

平成22年4月15日現在

研究種目：若手研究（A）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19689018
 研究課題名（和文）非小細胞肺癌にたいする一酸化窒素供与剤併用化学療法開発に関する研究
 研究課題名（英文）The basic and clinical research regarding development of combinational chemotherapy with nitric oxide donating drugs for non-small cell lung cancer

研究代表者 安田 浩康 (YASUDA, Hiroyasu)
 東北大学・未来医工学治療開発センター・准教授
 研究者番号：90396482

研究成果の概要（和文）：基礎研究では、一酸化窒素は固形癌モデルマウスの腫瘍組織内 HIF-1 α , P-glycoprotein, VEGF, P-Akt, P-CREB の抑制を介して抗癌剤の感受性を改善することを示した。臨床研究では、次期治験に向けて非小細胞肺癌治療に関する以下の三つの多施設臨床試験を行っている。1) 未治療進行非小細胞肺癌患者におけるパクリタキセルとカルボプラチンに対するニトログリセリン併用/非併用療法に関する多施設無作為化第Ⅱ相比較臨床試験、2) 3rd ライン既治療非小細胞肺癌症例に対する塩酸アムルビシン・ニトログリセリン併用療法の第Ⅱ相単群臨床試験、3) 高齢者未治療病期第ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌症例に対するニトログリセリン・ドセタキセルの単群第Ⅱ相試験。

研究成果の概要（英文）：In basic science, I showed that nitroglycerin (GTN) significantly reduced HIF-1 alpha, P-glycoprotein, VEGF, P-Akt, and P-CREB in tumor tissues *in vivo*, resulting in enhancing chemosensitivity of cancer cells to anti-cancer drugs including cisplatin and docetaxel. I started and have been performing three clinical trials regarding combinational chemotherapy with GTN for the next phase III trials, as following: 1) Randomized multicenter phase II trial comparing paclitaxel and carboplatin with GTN with paclitaxel and carboplatin alone in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); 2) Single arm phase II trial of amrubicin and GTN in patients with previously treated advanced NSCLC as third regimen; 3) Single arm phase II trial of docetaxel and GTN in elderly patients with previously untreated advanced NSCLC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2008年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2009年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
年度			
年度			
総計	20,700,000	6,210,000	26,910,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科

キーワード：非小細胞肺癌、低酸素誘導性抗がん薬耐性化機序、低酸素誘導因子、腫瘍内微小循環、一酸化窒素、ニトログリセリン、多施設第Ⅱ相 proof of concept 臨床試験

1. 研究開始当初の背景
 進行固形癌治療成績は新規治療法の開発が進んでいる現在においてさえ、癌腫によっては未だに満足すべき状態ではない。固形癌の

中でも肺癌や膵臓癌の治療成績は悲惨である。肺癌の中でも特に非小細胞肺癌は肺癌の約75%を占め、先進国の死因の首位を占めている。高齢者の増加に伴い肺癌罹患症例数が

増加しており、外科切除不能状態である病期 IIIB期やIV期で発見されることが多い。外科的治療が不可能な肺癌症例に対しては、保存的治療方法である化学療法、放射線療法、免疫療法、緩和医療が治療選択となる。抗癌剤の開発、進歩により化学療法の治療成績は向上し、生存期間の延長に貢献している。しかし、vinorelbine、paclitaxel、docetaxel、gemcitabineなどの第3世代の抗癌剤にプラチナ製剤を併用した標準療法である2剤併用化学療法でさえも、臨床試験によりある程度の成績の差異があるものの、未治療進行非小細胞肺癌（以下NSCLC）症例の反応割合は30%前後、1年生存率は26%から36%、生存期間中央値8-13ヶ月と治療成績は満足できるものではない。近年、癌細胞に特有に発現している増殖因子に対する抗体を作成し癌細胞の増殖を抑制する抗体療法や、細胞増殖シグナル伝達系酵素抑制剤、癌細胞増殖に必要な血管新生阻害剤などの分子標的薬（trastuzumab, rituximab, gefitinib, elrotinib, imatinibなど）の臨床開発が盛んになってきている。いずれの分子標的薬も高額であり、国民皆保険制度が財政難のために崩壊しつつある本邦において、全ての進行癌症例に対して、保険範囲内で無制限にそれら的高額な分子標的薬を単独もしくは併用化学療法を行うことは事実上不可能である。費用対効果費が適正であり、医療経済的にも保険適応使用は問題ないと評価されているHER2/NEU陽性術後乳癌症例に対するtrastuzumabの維持療法において増分費用対効果費（ICER）は 39,982 dollars/QALYと報告されており、分子標的薬治療がいかに高額であるかが理解できる。従って、非小細胞肺癌をはじめとする進行固形癌に対する効果的で廉価で安全性の高い標準治療法の確立が緊急課題となっている。

