Oie, S., Suzuki, N., Kono, S., Tsuneyoshi, M., Ono, M., Kuwano, M. Overexpression of class III beta-tubulin predicts good response to taxane-based chemotherapy in ovarian

- clear cell adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 15(4): 1473-80, 2009.
- 29) 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 HER2 and estrogen receptor alpha depends upon nuclear localization of Y-box binding protein-1 in human breast cancers. *Cancer Res.*, 68: 1504-1512, 2008.
  - 30) 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.
  - 31) 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.*, 264: 36-43, 2008.
  - 32) 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. *Cancer Sci.*, 99: 1950-1959, 2008.
  - 33) Fujii, T., Yokoyama, G., Takahashi, H., Namoto, R., Nakagawa, S., Toh, U., Kage, M., Shirouzu, K., and Kuwano, M. Preclinical studies of molecular-targeting diagnostic and therapeutic strategies against breast cancer. *Breast Cancer*, 15: 73-78, 2008.
  - 34) Fujii, T., Yokoyama, G., Takahashi, H., Toh, U., Kage, M., Ono, M., Shirouzu, K., and Kuwano, M. Preclinical and clinical studies of novel breast cancer drugs targeting molecules involved in protein kinase C signaling, the putative metastasis-suppressor gene Cap43 and the Y-box binding protein-1. *Current Medicinal Chem.*, 15: 528-537, 2008.
  - 35) Oda, Y., Kohashi, K., Yamamoto, H., Tamiya, S., Kohno, K., Kuwano, M., Iwamoto, Y., Tajiri, T., Taguchi, T., and Tsuneyoshi, M. Different expression profiles of Y-box-binding protein-1 and multidrug resistance-associated proteins between alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Sci.*, 99: 726-732, 2008.
  - 36) Hiraoka, K., Zenmyo, M., Watari, K., Iguchi, H., Fotovati, A., Kimura, Y., Hosoi, F., Shoda, T., Nagata, K., Osada, H., Ono, M., and Kuwano, M. Inhibition of bone and muscle metastases of lung cancer cells by decrease in the number of monocytes/macrophages. *Cancer Sci.*, 99: 1595-1602, 2008.
  - 37) Zhao, H., Ooyama, A., Yamamoto, M., Ikeda, R., Haraguchi, M., Tabata, S., Furukawa, T., Che, X., Iwashita, K., Oka, T., Fukushima, M., Nakagawa, M., Ono, M., Kuwano, M., and Akiyama, S. Down regulation of c-Myc and induction of an angiogenesis inhibitor, thrombospondin-1, by 5-FU in human colon cancer KM12C cells. *Cancer Lett.*, 270: 156-163, 2008.
  - 38) Zhao, H., Ooyama, A., Yamamoto, M., Ikeda, R., Haraguchi, M., Tabata, S., Furukawa, T., Che, X., Zhang, S., Oka, T., Fukushima, M., Nakagawa, M., Ono, M., Kuwano, M., and Akiyama, S. Molecular basis for the induction of an angiogenesis inhibitor, thrombospondin-1, by 5-fluorouracil. *Cancer Res.*, 68: 7035-7041, 2008.
  - 39) Moriya, F., Ogasawara, S., Basaki, Y., Akiba, J., Kojiro, S., Fukahori, S., Ishizaki, H., Nishida, N., Matsuoka, K., Kojiro, M., Kuwano, M., and Yano, H. Growth inhibitory effects of pegylated IFN-alpha2b and 5-fluorouracil in combination on renal cell carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *Int J Oncol.*, 33: 647-655, 2008.
  - 40) Watari, K., Nakao, S., Fotovati, A., Basaki, Y., Hosoi, F., Bereczky, B., Higuchi, R., Miyamoto, T., Kuwano, M., and Ono, M. Role of macrophages in inflammatory lymphangiogenesis: Enhanced production of vascular endothelial growth factor C and D through NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun.*, 377: 826-831, 2008.
  - 41) Asami, Y., Kakeya, H., Komi, Y., Kojima, S., Beebe, K., Neckers, L., Nishikawa, K., Osada, H. Azaspiroene, a fungal product, inhibits angiogenesis by blocking Raf-1



