

15 - 2 がん生物学に基づく新しい治療法の開発に関する研究

主任研究者 国立がんセンター研究所支所 江 角 浩 安

研究成果の要旨

栄養飢餓耐性解除を指標として、伝統薬抽出物の中から A L 1 3 1 と A 2 M 7 の二つの化合物を得た。A L 1 3 1 はヌードマウスで抗腫瘍性を確認した。A L 1 3 1 は A k t のリン酸化を抑制したが、極めておもしろいことに A 2 M 7 は促進した。G R P 7 5 遺伝子のプロモーターを用い、小包体ストレス反応抑制効果を指標として、ヴァーシペロスタチンを得た。単独でも抗腫瘍性を示したが、抗がん剤に対する増感作用も示した。培養細胞に対しては、キガマイシンと極めてよく似た効果を示した。白血病の骨髄残存病変を抗 V L A 4 抗体で抗がん剤に感受性増強できることを明らかにしたが、臨床導入すべくヒト型の抗体を得た。新規レチノイド A M 8 0 が多発性骨髄腫細胞に対し抗腫瘍性を示すこと、および血管新生阻害効果を示すことを見いだした。M E K 阻害剤が、B i m の増加を通してアノイクスを誘導することを明らかにした。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
江 角 浩 安	国立がんセンター研究所支所 支所長	がん生物学に基づく新しい治療法に関する研究
富 田 章 弘	*1 東京大学分子細胞生物学研究所 助手 *2 東京大学分子細胞生物学研究所 助教授 *3 財団法人癌研究会癌化学療法 センターゲノム研究部 部長	固形がん内部環境に対する細胞応答を標的とした治療法の開発
飯 田 真 介	名古屋市立大学大学院 講師	分子基盤に基づいた多発性骨髄腫に対する新規治療法の開発
松 永 卓 也	札幌医科大学医学部 講師	VLA4 を分子基盤とした急性白血球の微少残存病変にたいするアノイクス誘導療法の開発
深 澤 秀 輔	国立感染症研究所 室長	がん細胞に anoikiis 感受性を誘導する分子標的治療薬開発に関する研究
塩 崎 均	近畿大学医学部 教授	食道癌に対する新たな化学放射線療法の試み - 分子生物学的、臨床病理学的見地から -
源 利 成	金沢大学 教授	細胞調節システム破綻の解明と大腸がん制御への応用

15 - 2 がん生物学に基づく新しい治療法の開発に関する研究

門田重利	富山医科薬科大学和漢薬研究所 教授	悪性癌の治療に有用な伝統薬物の活性物質に関する研究
藤林康久	福井大学高エネルギー医学研究 センター 教授	超小型サイクロトロン産生 Cu-64 による内用放射線治療 に関する研究
中川和彦	近畿大学医学部 助教授	Survivin を標的にした新しい分子標的治療の確立
福田治彦	国立がんセンターがん予防・検診 研究センター情報研究部 室長	がん生物学に基づく新しい治療法の臨床評価の方法論
辻孝	国立病院機構南和歌山医療セ ンター 副院長	野生型 p53 細胞株に対するセレンウム化合物の放射線防 禦作用、抗癌剤防禦作用に関する研究

*1:平成16年 4月 1日～平成16年11月15日
*2:平成16年11月16日～平成16年12月31日
*3:平成17年 1月 1日～平成17年 3月31日

総括研究報告

1 研究目的

本研究ではがん組織特異的生物学的性質を標的とし特異性の高い治療法の開発を一義的目標とする。

1. 放線菌、和漢薬から栄養飢餓耐性、低酸素応答、足場依存性などを標的とした薬剤探索。
2. キガマイシンなどの臨床導入の準備をする。自家発生腫瘍など新しい抗癌療法検討のための動物モデルの作製。
3. 遺伝子発現プロファイルの解析などを用い新しい治療の標的となる分子、生物反応の検索。
4. 血液系腫瘍の生物学的特徴を利用した治療法の開発。
5. 低酸素部位に集積する放射性核種 Cu64 などを用い選択的放射線治療を採る。
6. 新しい臨床導入モデルを開発する。

2 研究成果

昨年度と本年度の研究成果を以下に簡潔にまとめて述べる。

1) 放線菌から見いだしたキガマイシンは、通常の培地中ではほとんど毒性を示さないが、グルコースやアミノ酸欠乏培地では、0.1 µg/ml の濃度で殺細胞性を示す。膵臓がん細胞、PANC-1, Capan-1, MIAPaca-2 細胞の腫瘍で、皮下投与あるいは、経口投与で抗腫瘍性を示した。企業と共同で臨床開発を開始した。2) 伝統薬物から新たな抗癌性物質を上と同様の方法で分離同定し AL-1-3-1 と A2-M7 となづけた。AL-1-3-1 はヌードマウス