固形癌内部では無秩序な癌細胞の増殖により、腫瘍血管である微小血管の増生に偏りが生じ、腫瘍組織内の腫瘍血管密度は非均一的となる。腫瘍血管から酸素分子が拡散能により到達できる最大距離はおおよそ 100 μ m から 150 μ m と極めて短く、腫瘍組織内で腫瘍血管がそれ以上離れている部位では低酸素状態となる。更に、その固形腫瘍組織内の低酸素状態は化学療法や放射線療法に対する癌細胞の耐性化と強い関係があることが多数報告されている。腫瘍内癌細胞において低酸素状態(hypoxia)が hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)の継続的な変性と不活化(ユビキチン化)を抑制することにより、腫瘍組織内での HIF-1 α の蓄積と活性化を促し、活性化した HIF-1 α は核内に移行し、核内に恒常的に発現している HIF-1 β と結合して二量体を形成し、それが転写因子となり、癌細胞が低酸素環境に適応するために必要な血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor

(VEGF)やP糖蛋白 P-glycoprotein (P-gp) 等をコードしている RNA の hypoxia response element に結合し、それらの RNA 転写活性と蛋白質翻訳が促進される。一方、通常酸素状態 (normoxia)においては、HIF-1 α RNA 転写と HIF-1 α の合成は恒常的に行われるが、26S proteasome により継続的にユビキチン化を受けるため HIF-1 α は正常組織内にはほとんど蓄積されない。その機序としては、酸素分子が細胞質内の HIF prolyl hydroxylase (PHD) を活性化し、HIF-1 α の oxygen-dependent degradation domain に存在するアミノ酸プロリン(Pro402 と Pro564)を水酸化する。このことにより、HIF-1 α のユビキチン化に必要な von Hippel-Lindeau 蛋白 (pVHL)が HIF-1 α と結合しやすくなり、VHL E3 ubiquitin ligase により HIF-1 α -pVHL 複合体のユビキチン化が促進される。一方、酸素分子は HIF-1 α の C-terminal transactivation domain (CTAD)に存在するアミノ酸であるアスパラギン酸 (Asp803)を水酸化する HIF asparaginyl hydroxylase を活性化する。このことにより、CTAD が HIF-1 co-activator である p300/CBD 蛋白質と結合することを阻害し、HIF-1 転写活性が抑制される。このようにして、通常酸素状態下では、HIF-1 α は迅速にユビキチン化され細胞内に蓄積しない。