- activation. *Cancer Sci.*, 99, 1853-1858, 2008.
- 42) Kamiyama, H., Usui, T., Sakurai, H., Shoji, M., Hayashi, Y., Kakeya, H., Osada, H. Epoxyquinol B, a naturally occurring pentaketide dimer, inhibits NF-kappaB signaling by crosslinking TAK1. *Biotechnol. Biochem.*, 72, 1894-1900, 2008.
- 43) Hayashi, Y., Shoji, M., Ishikawa, H., Yamaguchi, J., Tamura, T., Imai, H., Nishigaya, Y., Takabe, K., Kakeya, H., Osada, H. The asymmetric total synthesis of (+)-cytotrienin A, an ansamycin-type anticancer drug. *Angew Chem Int Ed Engl.* 47(35): 6657-6660, 2008.
- 44) Jain, H.D., Zhang, C., Zhou, S., Zhou, H., Ma, J., Liu, X., Deveau, A.M., Dieckhaus, C.M., Johnson, M.A., Smith, K.S., Macdonald, T.L., Kakeya, H., Osada, H., Cook, J.M. Synthesis and structure-activity relationship studies on tryprostatin A, an inhibitor of breast cancer resistance protein. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 4626-4651, 2008.
- 45) Mashima, T., Sato, S., Sugimoto, Y., Tsuruo, T., Seimiya, H. Promotion of glioma cell survival by acyl-CoA synthetase 5 under extracellular acidosis conditions. *Oncogene.*, 28(1): 9-19, 2009.
- 46) Noguchi, K., Katayama, K., Mitsunashi, J., Sugimoto, Y. Functions of BCRP in cancer chemotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, in press.
- 47) Katayama, K., Shibata, K., Mitsunashi, J., Noguchi, K., Sugimoto, Y. Pharmacological Interplay between breast cancer resistance protein and gefitinib in epidermal growth factor receptor signaling. *Anticancer Res*, 2009, in press.
- 48) Kato, N., Suzuki, H., Takagi, H., Asami, Y., Kakeya, H., Uramoto, M., Usui, T., Takahashi, S., Sugimoto, Y., Osada, H. Identification of cytochrome P450s required for fumitremorgin biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*. *Chembiochem*, 2009, in press.
- 49) Katayama, K., Nakamura, A., Sugimoto, Y., Tsuruo, T., Fujita, Y. FOXO transcription factor-dependent p15(INK4b) and p19(INK4d) expression. *Oncogene.*, 27(12): 1677-1686, 2008.
- 50) Takeda, K., Negoro, S., Tamura, T., Nishiwaki, Y., Kudoh, S., Yokota, S., Matsui, K., Semba, H., Nakagawa, K., Takada, Y., Ando, M., Shibata, T., Saijo, N. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Ann Oncol.*, 2009, in press.
- 51) Tanaka, K., Arao, T., Maegawa, M., Matsumoto, K., Kaneda, H., Kudo, K., Fujita, Y., Yokote, H., Yanagihara, K., Yamada, Y., Okamoto, I., Nakagawa, K., Nishio, K. SRPX2 is overexpressed in gastric cancer and promotes cellular migration and adhesion. *Int J Cancer*, 124: 1072-1080, 2009.
- 52) Kudoh, S., Kato, H., Nishiwaki, Y., Fukuoka, M., Nakata, K., Ichinose, Y., Tsuboi, M., Yokota, S., Nakagawa, K., Suga, M. Japan Thoracic Radiology Group, Jiang H, Itoh Y, Armour A, Watkins C, Higenbottam T, Nyberg F. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(12): 1348-1357, 2008.
- 53) Kiura, K., Nakagawa, K., Shinkai, T., Eguchi, K., Ohe, Y., Yamamoto, N., Tsuboi, M., Yokota, S., Seto, T., Jiang, H., Nishio, K., Saijo, N., Fukuoka, M. A randomized, double-blind, phase IIa dose-finding study of Vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 3(4): 386-93, 2008.
- 54) Koivunen, J.P., Kim, J., Lee, J., Rogers, A.M., Park, J.O., Zhao, X., Naoki, K., Okamoto, I., Nakagawa, K., Yeap, B.Y., Meyerson, M., Wong, K-K., Richards, W.G., Sugarbaker, D.J., Johnson, B.E., Janne, P.A. Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients. *Br J Cancer*, 99(2): 245-52, 2008.
- 55) Ohe, Y., Ichinose, Y., Nakagawa, K., Tamura, T., Kubota, K., Yamamoto, N., Adachi, S., Nambu, Y., Fujimoto, T., Nishiwaki, Y., Saijo, N., Fukuoka, M. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 14(13): 4206-4212, 2008.
- 56) Maruyama, R., Nishiwaki, Y., Tamura, T.

