

平成22年5月18日現在

研究種目: 特定領域研究
 研究期間: 2005～2009
 課題番号: 17015027
 研究課題名 (和文) 乳がんの個性診断と分子病態解明
 研究課題名 (英文) Molecular Diagnosis of Breast Cancer Characteristics for Personalized Medicine
 研究代表者
 野口 眞三郎 (Noguchi Shinzaburo)
 大阪大学・医学系研究科・教授
 研究者番号: 10303942

研究成果の概要 (和文): 乳癌組織を用いた遺伝子発現プロファイルおよび細胞周期プロファイル解析によって、術後補助ホルモン療法を受けた乳癌患者の予後を従来の臨床病理学的因子よりもより正確に予測し得る予後の診断モデルを作成した。また、術前化学療法を実施する前に採取された腫瘍組織の遺伝子発現プロファイル解析によって、術前化学療法 (タキサン→アンスラサイクリン) の効果を精度良く予測し得る化学療法感受性の診断モデルを作成した。

研究成果の概要 (英文): We have been able to construct diagnostic systems for prognosis of breast cancer patients treated with adjuvant hormonal therapy alone, taking advantage of gene expression analysis and cell cycle profiling analysis. Our systems were found to be superior to the conventional clinicopathological prognostic parameters. In addition, we have been able to construct a diagnostic system for response to neoadjuvant chemotherapy consisting of taxane followed by anthracycline in breast cancer patients.

交付額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	10,200,000	0	10,200,000
2006年度	10,300,000	0	10,300,000
2007年度	10,300,000	0	10,300,000
2008年度	10,300,000	0	10,300,000
2009年度	10,300,000	0	10,300,000
総計	51,400,000	0	51,400,000

研究分野: 外科

科研費の分科・細目: 特定領域研究

キーワード: 乳癌、予後、化学療法感受性、遺伝子発現、細胞周期、プロファイリング

1. 研究開始当初の背景

乳癌は嘗て日本では罹患率の低い癌であったが、生活習慣の欧米化に伴いその罹患率は急増し現在では女性で最も罹患率の高い癌となっている。従って、乳癌の治療成績の向上は現在の急務であると考えられるが、乳癌の個性に基づいた的確な治療 (tailored medicine) を実践するためには、従来の画像診断や病理診断のみでは不十分であり、より

精度の高い (乳癌の生物学的特徴に基づいた) 個性診断法の開発が不可欠である。

(1) 予後診断

① 遺伝子発現プロファイル解析

現在、乳癌の予後は古典的な予後因子 (腫瘍径、リンパ節転移、組織学的異型度、エストロゲン受容体、年齢) で予測されている。しかし、これらの古典的な予後因子による予後の予測精度は十分とは言えずより正確な

予後因子の開発が現在切に望まれている。近年、癌組織における遺伝子発現プロファイル解析によって乳癌の予後を診断する試みが注目を集めている。

②細胞周期プロファイル解析

増殖速度の早い乳癌の予後が一般に不良であることは昔から良く知られている。乳癌の増殖速度は通常 thymidine や BrdU の取り込み、Ki-67 の染色程度、flowcytometry 等で測定されるが、これらの診断法の最大の問題点は、標準化が難しい、あるいは、手技が煩雑なため日常の一般検査として実施困難な点にあり、そのことがこれらの検査法の普及を妨げている。標準化された再現性の高い細胞増殖の測定システムが開発されれば乳癌の予後診断は飛躍的に進歩すると期待される。

(2) 化学療法感受性診断

乳癌治療に於いては化学療法（抗癌剤）が汎用されるが、臨床上の最大の問題点は化学療法の効果を予測する正確な指標（効果予測因子）が存在しないことである。そのため、不必要な化学療法が頻繁に実施されているのが現状である。体表に存在する乳癌は腫瘍組織のサンプリングが容易であり、化学療法効果予測因子の研究対象として非常に適していると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 予後診断

本研究の目的は、多数の乳癌患者の癌組織における遺伝子発現プロファイルを解析し、乳癌の予後を予測する診断モデルを作成することである。また、我々は近年、細胞周期関連タンパク（CDK1, 2, 4, 6, Cyclin A, B, D1, E, p16, 21, 27 等）の発現と活性を同時に測定し得るシステムを作成した（細胞周期プロファイリング）。本研究では、標準化可能でかつ従来法よりもより精度の高い細胞増殖速度の診断法として細胞増殖の制御に最も重要な働きを果たしていると考えられている CDK1, 2 に着目し、その活性の予後因子としての意義を明らかにすべく検討を行なう。