進行固形癌における抗癌剤への耐性化獲得の機序として、上述のように腫瘍組織内の HIF-1 α の蓄積に続発する VEGF や P-gp の過剰発現が挙げられる。VEGF は血管内皮細胞の増殖や骨髄からの血管内皮前駆細胞 endothelial progenitor cell の遊走を促し、腫瘍血管新生を促進する。その結果、癌細胞の遠隔転移や腫瘍増殖速度を速める。P-gp は ATP-binding cassette transporters family の一つで、docetaxel などのタキサン系抗癌剤、doxorubicin などのアントラサイクリン系抗癌剤などを基質として細胞内から細胞外へ能動的に汲み出すため、それらの細胞内濃度が減少し、各薬剤への耐性化が発生する。他の腫瘍内低酸素による癌治療に対する癌細胞の耐性獲得機序としては、癌抑制遺伝子 p53 の変異に伴う p53 蛋白の失活が挙げられる。癌組織の低酸素化に伴い、HIF-1 α が腫瘍組織内で蓄積すると変異 p53 の比率が増加することが知られている。このことにより、癌細胞は cisplatin や vinorelbine などの p53 依存性抗癌剤への耐性や放射線療法への耐性化を獲得する。更に、低酸素状態では細胞分裂が停滞し、抗癌剤が作用することができる細胞周期の M 期を呈する癌細胞比率が低下し、抗癌剤耐性化が促される。このように、腫瘍組織内における低酸素誘導性癌治療耐性化機序が進行固形癌における治療抵抗性の原因の一つと考えられる。

in vitro 研究において、低酸素誘導性

doxorubicin 耐性化を示したヒト乳癌細胞に一酸化窒素(nitric oxide: NO) 供与剤である S-nitroso-N-acetyl-D-penicillamine (SNAP) を投与することにより、耐性化癌細胞の doxorubicin に対する感受性が回復されることが明らかとなった。一方、NO 供与剤である isosorbide dinitrate の腫瘍組織内酸素分圧上昇効果が示されており、NO 供与剤による固形腫瘍内癌細胞の低酸素誘導性抗癌剤耐性の解除が期待された。さらに、近年、抗 VEGF 抗体 bevacizumab による大腸癌や非小細胞肺癌などの固形癌における抗癌剤感受性増強効果が報告され、腫瘍内低酸素状態やそれに伴う腫瘍血管新生を標的とした化学療法や分子標的治療に関心が持たれている。しかし、担癌症例における固形癌組織中蛋白質への NO 供与剤の影響や、抗癌剤に対する NO 供与剤の治療効果増強作用は報告されていない。

2. 研究の目的

安価な一酸化窒素供与剤であるニトログリセリンが抗がん薬の抗腫瘍効果を増強する作用を有するか、そしてそれがどのような作用機序で行われるのかを調べる。

3. 研究の方法

(1) 私たちは、マウス固形癌担癌モデルや非小細胞肺癌症例においてニトロイミダゾール化合物の誘導体である FRP170 による腫瘍内 in vivo イメージングで腫瘍内の低酸素領域の可視化を出来るかどうか検討した。

(2) NO 供与剤であるニトログリセリン (GTN) 0.02mg/kg もしくは 0.2mg/kg 腹腔投与により、FRP170 腫瘍内 in vivo イメージングを用いて GTN 投与量依存性に担癌モデルマウス腫瘍内低酸素領域の減少効果が認められるかどうか検討した。

(3) GTN 投与により、担癌モデルマウス腫瘍内 VEGF mRNA や P-gp mRNA の減少、腫瘍内 HIF-1 α と P-gp 蛋白、VEGF 蛋白の減少が起こるかどうか検討した。

(4) GTN 投与により、腫瘍組織中のリン酸化 Akt やリン酸化 CREB(cyclicAMP response element binding)などの survival signal へ影響があるかどうか検討した。一方、CD95 (Fas)などの cell death signal への影響も検討した。

(5) 短期間 GTN 投与では腫瘍組織内微小血管密度を増加させるかどうか、腫瘍組織内の腫瘍血管を von Willebrand 因子に対する免疫染色法で検討した。

(6) GTN 投与による血液から腫瘍組織への抗癌剤 (シスプラチン: CDDP) の移行率を液体クロマトグラフィー法で検討した。

(7) 抗癌剤 (CDDP 3.5mg/kg) 単独投与よりも GTN 併用投与の方が腫瘍成長曲線を抑制する傾向があるのかについて、マウス肺腺

癌モデル (LLC 細胞を C57BL/6 マウスに移植) とマウス大腸癌モデル (Colon26 細胞を Balb/c マウスに移植) の 2 つのモデルマウスで、検討した。