- Yamamoto, N., Tsuboi, M., Nakagawa, K., Shinkai, T., Negoro, S., Imamura, F., Eguchi, K., Takeda, K., Inoue, A., Tomii, K., Harada, M., Masuda, N., Jiang, H., Itoh, Y., Ichinose, Y., Saijo, N., Fukuoka, M. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, 26(26): 4233-5, 2008.
- 57) Okamoto, I., Nishimura, T., Miyazaki, M., Yoshioka, H., Kubo, A., Takeda, K., Ebi, N., Sugawara, S., Katakami, N., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan for advanced non-small cell lung cancer: west Japan thoracic oncology group 3505. *Clin Cancer Res.*, 14(16): 5250-5254, 2008.
- 58) Iwasa, T., Okamoto, I., Suzuki, M., Nakahara, T., Yamanaka, K., Hatashita, E., Yamada, Y., Fukuoka, M., Ono, K., Nakagawa, K. Radiosensitizing effect of YM155, a novel small-molecule survivin suppressant, in non-small cell lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res.*, 14(20): 6496-504, 2008.
- 59) Takezawa, K., Okamoto, I., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Pharmacokinetic analysis of carboplatin and etoposide in a small cell lung cancer patient undergoing hemodialysis. *J Thorac Oncol.*, 3(9): 1073-5, 2008.
- 60) Yoshida, T., Okamoto, I., Iwasa, T., Fukuoka, M., Nakagawa, K. The anti-EGFR monoclonal antibody blocks cisplatin-induced activation of EGFR signaling mediated by HB-EGF. *FEBS Lett.*, 582(30): 4125-4130, 2008.
- 61) Kubota, K., Nishiwaki, Y., Tamura, T., Nakagawa, K., Matsui, K., Watanabe, K., Hida, T., Kawahara, M., Katakami, N., Takeda, K., Yokoyama, A., Noda, K., Fukuoka, M., Saijo, N. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Thorac Oncol.*, 3(12): 1439-1445, 2008.
- 62) Nakagawa, K., Minami, H., Kanezaki, M., Mukaiyama, A., Minamide, Y., Uejima, H., Kurata, T., Nogami, T., Kawada, K., Mukai, H., Sasaki, Y., Fukuoka, M. Phase I Dose-escalation and Pharmacokinetic Trial of Lapatinib (GW572016), a Selective Oral Dual Inhibitor of ErbB-1 and -2 Tyrosine Kinases, in Japanese Patients with Solid Tumors. *Jpn J Clin Oncol.*, 39(2): 116-123, 2009.
- 63) Nakagawa, K., Yamazaki, K., Kunitoh, H., Hida, T., Gemba, K., Shinkai, T., Ichinose, Y., Adachi, S., Nambu, Y., Saijo, N., Fukuoka, M. Efficacy and safety of Pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: A Phase I/II study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol.*, 38(5): 339-346, 2008.
- 64) Okishiro, M., Taguchi, T., Kim, S. J., Tanji, Y., Shimazu, K., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Incidence of joint symptoms and bone fractures in Japanese postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant anastrozole. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2009, *in press.*
- 65) 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: 248-256, 2008.
- 66) Shimomura, A., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Association of loss of BRCA1 expression with centrosome aberration in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 135: 421-430, 2009.
- 67) Akazawa, K., Tamaki, Y., Taguchi, T., Tanji, Y., Miyoshi, Y., Kim, S. J., Shimazu, K., Ueda, S., Yanagisawa, T., Okishiro, N., Imazato, M., Yasuyuki, K., Sato, Y., Tamura, S., and Noguchi, S. Potential of reduction in total tumor volume measured with 3D-MRI as a prognostic factor for locally-advanced breast cancer patients treated with primary chemotherapy. *Breast J.*, 14: 523-531, 2008.
- 68) Arai, T., Miyoshi, Y., Kim, S. J., Akazawa, K., Maruyama, N., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Association of GSTP1 expression with resistance to docetaxel and paclitaxel in human breast cancers. *Eur J Surg Oncol.*, 34: 734-738, 2008.
- 69) Ikeda, J., Morii, E., Liu, Y., Qiu, Y., Nakamichi, N., Jokoji, R., Miyoshi, Y., Noguchi, S., and Aozasa, K. Prognostic significance of CD55 expression in breast cancer. *Clin Cancer Res.*, 14: 4780-4786, 2008.
- 70) 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.
- 71) Kotsuma, Y., Tamaki, Y., Nishimura, T., Tsubai, M., Ueda, S., Shimazu, K., Jin Kim, S., Miyoshi, Y., Tanji, Y., Taguchi, T., and Noguchi, S. Quantitative assessment of mammographic density and breast cancer risk for Japanese women. *Breast*, 17: 29-37, 2008.
- 72) Miyoshi, Y., Kurosumi, M., Kurebayashi, J., Matsuura, N., Takahashi, M., Tokunaga, E., Egawa, C., Masuda, N., Kim, S. J., Okishiro, M., Yanagisawa, T., Ueda, S., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Topoisomerase II $\alpha$ -positive and BRCA1-negative phenotype: Association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers. *Cancer Lett.*, 264: 44-53, 2008.
- 73) Miyoshi, Y., Kurosumi, M., Kurebayashi, J., Matsuura, N., Takahashi, M., Tokunaga, E., Egawa, C., Masuda, N., Kim, S. J., Okishiro, M., Yanagisawa, T., Ueda, S., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Low nuclear grade but not cell proliferation predictive of pathological complete response to docetaxel in human breast cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 134: 561-567, 2008.
- 74) 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.*, 112: 405-410, 2008.
- 75) Maegawa, M., Arao, T., Yokote, H., Matsumoto, K., Kudo, K., Tanaka, K., Kaneda, H., Fujita, Y., Ito, F., Nishio, K. Epidermal growth factor receptor lacking C-terminal autophosphorylation sites retains signal transduction and high sensitivity to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Sci.*, 2009, *in press*.
- 76) Takeuchi, K., Shin-Ya, T., Nishio, K., Ito, F. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 modulated JNK activation is critical for apoptosis induced by inhibitor or epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase. *FEBS J.*, 2009, *in press*.
- 77) Okabe, T., Okamoto, I., Tsukioka, S., Uchida, J., Hatashita, E., Yamada, Y., Yoshida, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Janne, PA., Nakagawa, K. Addition of S-1 to the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines with MET amplification. *Clin Cancer Res.*, 15(3): 907-13, 2009.
- 78) Kawaishi, M., Fujiwara, Y., Fukui, T., Kato, T., Yamada, K., Ohe, Y., Kunitoh, H., Sekine, I., Yamamoto, N., Nokihara, H., Watabe, T., Shimoda, Y., Nishio, K., Arao, T., Tamura, T., Koizumi, F. Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol.*, 4(2): 208-13, 2009.
- 79) Yoshioka, M., Sagara, H., Takahashi, F., Harada, N., Nishio, K., Mori, A., Ushio, H., Shimizu, K., Okada, T., Ota, M., Ito, Y., Nagashima, O., Atsuta, R., Suzuki, T., Fukuda, T., Fukuchi, Y., Takahashi, K. Role of multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Am J Physiol-Lung C.*, 296(1): L30-6, 2009.
- 80) 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 CCR4 expression and cell proliferation in adult T-cell leukemia. *Oncogene.*, 27(23): 3221-32, 2008.
- 81) Matsumoto, K., Yokote, H., Arao, T., Maegawa, M., Tanaka, K., Fujita, Y., Shimizu, C., Hanafusa, T., Fujiwara, Y., Nishio, K. N-Glycan fucosylation of EGFR modulates receptor activity and sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Sci.*, 99(8): 1611-7, 2008.
- 82) Velasco, MA., Tanaka, M., Anai, S., Tomioka, A., Nishio, K., Uemura, H. GFP image analysis in the mouse orthotopic bladder cancer model. *Oncology Rep.*, 20(3): 543-7, 2008.
- 83) Fukai, J., Yokote, H., Yamanaka, R., Arao, T., Nishio, K., Itakura, T. EphA4 promotes cell proliferation and migration through a novel EphA4-FGFR1 signaling pathway in the human glioma U251 cell line. *Mol Cancer*