(2) 化学療法感受性診断

本研究では、乳癌の術前化学療法の系を用いて、化学療法実施前に採取した腫瘍組織における遺伝子発現プロファイルを解析し、化学療法（タキサン→アンスラサイクリン）の効果予想診断モデルを作成することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 予後診断

術後補助療法としてホルモン療法（主に、タモキシフェン）のみを受けた症例（n=130 例）を対象として腫瘍組織の遺伝子発現プロ

ファイルマイクロアレイ（Affymetrix U133plus2.0）で解析し患者の予後を予測する診断システムを作成する。また、細胞周期プロファイル解析も合わせて実施し、特に CDK1, 2 の特異活性と予後との相関を詳細に検討する。

(2) 化学療法感受性診断

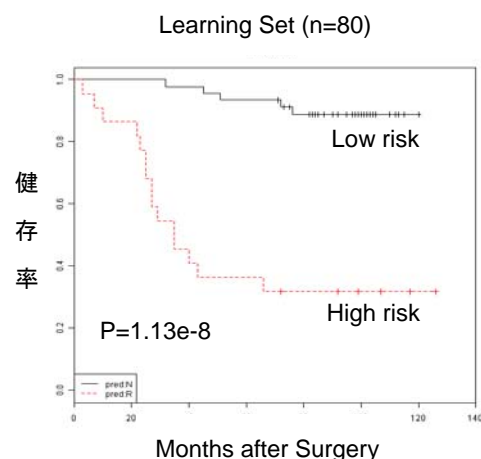
術前化学療法（Docetaxel あるいは Paclitaxel→FEC 療法）で治療を受けた乳がん症例において、化学療法前に採取した腫瘍サンプルの遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイ（Affymetrix U133plus2.0）あるいは ATAC-PCR（adapter-tagged competitive PCR）を用いて解析し、化学療法の効果予測モデルを作成する。

4. 研究成果

(1) 予後診断

① 遺伝子発現プロファイル解析

術後補助療法としてホルモン療法（主にタモキシフェン）を受けた症例（n=130 例）を learning set（再発例=24 例、非再発例=56 例）と validation set（再発例=14 例、非再発例=36 例）に 2 分した。全症例の腫瘍組織における遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイ（Affymetrix U133plus2.0）で解析し、まず、learning set を用いて予後を診断するシステムの作成を試みた。再発例と非再発例で発現の有意に異なる遺伝子を用いた予後診断システムを作成した。Learning set および validation set の何れにおいても予後診断システムで high risk と診断された症例の予後は、low risk 症例に比して有意に良好であった（図 1）。



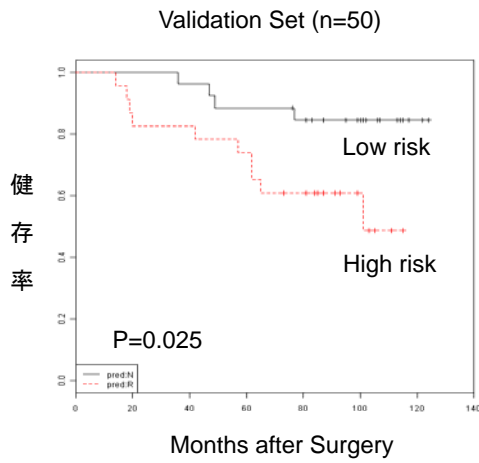


図 1. 遺伝子発現プロファイル解析による予後診断

②細胞周期プロファイル解析

我々は、現在までに細胞周期関連タンパクの発現と活性を同時に測定し得る細胞周期プロファイル解析法を確立した。本法を用いてリンパ節転移陰性かつ術後補助ホルモン療法のみを受けた乳癌 233 例の解析を実施し、乳がん組織における CDK2/1 特異活性比が従来の臨床病理学的因子とは独立した新しい予後因子であることを明らかにした (図 2)。今後の課題としては、何よりまず多施設共同研究を実施し多数例の解析を通して CDK2/1 特異活性比の予後因子としての臨床的意義を検証することである。また、CDK2/1 特異活性比が高い乳がんと低い乳癌の生物学的特性を詳細に検討して、何故 CDK2/1 特異活性比が乳がんの予後と相関するのか、その機序を解明することも今後の重要な検討課題である。