(8) 手術可能肺腺癌症例と、術前 3 日間 25mg/kg GTN 経皮貼付剤を使用した症例の間で、腫瘍内 HIF-1 α , VEGF, P-gp の発現の違いがあるかどうかについて独立した病理学専門医師に免疫染色法で検討して頂いた。

(9) 進行肺腺癌症例に対して化学療法前 3 日間 GTN を投与したところ、血漿 VEGF 濃度が変化するかどうか検討した。抗癌剤 (carboplatin AUC5, day 1+ docetaxel 60mg/m², day 1, 21 日周期) に対する治療効果と血漿 VEGF 濃度の変化が関係あるかについて ROC 曲線解析法により感度と得意度を検討した。

(10) 未治療進行非小細胞肺癌症例では VNR (25mg/m², day 1, 8)+CDDP (80mg/m², day 1) (3 週間周期) 化学療法群と 1 サイクルあたり GTN5 日間併用する群の間で、反応割合、無増悪生存期間、生存期間が異なるかどうか検討した。

(11) 現在以下の 3 つの非小細胞肺癌症例に対する GTN 併用化学療法に関する多施設臨床試験を主任研究者として行っている。

①未治療進行非小細胞肺癌患者における Paclitaxel と Carboplatin に対するニトログリセリン併用/非併用療法に関する多施設無作為化第 II 相比較臨床試験 (TRILC0702)

②3rd ライン既治療非小細胞肺癌症例に対する塩酸アムルピシン・ニトログリセリン併用療法の第 II 相単群臨床試験 (KUOPLC0701)

③高齢者未治療病期第 III B/IV 期非小細胞肺癌症例に対するニトログリセリン・ドセタキセルの単群第 II 相臨床試験 (TUTRCDC003)

ともに、臨床試験実施計画書作成後に各参加施設での倫理委員会承認の後に、ICMJE 勧告に従って臨床試験症例登録開始前事前試験登録 (1: 米国国立がん研究施設 NCI-PDQ 臨床試験登録 ID: NCT00616031, 1: UMIN 臨床試験登録 ID: UMIN000000813, 3: UMIN 臨床試験登録 ID: UMIN000001820) を平成 19 年から開始した。

4. 研究成果

(1) 私たちは、マウス固形癌担癌モデルや非小細胞肺癌症例においてニトロイミダゾール化合物の誘導体である FRP170 による腫瘍内 in vivo イメージングで腫瘍内の低酸素領域の可視化を示した。

(2) NO 供与剤であるニトログリセリン (GTN) 0.02mg/kg もしくは 0.2mg/kg 腹腔投与により、FRP170 腫瘍内 in vivo イメージングを用いて GTN 投与量依存性に担癌モデルマウス腫瘍内低酸素領域の減少効果が認められた。

(3) GTN 投与により、担癌モデルマウス腫瘍内 VEGF mRNA や P-gp mRNA の減少、腫瘍内 HIF-1 α と P-gp 蛋白、VEGF 蛋白の減少を確認した。

(4) GTN 投与により、腫瘍組織中のリン酸化 Akt やリン酸化 CREB(cyclicAMP response element binding)などの survival signal は減少する傾向が認められた。一方、CD95 (Fas)などの cell death signal は有意に増加した。このことから、GTN は、癌細胞のアポトーシスを促進し、抗癌剤による殺細胞効果を増強している可能性が示唆された。

(5) 短期間 (1 サイクル7日間のうち4日間 GTN 投与。それを2サイクル投与)の GTN 使用では腫瘍組織内微小血管密度は有意な増加を示さなかった。

(6) GTN 投与による血液から腫瘍組織への抗癌剤 (シスプラチン: CDDP) の移行率を検討したところ、腫瘍組織中 CDDP 濃度は GTN 投与により軽度増加したが、有意差は認められなかった。むしろ、腫瘍組織 CDDP 濃度/血液 CDDP 濃度は GTN 投与量が増えるに従って、減少する傾向が認められた。このことから、GTN は CDDP などの小分子の抗癌剤の薬物分配を促進する効果は少ないと考えられた。