- Ther., 7(9): 2768-78, 2008.
- 84) Yanagihara, K., Takigahira, M., Tanaka, H., Arao, T., Aoyagi, Y., Oda, T., Ochiai, A., Nishio, K. Establishment and molecular profiling of a novel human pancreatic cancer panel for 5-FU. *Cancer Sci.*, 99(9): 1859-64, 2008.
  - 85) Fukai, J., Yokote, H., Itakura, T., Nishio, K., Koizumi, F. Anti-tumor activity of cetuximab against malignant glioma cells overexpressing EGFR deletion mutant variant III. *Cancer Sci.*, 99(10): 2062-9, 2008.
  - 86) Honma, K., iwao-Koizumi, K., Takeshita, F., Yamamoto, Y., Yoshida, T., Nishio, K., Nakagawa, S., Kato, K., Ochiya, T. RPM2 gene confers docetaxel resistance in breast cancer. *Nature Med.*, 14(9): 939-48, 2008.
  - 87) Morinaga, R., Okamoto, I., Fujita, Y., Arao, T., Sekijima, M., Nishio, K., Ito, H., Fukuoka, M., Kadota, J., Nakagawa, K. Association of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations with EGFR amplification in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.*, 99(12): 2455-60, 2008.
  - 88) Sekine, I., Yamamoto, N., Nishio, K., Saijo, N. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy. *Br J Cancer*, 99(11): 1757-62, 2008.
  - 89) 西村慎一, 掛谷秀昭. 生体高分子の多面性理解に向けたケミカルジェネティクス: 新規素材探索とその応用. 新規素材探索-医薬品リード化合物・食品素材を求めて. 上村大輔 (監修). pp85-94, 2008.
2. 学会発表
- 1) Tamura, K., Shimizu, C., Koizumi, F., Katsumata, N., Ando, M., Kouno, T., Yonemori, K., Kinoshita, T., Aogi, K., Fujiwara, Y. IgG fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab in patients with HER2 positive breast cancer. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 28-30, 2008. Nagoya Congress Center, Nagoya.
  - 2) Goto, Y., Yamada, K., Yamamoto, N., Yamada, Y., Fujiwara, Y., Nokihara, H., Hirata, T., Koizumi, F., Nishio, K., Koyama, N., Tamura, T. Phase I Dose Escalation Study and Biomarker Analysis of E7080 in Patients with Advanced Solid Tumors. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 28-30, 2008. Nagoya Congress Center, Nagoya.
  - 3) Matsumoto, K., Arao, T., Maegawa, M., Tanaka, K., Kaneda, H., Kudo, K., Fujita, Y., Koizumi, F., Shimizu, C., Tamura, K., Fujiwara, Y., Nishio, K. Identification of predictive biomarkers for response to Trastuzumab using glyco-biological analysis. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 28-30, 2008. Nagoya Congress Center, Nagoya.
  - 4) Kosaka, N., Yamamoto, Y., Miyajima, A., Koizumi, F., Mizutani, T., Kanai, Y., Ochiya, T. Identification of a novel liver cancer biomarker candidate, miR-500, designated as an oncofetal microRNA. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 28-30, 2008. Nagoya Congress Center, Nagoya.
  - 5) Kanda, S., Yamada, K., Fujiwara, Y., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Ohe, Y., Watabe, T., Shimoda, Y., Tamura, T., Koizumi, F. Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 28-30, 2008. Nagoya Congress Center, Nagoya.
  - 6) Katanasaka, Y., Maeda, N., Koizumi, F., Oku, N. Cancer antineovascular therapy through targeting BiP using liposome drug delivery systems. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 28-30, 2008. Nagoya Congress Center, Nagoya.
  - 7) Yamada, K., Yamamoto, N., Yamada, Y., Fujiwara, Y., Nokihara, H., Hirata, T., Koizumi, F., Nishio, K., Koyama, N., Tamura, T. Phase I dose escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2008. May 30-June 3. Chicago, Illinois.
  - 8) Fukui, T., Koderu, Y., Taguchi, F., Kato, T., Watanabe, T., Masuda, N., Nishio, K., Koizumi, F. Synergistic interactions between the synthetic retinoid Tamibarotene (TM411) and Corticosteroids in human myeloma cells. American Association for Cancer Research 99th