での PANC-1 細胞腫瘍に腹腔内投与で抗腫瘍性を確認できた。A2-M7 に関しても抗腫瘍性実験を進行中である。AL131 は、キガマイシンなどと同様にグルコース飢餓、アミノ酸飢餓による AKT の産生を阻害したが、A2M7 は逆に促進した。キガマイシンには PI3 キナーゼ阻害活性のあることがわかっているが、A2M7 にはあるいは PTEN などのフォスファターゼ阻害活性があるのかもしれない。極めて興味深い物質である。3) ヒト変異型 H-ras 遺伝子を導入した、コンディショナルトランスジェニックラットで、Cre リコンビナーゼ発現ベクターを、膵管から逆向性に注入し、膵臓がんを作製することに成功した。ヒト膵臓がんの様に強い線維化を伴う。抗腫瘍性評価モデルとしての位置づけのため、低酸素の程度、血流動態、血管構築、代謝の性質などを検討中である。特に、班員同士の共同研究として、PET を用いた評価や、メタボロミクス解析などを行っている。4) 腫瘍の小胞体ストレス反応を標的として GRP78 の発現を特徴とする unfolded protein response は、腫瘍細胞の低酸素や低栄養状態での生存戦略として使われている可能性と、薬剤耐性に関与している可能性を明らかにしてきたが、この反応を阻害する物質を検索する方法を開発した。簡略に述べると、GRP78 遺伝子のプロモーターを用い、レポーター遺伝子を作りこれをがん細胞に導入し、レポーター遺伝子の活性化を抑制する物質を探した。その結果 Versipelostatatin にその活性をみだし、グルコース飢餓時選択的に細胞を殺し、抗腫瘍性があることを見いだ

した。さらに Versiperostat in は、シスプラチンの抗腫瘍性を増強することを見いだした。5) 急性骨髄性白血病の骨髄残存病変への抗がん剤の感受性を高めることは、治癒率の上昇にとって要である。骨髄残存病変は、流血中にある場合と決定的に違い、骨髄での間質との相互作用があり、生存シグナルが強く働いていることを見いだしてきた。この生存シグナル、および抗がん剤耐性とファイブロネクチンへの V L A 4 による結合に強い相関があること、SCID マウスのヒト VLA4 発現 AML 細胞移植モデルで、抗 VLA4 抗体と AraC の併用により治癒することを見つけた。そこで、抗 VLA4 抗体を治療に使うべく、抗ヒト VLA4 キメラ抗体の開発をした。さらにこの抗体をヒト型年活性が存在することを確認し、臨床導入するべく準備をしている。6) 多発性骨髄腫で、新しいレチノイド Am80 による骨髄腫細胞の直接の増殖抑制効果とともに、血管内皮細胞の Flt-1, KDR の活性化を阻害することを見出した。また、新規の IKK / 阻害剤 ACHP の骨髄腫細胞に対する効果を検討した。ACHP 自体の増殖抑制効果は弱かったが、メルファランやヴィンクリスチンの効果を著明に増強し増感剤として使いうことがわかった。7) がん細胞の足場非依存的増殖を標的とした治療法の開発を試み、MEK 阻害剤 U0126, PD184352 により、大腸がん細胞株 7 株、乳がん 2 細胞株、膵臓がん 1 株で、足場非依存的増殖特異性にアポトーシスを引き起こすことが分かった。そのメカニズムとしては、BH3-only protein である BimEL は、元々 ERK によりリン酸化され、これが引き金となってユビキチン化され分解されるが阻害剤により ERK による Ser69 リン酸化が起これずそのために増量しアポトーシスが起これると考えられた。8) 銅錯体、Cu-ATSM は腫瘍の低酸素領域に特異的に集積する。Cu を崩壊をする Cu-62 で標識し PET で検出し画像化できた。Zn-64 を用いて generator の作成が可能であることをかくにんした。Cu-64 を用いた Cu-ATSM のがん組織集中性を利用した、内照射法を作るため、超小型サイクロトロンで、Ni-64 をターゲットとし Cu-64 が生成されることを実証した。低酸素状態でがん細胞に取り込ませ、一細胞当たり、1 Bq で 99% の細胞が、死滅した。9) 大腸がん細胞では、APC 遺伝子の突然変異や-catenin の変異によりこのシグナル系が活性化されている。B-Trp は生理的には b-catenin をユビキチン化し分解させる分子であるが、多くの大腸がんでは b-catenin, b-Trp とともに高い発現を示し b-Trp による分解が有効に働いていないことがわかった。このことが生物学的にどのようなようにして起こっているのかを明らかにすることが、有効な標的を