(7) 腫瘍成長曲線は抗癌剤 (CDDP 3.5mg/kg) 単独投与よりも GTN 併用投与の方が抗癌剤単独投与よりも有意に抑制された。

(8) 手術可能肺腺癌症例に対して、術前3日間 25mg/kg GTN 経皮貼付剤を使用した症例では、使用しなかった症例よりも腫瘍内 HIF-1 α , VEGF, P-gp の減少が認められた。

(9) 進行肺腺癌症例に対して化学療法前3日間 GTN を投与したところ、殆どの症例では血漿 VEGF 濃度は低下したが、一部の症例ではむしろ増加した。抗癌剤(carboplatin AUC5, day 1+ docetaxel 60mg/m², day 1, 21 日周期)に奏効した症例では抗癌剤投与直前に GTN を3日間使用することにより血漿 VEGF 濃度が-16pg/ml 以上低下する症例が非奏効症例よりも明らかに多かった。病期 IIIB/IV 期肺腺癌症例において、抗癌剤投与前の3日間 NTG 投与は血漿中 VEGF 濃度の減少をもたらし、receiver operating characteristics curve 解析で血漿中 VEGF 濃度の低下幅が 16 pg/ml 以上の症例では感度 84%、特異度 84%で docetaxel+carboplatin 併用化学療法に対して反応した (反応割合 59%)。

(10) 未治療進行非小細胞肺癌症例では VNR (25mg/m², day 1, 8)+CDDP(80mg/m², day 1)(3週間周期)化学療法群よりもそれに1サイクルあたり GTN5日間併用する群の方が反応割合、無増悪生存期間、生存期間は有意に優れていた。

(11) 臨床試験研究グループ形成 (京都大学、東北大学、東京慈恵会医科大学、順天堂

大学、昭和大学、国立がんセンター中央病院、信州大学、滋賀県立成人病センター、滋賀医科大学、京都府立医科大学、高槻赤十字病院、大阪警察病院、近畿中央胸部疾患センター、大阪北野病院、熊本大学) を行った。

①は財団法人臨床研究情報センター (TRI)、②は京都大学医学部探索医療センター検証部、③東北大学未来医工学治療開発センター検証・情報管理部門にデータセンターを設置した。更に①においては、Electronic Data Capturing System を財)臨床研究情報センター (TRI) と共同開発し、全国多施設から24時間体制で症例登録、治療群無作為化割り付け、CRF 登録をインターネットで行うことを可能とした。定期的に研究施設代表者による臨床試験推進委員会を開催し、臨床試験推進を図っている。

いずれの臨床試験も Proof of Concept 試験であり、これで期待された良い結果が得られれば、抗癌剤による抗腫瘍効果増強剤としての保険適応追加を目標に第3相臨床試験 (医師主導治験) を行う予定である。更に、GTN と既存の抗癌剤を用いた合剤経口抗癌剤を開発し、新規薬剤として治験を進めていきたいと考えている (国際特許取得: PCT/JP2005/011078)。

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26件)

1. Yasuda H, Yanagihara K, Nakayama K, Mio T, Sasaki T, Asada M, Yamaya M, Fukushima M. Therapeutic applications of nitric oxide for malignant tumor in animal models and human studies. **Nitric Oxide and Cancer: Prognosis and Therapy** 2010 (in press). 査読あり
2. Yanagihara K, Yoshimura K, Niimi M, Yasuda H, et al. Phase II study of S-1 and docetaxel for previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **Cancer Chemother Pharmacol** 2010 (in press). 査読あり
3. Yamaya M, Shinya K, Hatachi Y, Kubo H, Asada M, Yasuda H, Nishimura H, Nagatomi R. Clarithromycin inhibits type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. **J Pharm Exp Ther** 2010; 333: 81-90. 査読あり
4. 安田浩康, 佐々木陽彦, 中山勝敏, 吉田元樹, 旗智幸政, 永井宏樹, Deng Xue, 山谷睦雄 『喀痰調整薬のライノウイルス感染・気道炎症抑制作用と臨床効果』 **化学療法の領域** 2009;25:83-92. 査読なし
5. Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Yasuda H, et al. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. **Antiviral Res** 2009; 83: 191-200. 査読あり
6. Kanai M, Morita S, Matsumoto S, Nishimura T, Hatano E, Yazumi S, Sasaki T, Yasuda H,