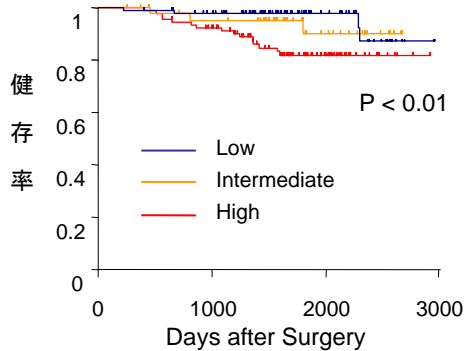


図 2. 細胞周期プロファイル解析による予後診断

(2) 化学療法感受性診断

① Docetaxel 感受性診断

ATAC-PCR 法による遺伝子発現プロファイル解析に基づいた乳癌の化学療法効果予測システムを確立すべく以下の検討をなした。即ち、まず、局所進行乳癌および転移性乳癌 (n=44) を対象として、化学療法施行前に腫瘍組織を採取し、その後、docetaxel (60 mg/m²) を 4 サイクル投与して、臨床効果と病理学的効果を評価判定した。化学療法施行前

に採取した腫瘍組織より RNA を抽出し前述の約 2500 遺伝子について ATAC-PCR 法で発現プロファイル解析した (learning set)。Docetaxel 有効例 (n=22 例) と無効例 (n=22 例) で発現に差のある遺伝子を抽出して (85 遺伝子)、それらを用いた効果予測の診断システム (weighted voting 法) を作成した。この診断システムの臨床的有用性を評価するために、新たに局所進行乳癌 26 症例を集積して prospective study を行ったところ、正診率 81% という良好な結果を得ることができた (表 1)。

表 1. 遺伝子発現プロファイル解析による docetaxel の効果予測

Learning Set			Validation Set		
遺伝子	臨床効果		遺伝子	臨床効果	
診断	有効	無効	診断	有効	無効
有効	21	3	有効	11	4
無効	1	19	無効	1	10
正診率=91%			正診率=81%		

② Paclitaxel → FEC 感受性診断

術前化学療法 (Paclitaxel-FEC 療法) で治療を受けた乳がん症例 (n=84 例) において、化学療法前に採取した腫瘍サンプルから RNA を抽出し、マイクロアレイ (Affymetrix U133plus2.0) を用いて遺伝子発現プロファイル解析した。また、手術標本を用いて詳細に化学療法の効果の病理学的判定を行った。次に、learning set (n=50 例) の症例を対象として、遺伝子発現プロファイルのデータを用いて病理学的効果を予測するシステムを作成し、validation set (n=34 例) の症例でそれを検証した。Validation set において、Negative predictive value (NPV) = 93%、Positive predictive value (PPV) = 53% と良好な結果を得ることができた (表 2)。

表 2. 遺伝子発現プロファイル解析による Paclitaxel → FEC の効果予測

Learning Set			Validation Set		
遺伝子	臨床効果		遺伝子	臨床効果	
診断	有効	無効	診断	有効	無効
有効	15	12	有効	10	9
無効	0	23	無効	1	14
陰性予測率=100%			陰性予測率=93%		
陽性予測率=56%			陽性予測率=53%		

③ 細胞周期プロファイル解析による paclitaxel 感受性診断 (パクリタキセル接触試験)

パクリタキセルに対する感受性の異なる種々の乳がん細胞株をパクリタキセル存在下に培養し CDK1/2 活性比の変化を測定する

と（パクリタキセル接触試験）、CDK1/2 活性比が増加する乳がん細胞株はパクリタキセル高感受性であり、逆に CDK1/2 活性比が変化しない乳がん細胞株はパクリタキセル耐性であることを見出した。この基礎研究結果の臨床的意義を検討するために原発乳がん 25 症例を対象として化学療法施行前に腫瘍組織を採取してパクリタキセル接触試験を実施し CDK1/2 活性比を測定し、その後パクリタキセルを 12 サイクル投与した。その結果、予想通り CDK1/2 活性比の高値の乳がんは低値の乳がんに比してパクリタキセルに対して有意に高い臨床効果を示した（94% vs 14%）（表 3）。