- Annual Meeting. 2008. April 12-16. San Diego, CA.
- 9) Fukai, J., Owai, Y., Okita, R., Tanaka, Y., Uematsu, Y., Kodera, Y., Fukui, T., Liu, J., Kawaishi, M., Kato, T., Taguchi, F., Koizumi, F., Itakura, T. Zoledronic acid enhances anti-tumor activity of temozolomide against human malignant glioma cell lines expressing O6-methylguanine DNA methyltransferase. American Association for Cancer Research 99th Annual Meeting. 2008. April 12-16. San Diego, CA.
  - 10) Kim S. J. et al. Ratio of cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) activity to CDK2 activity after ex vivo paclitaxel treatment predicts response to paclitaxel in human breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec. 14, 2008 San Antonio, TX, USA.
  - 11) Fujita, Y., Ono, N., Takata, T., Patra, R., Velasco, M., Yokote, H., Arai, T., Matsumoto, K., Maegawa, M., Tanaka, K., Kaneda, H., Kudo, K., Abe, Y., Nishio, K. Antitumor activity and mode of action of a unique interlocked molecule rotaxane. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 12) Matsumoto, K., Arai, T., Tanaka, K., Kaneda, H., Kudo, K., Maegawa, M., Fujita, Y., Yamada, Y., Nishio, K. Suppression of CD133 expression by siRNA modulated the expression of the genes associated with differentiation in cancer cells. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 13) Tanaka, K., Arai, T., Maegawa, M., Matsumoto, K., Kudo, K., Kaneda, H., Fujita, Y., Yanagihara, K., Yamada, Y., Okamoto, I., Nakagawa, K., Nishio, K. IMP-3 promotes cellular proliferation activity in gastric cancer. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 14) Kanome, T., Kadofuku, T., Inoue, F., Ohba, M., Yamaoka, T., Ando, K., Kusumoto, S., Nakashima, M., Hirose, T., Horichi, N., Nishio, K., Saijo, N., Adachi, M., Kuroki, T., Ohmori, T. Relationship between MET and EGFR expressions in acquired gefitinib-resistant non-small cell lung cancer. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 15) Arai, T., Koizumi, F., Kaneda, H., Tanaka, K., Maegawa, M., Matsumoto, K., Kudo, K., Fujita, Y., Nishio, K. Microarray analysis for EGFR tyrosine kinase inhibitor resistant cell line. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 16) Velasco, M., Tanaka, M., Saito, K., Anai, S., Nishio, K., Uemura, H. Tumor explant animal model: Aiming towards tailor-made therapy of RCC. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 17) Fukui, T., Kodera, Y., Taguchi, F., Kato, T., Watanabe, T., Masuda, N., Nishio, K., Koizumi, F. Synergistic interactions between the synthetic retinoid Tamibarotene (TM411) and Corticosteroids in human myeloma cells. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 18) Yoshida, T., Okamoto, I., Okabe, T., Iwasa, T., Satoh, T., Nishio, K., Nakagawa, K. Matuzumab and cetuximab activate the epidermal growth factor receptor but fail to trigger downstream signaling by akt or erk. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 19) Maegawa, M., Arai, T., Matsumoto, K., Kudo, K., Tanaka, K., Kaneda, H., Fujita, Y., Ito, F., Nishio, K. Cells expressing EGFR lacking C-terminal are still hypersensitive to EGFR tyrosine kinase inhibitor. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
  - 20) Kaneda, H., Arai, T., Tanaka, K., Maegawa, M., Matsumoto, K., Kudo, K., Fujita, Y., Okamoto, I., Nakagawa, K., Nishio, K. FOXQ1 is a novel p21 regulator in colorectal cancer cells. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 2008.4.12-16, San Diego.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得  
(特許出願中)
    - 1) YB-1 核内局在と EGF レセプターの発現

- 2) 5 員複素環化合物を有効成分とする抗ガン剤および新規 5 員複素環化合物 (特願 2008-109599)
- 3) N 結合型糖鎖を利用した膵臓癌の診断方法 (特願 2008-123391)
- 4) 胃癌の判定方法 (特願 2008-126457)
- 5) ロタキサン化合物及び抗ガン剤 (特願 2008-270424)

(特許公開)

- 1) 胃癌高発現遺伝子特定による胃癌診断および創薬への利用 (特開 2008-118915)
2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし



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

研究分担者 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

非小細胞肺癌に対する初回化学療法を受けた、進行IV期480症と遠隔転移を有する術後再発162例の2群の患者群について、違いの有無を解析した。その結果、（1）術後再発例で腺がんが多く、骨・脳転移が少なく、肺転移が多い。継続可能病変を持たない症例が多い（2）化学療法の奏効率は同等である（3）無増悪生存期間、生存期間は、術後再発例で明らかに良好である（4）術後再発例では、手術からの期間が長いほど生存期間が良好である、が明らかとなった。臨床試験の対象設定、結果解釈において配慮が必要である。

A. 研究目的

進行非小細胞肺癌に対する化学療法の臨床試験の適切な実施と解析を目指し、初回化学療法を受けた進行IV期症例と遠隔転移のある術後再発症例の2群における、背景、化学療法感受性、経過の違いを検討する。

B. 研究方法

M2000年12月から2006年6月の間に、国立がんセンター中央病院肺内科で、非小細胞肺癌に対して初回化学療法を受けた、進行IV期症例および遠隔転移を有する術後再発症例について、化学療法開始時の背景因子、腫瘍縮小効果、無増悪生存期間、生存期間をレトロスペクティブに解析した。

（倫理面への配慮）

個人情報厳守し、個人を特定できる情報を削除した上で情報を収集し、解析を行った。

C. 研究結果

進行IV期症例480例、遠隔転移を有する術後再発症例162例の計642例について解析した。背景因子では、性別、PS、転移臓器数に違いはなく、術後再発例で年齢中央値が高く（60.0 vs. 62.5才）、腺がんが多く（78.0 vs. 89.5%）、骨・脳転移が少なく（40.1 vs. 30.9%・27.7 vs. 17.9%）、肺転移が多く（46.7 vs. 64.8%）、RECISTでの計測可能病変を持たない症例が多かった（1.7 vs. 38.3%）。術後再発例の手術時病理病期はI、II、III、IV期がそれぞれ49、32、26、5例で、手術から化学療法開始までの期間は中央値で22.2か月であった。化学療法の内容について、進行IV期例、術後再発例で明らかな違いはなかった。化学療法に対する奏効率は、進行IV期例31.8%（150/472）、術後再発例33.0%（33/100）と同様であった。しかし、化学療法開始からの無増悪生存期間（4.2 vs. 5.5か月）、生存期間（13.3 vs. 21.3か月）は、術後再発例で明らかに良好であった。術後再発例において

は、手術から化学療法開始までの期間が長いほど化学療法開始からの生存期間が良好であった（15か月未満で生存期間中央値11.7か月、15か月以上-30か月未満で23.6か月、30か月以上で27.8か月）。多変量解析では、化学療法後の生存期間に寄与する因子として、女性、PSに加えて、術後再発（HR 0.66、95%CI 0.54-0.81）が有意となった。

D. 考察

進行非小細胞肺癌を対象とした化学療法の臨床試験では、進行IV期症例のみを対象とするものと術後再発例を含めて対象とするものが混在する。この両患者群の背景因子、化学療法感受性、予後について検討した報告は少ない。これまで、化学療法の奏効率に大きな違いはなく、長期生存例は術後再発群に多い傾向がある、とされることが多かった。本研究では、患者背景で、組織型、転移部位、計測可能病変の有無において明らかな違いがあり、奏効率は同等、生存期間に大きな違いがあることが示された。化学療法の臨床試験においては、この違いを認識し、試験のエンドポイントを考慮して対象を設定し、結果の解釈にも配慮が必要と考えられる。

E. 結論

非小細胞肺癌に対する初回化学療法を受けた進行IV期症例と遠隔転移を有する術後再発例において、奏効率は同等であったものの、背景因子、無増悪生存期間、生存期間には明らかな違いが存在した。化学療法の臨床試験の対象設定や結果の解釈において、注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawaishi, M., Fujiwara, Y., Fukui, T., Kato, T., Yamada, K., Ohe, Y., Kunitoh, H., Sekine, I., Yamamoto, N., Nokihara, H., Watabe, T., Shimoda, Y., Arao, T., Nishio, K., Tamura, T., Koizumi, F. Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol.*, 4(2): 208-13, 2009.
  - 2) Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer*. 2008. *in press*.
  - 3) Yamada, Y., Arao, T., Gotoda, T., Taniguchi, H., Oda, I., Shirao, K., Shimada, Y., Hamaguchi, T., Kato, K., Hamano, T., Koizumi, F., Tamura, T., Saito, D., Shimoda, T., Saka, M., Fukagawa, T., Katai, H., Sano, T., Sasako, M., Nishio, K. Identification of prognostic biomarkers in gastric cancer using endoscopic biopsy samples. *Cancer Sci.*, 99(11): 2193-9, 2008.
  - 4) Yamamoto, H., Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Gender Differences in Treatment Outcomes among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Given a Combination of Carboplatin and Paclitaxel. *Oncology.*, 75(3-4): 169-174, 2008.
  - 5) Takano, T., Fukui, T., Ohe, Y., Tsuta, K., Yamamoto, S., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Furuta, K., Tamura, T. EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. *J Clin Oncol.*, 26(34): 5589-95, 2008.
  - 6) Goto, Y., Sekine, I., Tamura, T. Reply: Higher Intensity Does Not Necessary Yield Better Survival in Second-Line Chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Oncol.*, 3(9): 1079-80, 2008.
  - 7) Fukui, T., Ohe, Y., Tsuta, K., Furuta, K., Sakamoto, H., Takano, T., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Asamura, H., Tsuchida, T., Kaneko, M., Kusumoto, M., Yamamoto, S., Yoshida, T., Tamura, T. Prospective study of the accuracy of EGFR mutational analysis by high-resolution melting analysis in small samples obtained from patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.*, 14(15): 4751-7, 2008.
  - 8) Goto, Y., Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Influence of previous chemotherapy on the efficacy of subsequent docetaxel therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.*, 3(4): 412-6, 2008.
  - 9) 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.
2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・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