見いだすことになると考えられた。10) そのほか研究者主導の臨床導入に関する問題点の整理を行った。

3 倫理面への配慮

本研究では、臨床材料の遺伝子発現解析などが含まれるため、各研究施設において倫理審査委員会の承認を得ておこなった。動物実験においては、動物実験の倫理指針に従う。今後は、臨床試験を目指すため、プロトコールを各施設の倫理審査委員会に提出する予定である。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Kusakai G., Suzuki A., Ogura T., Miyamoto S., Ochiai A., Kaminishi M. and Esumi H. ARK5 Expression in Colorectal Cancer and Its Implications for Tumor Progression. *Am J Pathol* 164(3): 987-995, 2004
2. Suzuki A., Lu J., Kusakai G., Kishimoto A., Ogura A. and Esumi H. ARK5 is a Tumor Invasion-Associated Factor Downstream of Akt Signaling. *Mol Cell Biol* 24(8): 3526-3535, 2004
3. Nomura S., Kaminishi M., Takagi N. and Esumi H. Analysis of Promotor Region of X-Linked pgk-1 Gene Polymorphisms: Evidence for Polyclonality of Adult Mouse Gastric Glands. *Dig Dis Sci* 49(2):218-223, 2004
4. Lu J., Kunimoto S., Yamazaki Y., Kaminishi M. and Esumi H. Kigamicin D, a novel anticancer agent based on a new anti-austerity strategy targeting cancer cells' tolerance to nutrient starvation. *Cancer Science* 95(6):547-552, 2004
5. Kusakai G., Suzuki A., Ogura T., Kaminishi M. and Esumi H. Strong Association of ARK5 with Tumor Invasion and Metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 23(2):263-268, 2004
6. Yoshitake J., Akaike T., Akuta T., Tamura F., Ogura T., Esumi H. and Maeda H. Nitric Oxide as an Endogenous Mutagen for Sendai Virus without Antiviral Activity. *J. Virol* 78(16):8709-8719, 2004
7. Esumi H., Lu J., Kurashima Y. and Hanaoka, T. Antitumor Activity of Pyrvinium Pamoate, 6-(Dimethylamino)-2-[2-(2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethenyl]-1-methyl-quinolinium Pamoate Salt, Showing Preferential Cytotoxicity during Glucose Starvation. *Cancer Sci* 95(8):685-690, 2004
8. Suzuki A., Kusakai G., Kishimoto A., Shimojo Y., Miyamoto S., Ogura T., Ochiai A. and Esumi H. Regulation of Caspase-6 and FLIP by The AMPK Family Member ARK5. *Oncogene* 23:7067-7075, 2004
9. Suzuki A., Kusakai G., Kishimoto A., Shimojo Y., Ogura T., Lavin MF. and Esumi H. IGF-1 phosphorylates AMPK- α subunit in ATM-dependent and LKB1-independent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 324:986-992, 2004
10. Takamochi K., Ogura T., Yokose T., Ochiai A., Nagai K., Nishiwaki Y., Suzuki K. and Esumi H. Molecular analysis of the TSC1 gene in adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 46:271-281, 2004
11. Minchenko O., Opentanova I., Minchenko D., Ogura T., Esumi H. Hypoxia induces transcription of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase-4 gene via hypoxia-inducible factor-1 α activation. *FEBS Lett.* 576(1-2):14-20, 2004
12. Lu J., Imamura K., Nomura S., Mafune K., Nakajima A., Kadowaki T., Kubota N., Terauchi Y., Ishii G., Ochiai A., Esumi H. and Kaminishi M. Chemopreventive effect of peroxisome proliferators activated receptor gamma on gastric carcinogenesis in mice. *Cancer Res.* (in press)
13. Park, H-R., Tomida, A., Sato, S., Tsukumo, Y., Yun, J., Yamori, T., Hayakawa, Y., Tsuruo, T., Shin-ya, K. Blockade of survival response to glucose deprivation for selective killing of tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 96: 1300-1310, 2004.
14. Yun, J., Tomida, A., Andoh, T., and Tsuruo, T. Interaction between glucose-regulated destruction domain of DNA topoisomerase II α and MPN domain of Jab1/CSN5. *J. Biol. Chem.*, 279: 31296-31303, 2004.
15. Zhang, HF., Tomida, A., Koshimizu, R., Ogiso, Y., Lei, S., and Tsuruo, T. Cullin 3 promotes proteasomal degradation of the topoisomerase I-DNA covalent complex. *Cancer Res.*, 64: 1114-1121, 2004.
16. Yasui, K., Mihara, S., Zhao, C., Okamoto, H., Saito-Ohara, F., Tomida, A., Funato, T., Yokomizo, A., Naito, S., Imoto, I., Tsuruo, T., and Inazawa, J. Alteration in copy numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance. *Cancer Res.*, 64: 1403-1410, 2004.
17. Bai, J., Kitabatake, M., Toyozumi, K., Fu, L., Zhang, S., Dai, J., Sakai, J., Hirose, K., Yamori, T., Tomida, A., Tsuruo, T., and Ando, M. Production of biologically active taxoids by a callus culture of *Taxus cuspidata*. *J. Nat. Prod.*, 67: 58-63, 2004.
18. Ding, J., Iida, S., et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood* 103: 4198-4200, 2004.