- et al. A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia. **Ann Oncol** 2009; 20: 1397-1401. 査読あり
7. **Yasuda H**, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Fas signal and cancer progression. **Immunotherapy** 2009; 1: 337-337. 査読あり
 8. **Yasuda H**, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Nitric oxide and cancer immunity in solid tumor tissues. **Immunotherapy** 2009; 1: 338-338. 査読あり
 9. **Yasuda H**, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Dual antibody plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. **Immunotherapy** 2009; 1: 339-340. 査読あり
 10. Yoshida M, Nakayama K, **Yasuda H**, et al. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. **Respirology** 2009; 14: 1027-1034. 査読あり
 11. Sasaki T, Nakayama K, **Yasuda H**, et al. A randomized, single blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. **J Am Geriatr Soc** 2009; 57: 1453-1457. 査読あり
 12. Asada M, Ebihara S, Numachi Y, Okazaki T, Yamada S, Ikeda K, **Yasuda H**, Sora I, Arai H. Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. **Int J Cancer** 2008; 123: 511-518. 査読あり
 13. **Yasuda H**. Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: Novel strategy for cancer therapy: Nitric oxide donor as a therapeutic enhancer. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry** 2008; 19: 205-216. 査読あり
 14. Ishiguro H, Kitano T, Yoshibayashi H, Toi M, Ueno T, **Yasuda H**, et al. Prolonged neutropenia after dose-dense chemotherapy with pegfilgrastim. **Ann Oncol** 2008; 19: 1019-1019. 査読あり
 15. Yamauchi J, Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, Yazumi S, Kamei K, Kawaguchi Y, **Yasuda H**, et al. Clinical outcome of combination therapy of gemcitabine with S-1 for advanced pancreatic cancer. **Pancreas** 2008; 36: 327-328. 査読あり
 16. Inoue D, Kubo H, Watanabe M, Sasaki T, **Yasuda H**, et al. Submucosal gland cells in human lower airways produce MUC5AC protein. **Respirology** 2008; 13: 285-287. 査読あり
 17. Inoue D, Kubo H, Sasaki T, **Yasuda H**, et al. Erythromycin attenuates MUC5AC synthesis and secretion in cultured human tracheal cells infected with RV14. **Respirology** 2008; 13: 215-220. 査読あり
 18. Kitano T, Tada H, Nishimura T, Teramukai S, Kanai M, Nishimura T, Misawa A, Yoshikawa K, **Yasuda H**, et al. Prevalence and incidence of anemia in Japanese cancer patients receiving outpatient chemotherapy. **Int J Hematol** 2007; 86: 37-41. 査読あり