研究分担者 南 博信 神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍内科学分野

研究要旨

VEGF受容体の阻害薬であるaxitinibの第I相試験において、FDG-PETを投与前後で施行しstandardized uptake value (SUVmax)を測定した。治療開始後には開始前と比較して9例中8例でSUVmaxが低下し、axitinibの抗腫瘍活性を示唆した。

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もの、あるいは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ず、代替となる指標を探索することは効率的な薬剤開発に貢献する。FDG-PETによる腫瘍の代謝能の評価が指標として利用できる可能性があり、VEGFRの阻害薬であるaxitinibの第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

VEGFRの阻害薬であるaxitinib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。第I相試験は、海外の推奨要領である5 mgの1日2回、連日投与の1用量とし、12例の各種がん患者を治療した。最初の6例では連日投与の前に単回投与を実施し、半減期を含めた詳細な薬物動態を検討した。Grade 3以上の非血液毒性、2 g/day以上のタンパク尿、1週間以上持続するgrade 4の好中球減少、grade 4の血小板減少などを用量制限毒性とし、その出現頻度から5 mgの1日2回、連日投与の安全性を評価した。

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。

(倫理面への配慮)

Axitinib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て開始し、同意が得られた患者のみで実施した。

C. 研究結果

用量制限毒性は1例にgrade 3のタンパク尿と倦怠感を認めたのみで、忍容性は良好であった。9例のFDG-PETの解析を終了した。1例を除いてSUVmaxは治療前よ

り低下し、6例では25%以上の低下を認めた。用量制限毒性を認めた患者では再発大腸がんによる広範な肝転移のFDGの高度な取り込みが完全に抑制されていた。

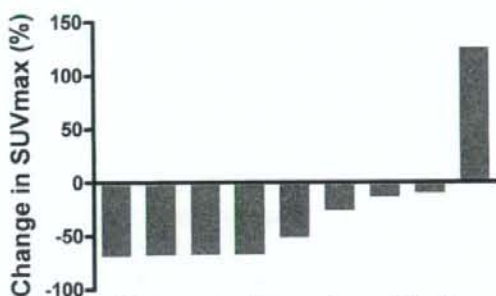


Fig 1. Changes in SUVmax by axitinib

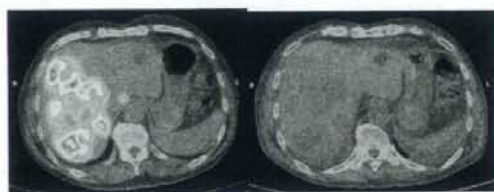


Fig 2. Decrease in FDG uptake by axitinib in a patient with liver metastases from colon cancer.

D. 考察

Axitinibによる治療を受けた患者で9例中8例でFDG-PETによるSUVmaxの低下を認めた。今までの我々の研究で、lapatinib, sorafenibではSUVmaxの低下を認めていた。これらの薬物の臨床的有効性は、それぞれ乳癌、腎細胞癌で証明された。一方、flavopiridol, enzastaurinではSUVmaxの低下を認めた症例もあったが、増大した症例もあり、全体では有意の変化は認めなかった。今回のaxitinibでは解析が終了した9例中8例でSUVmaxの低下を認めており、今後の臨床開発での有効性が証明されることが期待される。