19. Ishida, T., Iida, S., et al. CXCR3 and CCR4 Expression in T-cell and NK-cell lymphomas with Special Reference to Clinicopathological Significance for Peripheral T-cell Lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 10: 5494-5500, 2004.
20. Kanda-Akano, Y., Iida, S., et al. Molecular-cytogenetic characterization of non-Hodgkin's lymphoma with double and cryptic translocations of the immunoglobulin heavy chain gene. *Leuk Lymphoma* 45: 1559-1567, 2004.
21. Ishida, T., Iida, S., et al. The CC chemokine receptor (CCR) 4 as a novel molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 10 : 7529-7539, 2004.
22. Sanda, T., Iida, S., et al. Anti-tumor effect of a novel IKK- β inhibitor on multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 11: 1974-1982, 2005.
23. Tajima, E., Iida, S., et al. Global real-time quantification/reverse transcription-polymerase chain reaction(RQ/RT-PCR) for the expression of protooncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation in multiple myeloma. *Haematologica/The Hematol J* 90: 4, 559-562 2005
24. Sanda, T., Iida, S., et al. Anti-myeloma effects of a novel synthetic retinoid Am80 (Tamibarotene) through inhibition of angiogenesis. *Leukemia* (in press), 2005.
25. Iida, S., Multiple myeloma: From molecular pathogenesis to the development of molecular targeting therapies. Educational Program Book (The Joint Meeting of 66th. Annual Japanese Society of Hematology & 46th. Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Hematology) 99-107, 2004.
26. Kuroda H, Matsunaga T, et al. Decrease of Smad4 gene expression in patients with essential thrombocythaemia may cause an escape from suppression of megakaryopoiesis by transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1). *Br J Haematol* 2004, 124: 211-220
27. Kobune M, Matsunaga T, et al. Indian hedgehog gene transfer augments hematopoietic support of human stromal cells including NOD/SCID- β 2m-/- repopulating cells. *Blood* 2004, 104:1002-1009
28. Sato T, Matsunaga T, et al. Fas-mediated apoptosome formation is dependent on reactive oxygen species derived from mitochondrial permeability transition in Jurkat cells. *J Immunol* 2004, 173: 285-296
29. Hirayama Y, Matsunaga T, et al. Recovery of neutrophil count by ganciclovir in patients with chronic idiopathic neutropenia associated with cytomegalovirus infection in bone marrow stromal cells. *Int J Hematol* 2004, 79: 337-339
30. Nobuoka A, Matsunaga T, et al. Glutathione-S-transferase P1-1 protects aberrant crypt foci from apoptosis induced by deoxycholic acid. *Gastroenterology* 2004, 127: 428-443.
31. Niitsu Y, Matsunaga T, et al. Chemoprevention of colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004, Aug 7 [Epub ahead of print]
32. Katahira T, Matsunaga T, et al. Plasma GSTP1-1 as a prognostic factor in patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma (stages III and IV). *Clin Cancer Res* 2004, in press
33. Fukazawa H, Noguchi K, et al., BimEL is an important determinant for induction of anoikis sensitivity by mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase inhibitors. *Mol Cancer Ther*, 3:1281-1288, 2004.
34. Noguchi K, Fukazawa H, et al., Nucleolar Nek11 is a novel target of Nek2A in G1/S-arrested cells. *J Biol Chem*, 279:32716-32727, 2004.
35. Watanabe F, Fukazawa H, et al., Poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibits ATM kinase activity in DNA damage response. *Biochem Biophys Res Commun*, 319:596-602, 2004.
36. Fuchs, S.Y., et al, Minamoto, T., Oncogenic β -catenin signaling network in colorectal cancer. *Cell Cycle*, 2005, in press (invited review).
37. Shigeoka H, Shiozaki H. Surgery for resectable esophageal cancer in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 10(2):69-70, 2004
38. Minami Y, Shiozaki H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation guided by contrast-enhanced harmonic sonography with artificial pleural effusion for