 19. **Yasuda H**, Kaneta T, Takai Y, et al. Tumor hypoxia imaging with [¹⁸F] fluoronitroimidazole in non-small-cell lung cancer. **J Am Geriatr Soc** 2007; 55: 1142-1144. 査読あり
 20. Kaneta T, Takai Y, Iwata R, Hakamatsuka T, **Yasuda H**, et al. Initial evaluation of dynamic human imaging using 18F-FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. **Ann Nucl Med** 2007; 21: 101-107. 査読あり
 21. Ebihara T, Ebihara S, Ohru T, **Yasuda H**, et al. Acid and swallowing reflex. **Geriatr Gerontol Int** 2007; 7: 94-95. 査読あり
 22. **Yasuda H**, Nakayama K, Sasaki T, et al. Partial response by nitroglycerin plus amrubicin regimen in patients with refractory and recurrent advanced non-small cell lung cancer who had received at least third-line chemotherapy: Case report. **Cancer Therapy** 2007; 5: 451-456. 査読あり
 23. Yamaya M, Sasaki T, **Yasuda H**, et al. Hochu-ekki-to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. **Brit J Pharmacol** 2007; 150: 702-710. 査読あり
 24. Yamaya M, **Yasuda H**, Yoshida M, et al. Treatment and prevention of COPD exacerbation. **Nippon Rinsho** 2007; 65: 734-739. 査読なし
 25. **安田浩康**, 中山勝敏, 山谷睦雄ら. 『進行非小細胞肺癌における抗癌剤とニトログリセリン併用療法の個別化医療への展望』分子呼吸器病 特集 肺癌: 個別化医療への最先端研究 2007; 11: 45-52. 査読なし
 26. **安田浩康**, 中山勝敏, 山谷睦雄. 『糖尿病合併肺炎の診療上の注意点』診断と治療 2007; 95: 81-84. 査読なし
- [学会発表] (計 21 件)
1. **安田浩康** 肺高血圧症合併慢性閉塞性肺疾患症例に対する低濃度一酸化炭素吸入療法の効果. 第46回日本臨床生理学会総会、2009年10月20日、盛岡(ワークショップ)
 2. **Yasuda H**. The effects of low-dose inhaled carbon monoxide on the dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 14th World Congress on Advances in Oncology and 12th International Symposium on Molecular Medicine. October 17, 2009, Loutraki, Greece.
 3. **Yasuda H**. Novel strategy for cancer therapy with nitroglycerin as a NO donor. First International Workshop on Nitric Oxide in Cancer Therapy. September 12, 2009, Dijon, France.
 4. **安田浩康** (PK/PD解析から見た抗がん剤の効果・副作用) 固形がんに対する一酸化窒素供与剤併用化学療法. 第17回クリニカルファーマシーシンポジウム 医療薬学フォーラム2009、2009年7月11日、京都(シンポジウム4)
 5. Hatachi Y, **Yasuda H**, Nagai H, et al. Inhibitory Effects of Nitroglycerin on Intratumor P-Glycoprotein and Phosphorylated Caveolin-1 in Lewis Lung Carcinoma Bearing Murine Model. ATS 2009, May 19, 2009, San Diego, USA.
 6. **Yasuda H**, Sasaki T, Asada M, et al. P-glycoprotein (P-gp) May Be Associated with Chemoresistance to Amrubicin (AMR)