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

#### E. 結論

VEGF受容体阻害薬であるaxitinibによる治療を受けた患者のほとんどでFDG-PETによるSUVmaxの低下を認めた。今後の臨床試験でaxitinibの抗腫瘍効果が確認できれば、FDG-PETによる活性の評価が有望であることを示唆する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.*, 2009. *in press.*
- 2) Katsumata, N., Watanabe, T., Minami, H., Aogi, K., Tabei, T., Sano, M., Masuda, N., Andoh, J., Ikeda, T., Ishizuka, N., Takashima, S. Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer, Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9802). *Ann Oncol.*, 2009. *in press.*
- 3) Kiyota, N., Tahara, M., Kadowaki, S., Fuse, N., Doi, T., Minami, H., Ohtsu, A. Systemic chemotherapy with cisplatin plus 5-FU (FP) for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): efficacy and safety of a lower dose of PF (80/800) at a single institution in Japan. *Jpn J Clin Oncol.*, 2009. *in press.*
- 4) Nakagawa, K., Minami, H., Kanezaki, M., Mukaiyama, A., Minamide, Y., Uejima, H., Kurata, T., Nogami, T., Kawada, K., Mukai, H., Sasaki, Y., Fukuoka, M. Phase I Dose-Escalation and Pharmacokinetic Trial of Lapatinib (GW572016), a Selective Oral Dual Inhibitor of ErbB-1 and ErbB-2 Tyrosine Kinases, in Japanese Patients with Solid Tumors. *Jpn J Clin Oncol.*, 39: 116-123, 2009.
- 5) Minami, H., Kawada, K., Sasaki, Y., Tahara, M., Igarashi, T., Itoh, K., Fujii, H., Saeki, T., Ozawa, K., Sato, H. Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice. *Cancer Sci.*, 100: 144-149, 2009.
- 6) Saito, Y., Sai, K., Maekawa, K., Kaniwa, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Ohtsu, A., Matsumura, Y., Saijo, N., Sawada, J. Close association of UGT1A9 IVS1+399C>T with UGT1A1\*28, \*6 or \*60 haplotype and its apparent influence on SN-38 glucuronidation in Japanese. *Drug Metab Dispos.*, 37: 272-276, 2009.
- 7) Suzuki, Y., Tokuda, Y., Fujiwara, Y., Minami, H., Ohashi, Y., Saijo, N. Weekly epoetin beta maintains hemoglobin levels and improves quality of life in patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.*, 38: 214-221, 2008.
- 8) 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 ABCB2 encoding MRP2 in a Japanese population. *Drug Metabol Pharmacokin.*, 23: SNP1 (139) - SNP9 (147), 2008.
- 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: 885-891, 2008.
- 10) 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.*, 62: 529-537, 2008.
- 11) Ishiguro, N., Oyabu, M., Sato, T., Maeda, T., Minami, H., Tamai, I. Decreased biosynthesis of lung surfactant constituent phosphatidylcholine due to inhibition of choline transporter by gefitinib in lung

- alveolar cells. Pharm Res., 25: 417-427, 2008.
- 12) 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 and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer Sci., 99: 140-144, 2008.
- 13) Yonemori, K., Fujiwara, Y., Minami, H., Kitagawa, K., Fujii, H., Arai, T., Sohn, W., Ohkura, M., Ohtsu, T. Phase I trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases. Cancer Sci., 99: 1237-1242, 2008.
- 14) Minami, H., Kawada, K., Ebi, H., Kitagawa, K., Kim, Y., Araki, K., Mukai, H., Tahara, M., Nakajima, H., Nakajima, K. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib, an oral multikinase inhibitor, in Japanese patients with advanced refractory solid tumors. Cancer Sci., 99: 1492-1498, 2008.
- 15) Ozawa, K., Minami, H., Sato, H. Logistic regression analysis for febrile neutropenia (FN) induced by docetaxel in Japanese cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol., 62: 551-557, 2008.

## 2. 学会発表

### H. 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

研究分担者 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

昨年度までに、非小細胞肺癌患者のCEC基礎値は、健康人に比較して有意に高く、CBDCA+PAC(CP)化学療法後に減少すること、またCEC高値群(>400/4ml)は、同化学療法の有効性が有意に高く、PFSも長いことを報告した。本年度は、CECの効果予測バイオマーカーとしての有用性を検証するため、CDDP(CBDCA)+GEM(CG)の治療レジメンにおいて同様の検討をおこなった。CG療法では、CEC値は治療後に低下せず、奏効率との関連は認められなかった。PFSはCEC値の高い群で短い傾向が認められた。これらの結果は、CP療法とは明確に相違するものであり、CECが効果予測マーカーであり、進行期非小細胞肺癌患者の化学療法レジメンの選択に応用できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

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を探索し、臨床応用することを目的としている。マーカー候補は、Circulating Endothelial Cells (CECs)、VEGF、Angiopoietin-2、IL-8などである。これらの因子を臨床付随研究の中で測定し、臨床効果との関連解析を行った。

B. 研究方法

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、血管関連因子の分布、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 (CP, 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検証するため、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 (CG) を施行した初回治療患者29名 (継続中)。

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。測定値の単位は個/4mlで表記した。他の因子の測定はELISA法を用いた。

(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、全血中のCECの数、および血清中の血管因子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

1. CEC値の分布と化学療法後の変動

CEC値は、進行期非小細胞肺癌において、明らかに高値を示した(54.8±86.3 vs 459±709) (図1)。

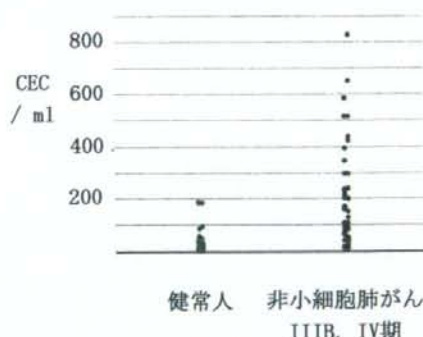


図1. CEC値 (基礎値) の分布

CEC値は、化学療法施行後は、CP群で有意に減少したが (595±832 day1, 176±141 day8, 173±189 day22)、CG群では値に有意な変化はなかった (300±496 day1, 478±811 day8, 534±902 day22) (図2)。