表 3. パクリタキセル接触試験による効果予測

接触試験	臨床効果	
	有効	無効
有効	17	1
無効	1	6

正診率=92%

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 39 件）

1. Tanei, T., Morimoto, K., Shimazu, K., Kim, S. J., Tanji, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin Cancer Res*, 15: 4234-4241, 2009. 査読有
2. Tamaki, Y., Akiyama, F., Iwase, T., Kaneko, K., Tsuda, H., Sato, K., Ueda, S., Mano, M., Masuda, N., Takeda, M., Tsujimoto, M., Yoshidome, K., Inaji, H., Nakajima, H., Komoike, Y., Kataoka, T., Nakamura, S., Suzuki, K., Tsugawa, K., Wakasa, K., Okino, T., Kato, Y., Noguchi, S., and Matsuura, M. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multi-centric trial using a fully automated system, the one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Clin Cancer Res*, 15: 2879-2884, 2009. 査読有
3. Okishiro, M., Taguchi, T., Jin Kim, S., Shimazu, K., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Genetic polymorphisms of CYP2D6*10 and CYP2C19*2, *3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*, 115: 952-961, 2009. 査読有
4. Nakayama, S., Torikoshi, Y., Takahashi, T.,

- Yoshida, T., Sudo, T., Matsushima, T., Kawasaki, Y., Katayama, A., Gohda, K., Hortobagyi, G. N., Noguchi, S., Sakai, T., Ishihara, H., and Ueno, N. T. Prediction of paclitaxel sensitivity by CDK1 and CDK2 activity in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res*, 11: R12, 2009. 査読有
5. Shimazu, K., Tamaki, Y., Taguchi, T., Tsukamoto, F., Kasugai, T., and Noguchi, S. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph node in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 15: 1717-1722, 2008. 査読有
6. 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*, 135:823-827, 2008. 査読有
7. 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. 査読有
8. 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. 査読有
9. 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. 査読有
10. 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 IIalpha-positive and BRCA1-negative phenotype: Association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers. *Cancer Lett*, 264: 44-53, 2008. 査読有
11. 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: 27-35, 2008. 査読有
12. 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. 査読有
13. 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. 査読有
14. 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. 査読有
15. 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. 査読有
16. 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. 査読有
17. 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. 査読有
18. 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. 査読有
19. 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. 査読有
20. 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*, 133:501-519, 2007. 査読有
21. 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. 査読有
22. 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. 査読有
23. 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. 査読有
24. 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. 査読有
25. Yukinawa, N., Oba, S., Kato, K., Taniguchi, K., Iwao-Koizumi, K., Tamaki, Y., Noguchi, S., and Ishii, S. A multi-class predictor based on a probabilistic model: application to gene expression profiling-based diagnosis of thyroid tumors. *BMC Genomics*, 7:190, 2006. 査読有
26. Miyoshi, Y., Nakayama, S., Torikoshi, Y., Tanaka, S., Ishihara, H., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. High expression of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 and -L3 mRNA predicts early recurrence in patients with invasive breast cancer. *Cancer Sci*, 97: 523-529, 2006. 査読有
27. Miyoshi, Y., Funahashi, T., Tanaka, S., Taguchi, T., Tamaki, Y., Shimomura, I., and Noguchi, S. High expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels. *Int J Cancer*, 118: 1414-1419, 2006. 査読有
28. Irahara, N., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Quantitative analysis of aromatase, sulfatase and 17beta-HSD(1) mRNA expression in soft tissue metastases of breast cancer. *Cancer Lett*, 243: 23-31, 2006. 査読有
29. Irahara, N., Miyoshi, Y., Taguchi, T.,

Tamaki, Y., and Noguchi, S. Quantitative analysis of aromatase mRNA expression derived from various promoters (I.4, I.3, PII and I.7) and its association with expression of TNF-alpha, IL-6 and COX-2 mRNAs in human breast cancer. *Int J Cancer*, 118: 1915-1921, 2006. 査読有