- hepatocellular carcinoma in the hepatic dome. *AJR Am J Roentgenol.* 182(5):1224-6, 2004
39. Minami Y, Shiozaki H, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous radiofrequency ablation: usefulness of contrast harmonic sonography for lesions poorly defined with B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 183(1):153-6, 2004
40. Jinawath N, Shiozaki H, et al. Comparison of gene-expression profiles between diffuse- and intestinal-type gastric cancers using a genome-wide cDNA microarray. *Oncogene.* 23(40):6830-44, 2004
41. Hida J, Shiozaki H, et al. Comparison of long-term functional results of colonic J-pouch and straight anastomosis after low anterior resection for rectal cancer: a five-year follow-up. *Dis Colon Rectum.* 47(10):1578-85, 2004
42. Misaki, K., Minamoto, T., et al., γ -catenin expression correlates with good prognosis in medulloblastomas. *J. Neurosurg.: Pediatrics*, 2005, in press.
43. Minamoto, T., Detection and characterization of oncogene mutations in preneoplastic and early neoplastic lesions. *Molecular Toxicology Protocols/Methods of Molecular Biology* vol. 291, Keohavong, P. and Grant, S., eds., Humana Press, Totowa, NJ, 2005, pp263-278.
44. Aoki, M., Minamoto, T., et al., A full genome scan for gastric cancer. *J. Med. Genet.*, 42:83-87, 2005.
45. Ougolkov, A., et al, Minamoto, T., Associations among β -TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, β -catenin and NF- κ B in colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 96:1161-1170, 2004.
46. Watanabe, H., Minamoto, T., et al., Epidermoid cyst of the intrapancreatic accessory spleen producing CA19-9. *Digest. Endosc.*, 16:244-248, 2004.
47. Takahashi, Y., Minamoto, T., et al., Pilot study of low dose, divided maximum tolerated dose of CPT-11 in 21 consecutive patients with metastatic colorectal or gastric cancer. *Surg. Today*, 34:246-250, 2004.
48. Banskota A. H., Kadota S. et al. Secoisolariciresinol and isotaxiresinol inhibit tumor necrosis factor- α -dependent hepatic apoptosis in mice. *Life Sci.*, 74, 2781-2792, 2004.
49. Kalauni S. K., Kadota S. et al. Cassane- and Norcassane-type Diterpenes of *Caesalpinia crista* from Myanmar. *J.Nat.Prod.*, 67, 1859-1863, 2004.
50. Obata, A, Kasamatsu, S, Lewis, JS, Furukawa, T, Takamatsu, S, Toyohara, J, Asai, T, Welch, MJ, Adams, SG, Saji, H, Yonekura, Y, and Fujibayashi, Y. *Basic characterization of $^{64}\text{Cu-ATSM}$ as a radiotherapy agent.* *Nucl Med Biol*, 2005. 32(1): p. 21-28.
51. Yoshida, Y, Kurokawa, T, Kawahara, K, Yagihara, A, Tsuchida, T, Okazawa, H, Fujibayashi, Y, Yonekura, Y, and Kotsuji, F, *Metabolic monitoring of advanced uterine cervical cancer neoadjuvant chemotherapy by using [^{18}F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography: preliminary results in three patients.* *Gynecol Oncol*, 2004. 95(3): p. 597-602.
52. Yoshimoto, M, Waki, A, Obata, A, Furukawa, T, Yonekura, Y, and Fujibayashi, Y. *Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate.* *Nucl Med Biol*, 2004. 31(7): p. 859-865.
53. Kawahara, K, Yoshida, Y, Kurokawa, T, Suzuki, Y, Nagahara, K, Tsuchida, T, Okazawa, H, Fujibayashi, Y, Yonekura, Y, and Kotsuji, F, *Evaluation of positron emission tomography with tracer $^{18}\text{-fluorodeoxyglucose}$ in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography.* *J Comput Assist Tomogr*, 2004. 28(4): p. 505-516.
54. Kurokawa, T, Yoshida, Y, Kawahara, K, Tsuchida, T, Okazawa, H, Fujibayashi, Y, Yonekura, Y, and Kotsuji, F, *Expression of $^{18}\text{-glucose transfer}$, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary.* *Int J Cancer*, 2004. 109(6): p. 926-932.
55. Takeda, K., Nakagawa, K., et al., A phase II study of topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 4(4): 224-228, 2003
56. Fukuoka, M., Nakagawa K., et al., Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 21(12): 2237-2246, 2003
57. Komiya, T., Nakagawa, K., et al., Ritterazine B, a new cytotoxic natural compound, induces apoptosis in cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 51(3): 202-208,

2003

58. Nakagawa, K., et al., Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839, Iressa) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol* 14(6): 922-930, 2003
59. Yamamoto, N., Nakagawa, K., Ariyoshi, Y., et al. Randomized phase II study of docetaxel / cisplatin versus docetaxel / irinotecan in advanced non-small cell lung cancer: a West Japanese Thoracic Oncology Study (WJTOG9803). *Br J Cancer.*, 90(1): 87-92, 2004.
60. Kurata, T., Nakagawa, K., et al. Effect of re-treatment with gefitinib (Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance: *Ann Oncol.*, 15(1): 173-174, 2004.
61. Kurata, T., Nakagawa, K., et al. Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: *Br J Cancer.*, 90(11): 2092-2096, 2004.
62. Kaneda, H., Nakagawa, K., et al. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 46(2):247-54, 2004.
63. Kakiuchi, S., Nakagawa, K., et al. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). *Hum Mol Genet.* 13(24):3029-43, 2004.
64. Ohe, Y., Nakagawa, K., et al. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 16(3):430-6, 2005.
- 効性 *治療学* 38: 1381-1385, 2004
6. 飯田真介 多発性骨髄腫：発症の分子機構から分子標的療法へ *臨床血液* 45(11): 1160-1167, 2004.
7. 飯田真介, 花村一朗 骨髄腫細胞は形質細胞とどこがちがうのか？ 分子異常・発現からみて。 *分子細胞治療* 4(1): 11-19, 2005
8. 松永卓也. 急性骨髄性白血病 (AML) 細胞の VLA-4 分子と骨髄ストローマ細胞のフィブロネクチンとの接着は AML の微少残存病変の決定因子である。 *分子細胞治療* 2004,3: 108-109
9. 松永卓也 ら. 白血病に対する分子標的治療による再発抑制の試み。 *日本臨床* 2004,9: 1741-1748
10. 松永卓也 ら. 急性骨髄性白血病の新しい治療。 *Cancer Frontier* 2004, 6, 118-123
11. 松永卓也. 急性骨髄性白血病の予後因子としての接着因子 -AML における VLA-4 の発現と予後- *Annual Review 血液* (中外医学社) 2005, in press
12. 松永卓也. 急性骨髄性白血病の予後因子としての接着因子 -VLA-4 を標的とした白血病制御- *Annual Review 免疫* (中外医学社) 2005, in press
13. 松永卓也. 白血病における新しい耐性機序とその克服。 *癌治療と宿主* 2005, in press
14. 松永卓也 ら. *がん化学療法 Update* (中外医学社) 分担ーがん化学療法の新しい標的ー「ー表面マーカー/接着因子ー」 2005, in press
15. 上原至雅、深澤秀輔、他 *プロテインキナーゼ阻害活性の検定 癌と化学療法*, 31:491-494, 2004.
16. 源 利成, 便の遺伝子マーカー検出による大腸癌検診の試み 最近の知見. *早期大腸癌*, 8:463-467, 2004 .

日本語論文

1. 飯田真介 再発難反応性多発性骨髄腫に対する bortezomib の第 II 相試験。 *Critical Eyes on Clinical Trials* 10: 5-6, 2004.
2. 三田貴臣、飯田真介 多発性骨髄腫における NF-kB の意義 *血液・腫瘍科* 49(1): 50-56, 2004
3. 花村一朗、飯田真介 骨髄腫の染色体異常および遺伝子異常 *血液フロンティア* 14(10): 1513-1523, 2004
4. 飯田真介 リンパ腫進展の分子機序 *血液・腫瘍科* 49(Suppl. 4): 149-155, 2004
5. 飯田真介 骨髄腫に期待されるボルテゾミブの有