- in Lewis Lung Carcinoma (LLC) Cells. ATS 2009, May 19, 2009, San Diego, USA.
7. Sasaki T, **Yasuda H**, Nakayama K, et al. The effects of low-dose inhaled carbon monoxide (CO) on the dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ATS 2009, May 19, 2009, San Diego, USA.
 8. **安田浩康** Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: Novel strategy for cancer therapy: Nitric oxide donor as a therapeutic enhancer. 第9回日本NO学会学術集会、2009年5月9日、静岡(シンポジウム)
 9. **Yasuda H**. Glyceryl Trinitrate may enhance chemosensitivity to cisplatin and docetaxel via inhibitions of Akt signaling pathway and HIF-1 pathway and via activation of p53 in murine syngraft solid cancer model. 13th World Congress on Advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine. October 11, 2008, Crete, Greece.
 10. Hatachi Y, Nagai H, Mio T, Mishima M, **Yasuda H**. INHIBITORY EFFECTS OF NITROGLYCERIN ON INTRATUMOR P-GLYCOPROTEIN AND PHOSPHORYLATED CAVEOLIN-1 IN LEWIS LUNG CARCINOMA BEARING MURINE MODEL. 13th World Congress on Advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine. October 11, 2008, Crete, Greece.
 11. Yanagihara K, **Yasuda H**, Niimi M, et al. PHASE II STUDY OF COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH S-1 PLUS DOCETAXEL FOR PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER IN A SECOND OR THIRD LINE REGIMEN. ESMO 2008, September 15, 2008, Stockholm, Sweden.
 12. **Yasuda H**, Katsutoshi Nakayama, et al. Nitroglycerin may increase response to docetaxel and cisplatin in murine syngraft solid cancer models via reduction of HIF-1 α , P-gp, and phosphorylated Akt and via increase in activated p53 in tumor tissues, AACR 2008, April 14, 2008, San Diego, USA.
 13. **Yasuda H**. Concomitant use of nitroglycerin with anticancer agents in solid cancer. 1st International Conference on Nitric Oxide and Cancer. November 28, 2007, Paris, France.
 14. **Yasuda H**. Nitroglycerin treatment may increase response to docetaxel and carboplatin regimen via inhibitions of hypoxia-inducible factor-1 pathway and P-glycoprotein in patients with lung adenocarcinoma. 12th World Congress on Advances in Oncology and 10th International Symposium on Molecular Medicine. October 13, 2007, Crete, Greece.
 15. **安田浩康**, 中山勝敏, 浅田成紀ら。肺線癌症例におけるニトログリセリン使用による腫瘍内HIF-1 pathwayの抑制効果。第5回日本臨床腫瘍学会、2007年8月3日、札幌(プレナリーセッションII)
 16. Matsumoto S, Nishimura T, Kanai M, Ishiguro H, **Yasuda H**, et al. Development of a novel information technology (IT) system using the electronic medical record (EMR) in daily clinical practice, ASCO 2007, June 3, 2007, Chicago, USA.
 17. Yoshida M, **Yasuda H**, Nakayama K, et al. Carbocisteine, a mucolytic drug, prevents apoptosis in a human airway mucoepidermoid cell line induced by oxidative stress, ATS 2007, May 23, 2007, San Francisco, USA.
 18. Nakayama K, Sasaki T, **Yasuda H**, et al. Hochu-ekki-to, a traditional Japanese herbal medicine, inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells, ATS 2007, May 23, 2007, San Francisco, USA.
 19. **Yasuda H**, Nakayama K, Watanabe M, et al. Nitroglycerin treatment may increase response to docetaxel and carboplatin regimen via inhibitions of hypoxia-inducible factor-1 pathway and p-glycoprotein in patients with lung adenocarcinoma, ATS 2007, May 23, 2007, San Francisco, USA.
 20. Sasaki T, **Yasuda H**, Nakayama K, et al. Pleurodesis with carboplatin in elderly patients with malignant pleural effusion and lung adenocarcinoma, ATS 2007, May 23, 2007, San Francisco, USA.
 21. Asada M, **Yasuda H**, Ebihara S, et al. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with risk of lung cancer in Japanese, ATS 2007, May 23, 2007, San Francisco, USA.
- [産業財産権]
 ○出願状況(計1件)
 名称: 肺疾患の治療に用いられる気体制剤及びそれを用いた吸入療法
 発明者: **安田浩康**、佐々木陽彦、中山勝敏、海老原覚、山谷睦雄、福島雅典
 権利者: 東北大学、フクダ電子
 番号: 特願 2009-117078
 出願年月日: 平成 21 年 5 月 13 日
 国内外の別: 国内
- [その他]
 ホームページ等
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/TRIC-TRIL-C0702>
<https://center.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=detail&recptno=R000000973&admin=0&language=J>
<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000002194&language=J>
6. 研究組織
 (1) 研究代表者 安田 浩康 (YASUDA, Hiroyasu)
 東北大学・未来医工学治療開発センター・准教授 研究者番号: 90396482
 (2) 連携研究者 柳原 一広 (YANAGIHARA, Kazuhiro)
 京都大学・大学院医学系研究科・准教授 研究者番号: 70332731