30. Arai, T., Miyoshi, Y., Kim, S. J., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Association of GSTP1 CpG Islands Hypermethylation with Poor Prognosis in Human Breast Cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 100: 169-176, 2006. 査読有

31. Akazawa, K., Tamaki, Y., Taguchi, T., Tanji, Y., Miyoshi, Y., Kim, S. J., Ueda, S., Yanagisawa, T., Sato, Y., Tamura, S., and Noguchi, S. Preoperative evaluation of residual tumor extent by three-dimensional magnetic resonance imaging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast J*, 12: 130-137, 2006. 査読有

32. Taniguchi, K., Takano, T., Miyauchi, A., Koizumi, K., Ito, Y., Takamura, Y., Ishitobi, M., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., Kato, K., and Noguchi, S. Differentiation of follicular thyroid adenoma from carcinoma by means of gene expression profiling with adapter-tagged competitive polymerase chain reaction. *Oncology*, 69: 428-435, 2005. 査読有

33. Takahashi, Y., Miyoshi, Y., Takahata, C., Irahara, N., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Down-regulation of LATS1 and LATS2 mRNA expression by promoter hypermethylation and its association with biologically aggressive phenotype in human breast cancers. *Clin Cancer Res*, 11: 1380-1385, 2005. 査読有

34. Noguchi, S., Koyama, H., Uchino, J., Abe, R., Miura, S., Sugimachi, K., Akazawa, K., and Abe, O. Postoperative adjuvant therapy with tamoxifen, tegafur plus uracil, or both in women with node-negative breast cancer: a pooled analysis of six randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 23:2172-2184, 2005. 査読有

35. Miyoshi, Y., Taguchi, T., Kim, S. J., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Prediction of Response to Docetaxel by Immunohistochemical Analysis of CYP3A4 Expression in Human Breast Cancers. *Breast Cancer*, 12: 11-15, 2005. 査読有

36. Kim, S. J., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., Nakamura, H., Yodoi, J., Kato, K., and Noguchi, S. High thioredoxin expression is associated with resistance to docetaxel in primary breast cancer. *Clin Cancer Res*, 11: 8425-8430, 2005. 査読有

37. Kato, K., Yamashita, R., Matoba, R., Monden, M., Noguchi, S., Takagi, T., and Nakai, K. Cancer gene expression database (CGED): a database for gene expression profiling with

accompanying clinical information of human cancer tissues. *Nucleic Acids Res*, 33 Database Issue: D533-536, 2005. 査読有

38. Iwao-Koizumi, K., Matoba, R., Ueno, N., Kim, S. J., Ando, A., Miyoshi, Y., Maeda, E., Noguchi, S., and Kato, K. Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. *J Clin Oncol*, 23: 422-431, 2005. 査読有

39. Irahara, N., Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., Noguchi, S., and Harada, N. Possible involvement of aromatase overexpression induced by cyclo-oxygenase-2 in the pathogenesis of idiopathic gynecomastia. *Endocr Res*, 31: 219-227, 2005. 査読有
[学会発表] (計3件)

1. Tanei, T., Morimoto, K., Shimazu, K., Kim, S. J., Tanji, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y., and Noguchi, S. Breast cancer stem cells identified by ALDH1 expression were associated with resistance to sequential paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for human breast cancers. 32nd San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX, U.S.A., DEC 11, 2009

2. Kim, S.J., Ishihara, H., Noguchi, S. Ratio of cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) activity to CDK2 activity after ex vivo paclitaxel treatment predicts response to paclitaxel in human breast cancer. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX, U.S.A., DEC 12, 2008

3. Kim, S.J., Ishihara, H., Noguchi, S. Cyclin-dependent kinase 2 to 1 specific activity ratio predicts response to epirubicin and paclitaxel in human breast cancer. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX, U.S.A., DEC 14, 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野口 眞三郎 (Noguchi Shinzaburo)
大阪大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 10303942

(2) 研究分担者

玉木 康博 (Tamaki Yasuhiro)
大阪大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 10273690

金 昇晋 (Kim Seung Jin)
大阪大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 90346213

三好 康雄 (Miyoshi Yasuo)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50283784

(H19→H20 連携研究者)

(3) 連携研究者

()
研究者番号: