

ANTICANCER RESEARCH 41 : 1921から1926 (2021)

doi : 10.21873 / anticancer.14958

高度な前立腺におけるPSAレベルの低下と安定化 経口メチオニナーゼの癌患者

QINGHONGHANとROBERTM. HOFFMAN

AntiCancer, Inc.、米国カリフォルニア州サンディエゴ

概要。 背景/目的：メチオニン中毒は一般的です

の過剰使用による癌の根本的な特徴

「ホフマン」と呼ばれるトランスメチル化反応のメチオニン効果。メチオニン中毒は非常に

メチオニン制限による癌治療の効果的な標的

前臨床における経口組換えメチオニナーゼ (o-rMETase)

患者由来の同所性異種移植片 (PDOX) を含む研究

癌のマウスモデル。としてのo-rMETaseの臨床試験

サブプリメントは患者のPSAレベルの70%の減少を示しました

骨転移性前立腺癌を伴う。材料および方法：

本研究では、2人の進行した前立腺癌患者が

約1ヶ月間のサブプリメントとしてのo-rMETase。

結果：o-rMETaseを服用している患者の1人は38%を示しました

PSAレベルの低下と2番目の患者は20%を示しました

PSAの減少。結論：o-rMETaseは

進行性前立腺癌の患者さんの治療。

メチオニン中毒は一般的かつ基本的な特徴です

テストされたすべてのがんの種類を大きく区別するがんの

それらの高い要件に関して、正常な細胞から

メチオニンのレベル (1-8)。のメチオニン中毒

癌細胞は過剰なトランスメチル化反応によるものです、

正常細胞と比較して、メチオニンの乱用につながります

遊離メチオニンとS-の細胞プールの枯渇

「ホフマン」と呼ばれるアデノシルメチオニン (7、8)

効果」 (9-11)、おそらくウォーバグよりも強い効果

ブドウ糖への影響 (12)。のトランスメチル化の上昇

癌は、ヒストンH-3の過剰メチル化に一部起因しています

リジンマーク (13、14)。

癌におけるメチオニン中毒の標的化

P.ブチダからクローン化された組換えメチオニナーゼ (rMETase)

大腸菌で発現し (15)、

マウスモデルのすべての主要ながんの種類に対して効果的である

患者由来の同所性異種移植片を含む癌の

(PDOX) マウスモデル (16-42)。

ivベグ化rに関する以前の予備的安全性研究

アカゲザルのMETaseは、rMETaseが枯渇したことを示しました

血漿メチオニンが5μmol/l未満、一過性貧血

唯一の副作用 (43)。rMETaseのPEG化は

繰り返し治療によるアナフィラキシーを防ぐために必要

(43)。rMETaseのiv注射も急速な損失を引き起こしました

rMETase補因子ピリドキサル5-リン酸 (PLP) および

それにより、その酵素活性の喪失 (43)。

o-rMETaseの以前のパイロット第I相臨床試験は

rMETaseの毒性と程度を決定するために実施

高病期の癌患者におけるメチオニンの枯渇。

循環メチオニンレベルは、によって0.1μMに低下しました

短期静脈毒性なしのrMETase処理、 (44、45)。

rMETaseが効果的である可能性があるという発見

経口投与 (o-rMETase) (26)、の問題を解決しました

アナフィラキシーとrMETaseからのPLPの解離

rMETaseは胃腸管でその効果を発揮します

循環に入ることなく。o-rMETaseが示されています

難治性の肉腫、臍臓に対して非常に効果的である

PDOXマウスモデルにおける癌、結腸癌、および黒色腫

(17-20、24-26、32、33、39)。

前立腺がんは、

北米の男性 (46)。前立腺特異抗原 (PSA) は

前立腺癌とその進行の血液バイオマーカー

(46)。アンドロゲン遮断療法は、

前立腺癌患者の生存を改善するためのドセタキセル (46-

49)。しかし、ホルモン非依存性前立腺の生存

癌患者は少なく (47)、改善された治療を必要としています。

o-rMETaseの毒性が非常に低いため、パイロット臨床

サブプリメントとしてのo-rMETaseの研究は、2020年に開始されました。

進行した前立腺癌患者の骨-

転移性疾患。受け取りの3か月の期間中

サブプリメントとしてのo-rMETase、患者は70%の低下がありました

副作用のない彼のPSAレベル (50)。現在では

研究では、2つの追加でPSAレベルの低下を報告します

o-rMETaseをaとして服用している進行性前立腺癌患者

サブプリメント、副作用なし。

この記事はオンラインで自由にアクセスできます。

連絡先： Robert M. Hoffman, Ph.D., AntiCancer, Inc.

7917 Ostrow St. San Diego, CA 92111, USA Tel : +1 8586542555

Eメール : all@anticancer.com

キーワード：メチオニナーゼ、経口、メチオニン中毒、前立腺癌、PSA、患者、反応。

材料および方法

rMETaseの生産と処方。rMETaseはで発酵されました 組換え大腸菌およびカラムクロマトグラフィーを使用して精製 以前に説明された (15)。純粋なメチオニナーゼはに溶解しました 5 mg / ml (250単位) のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、 経口投与のための1回の投与で構成され、後に服用する 朝食と夕食。

メチオニン測定。メチオニンは血漿中で 前述の高速液体クロマトグラフィー (51)。

結果

患者。2人の前立腺癌患者はo-で治療されました rMETaseを1日2回、毎回250単位の用量で投与します。 患者 # 1は55歳で、35mmの前立腺を持っていました 診断時のがん。患者は最初に 画像誘導放射線療法。この患者はグリーソンスコアを持っていました 神経周囲浸潤および被膜外伸展を伴う4 + 3の。 患者 # 2は90歳で、前立腺と診断されました PSAレベルが急速に上昇する癌。

o-rMETaseによるPSAの低下。患者 # 1は38.3%のPSAを持っていました 4週間以内にドロップします (図1)。患者 # 2は20.1%でした PSAは4週間以内に低下し、その後安定しました (図2)。

o-rMETaseによる循環メチオニン還元。患者 # 1 12日間でメチオニンレベルが42.7%低下しました o-rMETaseの服用期間 (図3)。

討論

o-rMETaseは70%の低下を引き起こすことが以前に示されています 骨転移性前立腺癌患者のPSAレベルで 3のサプリメントとしてo-rMETaseで治療された人 開始PSA値が2000ng / mlを超える月 (50)。

当初、rMETaseは静脈内投与または マウスモデルの腹腔内 (1、21、44、45)。しかしながら、 霊長類の研究は、rMETaseの反復静脈内注入を示しました アナフィラキシーを引き起こしましたが、これはペグ化によって防ぐことができます rMETase (43) の。2018年に、rMETaseが可能であることが判明しました 効果的に経口投与される (o-rMETase) (26)、および その後の研究では、o-rMETaseが すべての主要ながんの種類 (17-20、24-26、 32、33、39)。o-rMETaseは血液に入らないようです ストリーム、それによってアナフィラキシーのリスクも排除します の解離による活動の損失を排除するように rMETase補因子PLP。o-rMETaseは腸内で機能します メチオニンを分解し、その後血液を低下させます もはや源がないので、メチオニンのレベル 外部メチオニン (26)。

したがって、o-rMETaseはrMETaseを注入するよりもはるかに安全です。 血流 (52) に、そして最初のを許可しました

図1.o-rMETase投与前後の患者 # 1のPSAレベル 2/日間のサプリメントとして。患者は250の1日2回の服用をしました o-rMETaseの単位。

患者のサプリメントとしてのo-rMETaseの開発。ザ・ O-rMETaseの起源はであったという事実P.ブチダ、土壌 広範囲の環境で生き残る細菌 pHの、o-rMETaseが耐酸性に進化することを可能にしました 胃の低pHに耐えることができる酵素 (1、26)。

現在のレポートの2人の前立腺癌患者 の減少によって観察されるようにo-rMETaseに応答した PSAレベル (図1および2)。患者 # 1は定期的に絶食しました ビーガン食を食べていたので彼に影響を与えたかもしれません メチオニンとPSAレベル。 1日2回の250単位の現在の用量は 最大限に下げるために将来的に変更されます 循環メチオニンレベル。低で食事を変更する メチオニン含有食品 (53) も、 o-rMETaseの投与量とスケジュールを変更して、 メチオニンとPSAのレベルはさらに高くなります。最適化後 投与量、スケジュール、食事の中で、がん患者を治療することができます o-rMETaseと化学療法の組み合わせで メチオニン制限と化学療法は 相乗的 (6、36)。最も有望なのは組み合わせです の遮断のためのo-rMETaseと一緒に化学療法 メチオニンメチル化軸 (54-56)。

利益相反

著者らは、この研究に関して利益相反はないと報告しています。

著者の貢献

Qinghong Hanは、組換えメチオニナーゼを生産し、 データを分析しました。ロバートM.ホフマンが論文を書いた。

謝辞

この論文は、ジョン・メイズ、ARムーサ、 MD、Sun Lee、MD、Li Jiaxi教授、北島正樹、MD。

3ページ

ハンとホフマン：経口メチオニナーゼは前立腺癌のPSAを低下させる

図2. *o-rMETase*による治療前および治療中の患者 # 2のPSAレベル、1日2回、250単位/用量。赤い矢印は*o-rMETase*の開始を示します
処理。

図3。1日2回、250単位/用量の*o-rMETase*による治療中の患者 # 1の血漿中の1日あたりのメチオニンレベル。

参考文献

1 Hoffman RM : 標的とする組換えメチオニナーゼの開発
メチオニン一般的な癌特異的代謝欠陥
依存 : 40年のオデッセイ。Expert Opin Biol Ther 15 (1) : 21-
2015年31日。PMID : 25439528。DOI : 10.1517/14712598.2015.963050。

2ホフマンRMとエルベRW : ハイ *in vivo*でのメチオニンの割合
形質転換されたヒトおよび悪性ラット細胞における生合成
メチオニンの栄養要求性。Proc Natl Acad Sci USA 73 (5) :
1523-1527、1976。PMID : 179090。DOI : 10.1073/pnas.73.5.1523
3 HoffmanRMとJacobsenSJ :
シミアンウイルス40で形質転換されたヒト線維芽細胞。Proc Natl Acad

- Sci USA 77 (12) : 7306-7310, 1980. PMID : 6261250. DOI : 10.1073 / pnas.77.12.7306
- 4 Guo H, Lishko VK, Herrera H, Groce A, Kubota T, Hoffman RM : によって誘発される治療的腫瘍特異的細胞周期ブロックインビボでのメチオニン飢餓. Cancer Res 53 (23) : 5676-5679, 1993年. PMID : 8242623.
- 5 矢野S, 李S, 漢Q, タンY, プーベM, 藤原T, ホフマン RM : S / G2における癌細胞の選択的メチオニナーゼ誘発トラップFUCCIイメージングによって視覚化されたフェーズは化学感受性を与えます. Oncotarget 5 (18) : 8729-8736, 2014年. PMID : 25238266. DOI : 10.18632 / oncotarget.2369
- 6 Stern PHおよびHoffman RM : 強化された*invitro* 選択的毒性に基づくヒト癌細胞のための化学療法剤の開発代謝障害. J Natl Cancer Inst 76 (4) : 629-639, 1986. PMID : 3457200. DOI : 10.1093 / jnci / 76.4.629
- 7 Stern PHおよびHoffman RM : 全体的なレートの上昇多様なヒト腫瘍からの細胞株におけるトランスメチル化. In Vitro 20 (8) : 663-670, 1984. PMID : 6500606. DOI : 10.1007 / BF02619617
- 8 Coalson DW, Mecham JO, Stern PH, Hoffman RM : 削減S-のための内因的に合成されたメチオニンの利用可能性メチオニン依存性癌におけるアデノシルメチオニン形成細胞. Proc Natl Acad Sci USA 79 (14) : 4248-4251, 1982. PMID : 6289297. DOI : 10.1073 / pnas.79.14.4248
- 9 カイザーP : 癌のメチオニン依存性. 生体分子10 (4) : 568, 2020. PMID : 32276408. DOI : 10.3390 / biom10040568
- 10 Lauinger LおよびKaiser P : メチオニンの検知とシグナル伝達代謝. 代謝物11 (2) : 83, 2021. PMID : 33572567. DOI : 10.3390 / metabo11020083
- 11 Borrego SL, Fahrman J, Hou J, Lin DW, Tromberg BJ, Fiehn OおよびKaiser P : メチオニンに反応した脂質リモデリングMDA-MBA-468トリプルネガティブ乳がん細胞のストレス. J Lipid Res 2021年2月26 : 100056. 印刷前のEpub. PMID : 33647277. DOI : 10.1016 / j.jlr.2021.100056
- 12 Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, Salmon I, Brotchi J, Levivier M : 比較PET誘導定位のための18F-FDGおよび11C-メチオニンの使用神経膠腫の脳生検. J Nucl Med 45 (8) : 1293-1298, 2004. PMID : 15299051.
- 13 山本J, 犬伏S, ハンQ, 田代Y, Sun Y, 杉沢N, 濱田K, 西野H, 青木Y, 三宅K, 松山R, プーベM, 遠藤IおよびホフマンRM : 癌特異的な過剰メチル化ヒストンH3リジンのメチオニン中毒に必要であり、悪性腫瘍. BioRxiv, 2020年. DOI : 10.1101 / 2020.12.04.412437
- 14 山本J, ハンQ, 犬伏S, 杉沢N, 浜田K, 西野H, 三宅K, 熊本T, 松山R, プーベM, Endo IおよびHoffman RM : のヒストンメチル化状態メチオニン制限下のH3K4me3とH3K9me3はメチオニン中毒の癌細胞では不安定ですが、正常な細胞. Biochem Biophys Res Commun 533 (4) : 1034-1038, 2020. PMID : 33019978. DOI : 10.1016 / j.bbrc.2020.09.108
- 15 Tan Y, Xu M, Tan X, Wang X, Saikawa Y, Nagahama T, Sun X, Lenz M, Hoffman RM : 過剰発現と大規模組換えL-メチオニン-アルファ-デアミノ-の大規模生産新規抗癌療法のためのガンマ-メルカプトメタン-リアーゼ. Protein Expr Purif 9 (2) : 233-245, 1997. PMID : 9056489. DOI : 10.1006 / prep.1996.0700
- 16 五十嵐K, 川口K, 喜友名論, 三宅K, 村上T, 山本N, 林K, 木村H, 美和S, 土屋H, Hoffman RM : 人間の効果的な代謝ターゲティング*invitro*および同所性ヌードマウスモデルにおける骨肉腫細胞組換えメチオニナーゼを用いて. Anticancer Res 37 (9) : 4807-4812, 2017. PMID : 28870899. DOI : 10.21873 / anticancer.11887
- 17 樋口T, ハンQ, 三宅K, 大城H, 杉沢N, タンY, 山本N, 林K, 木村H, 美和S, 五十嵐K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM : 経口組換えメチオニナーゼとデシタピンの組み合わせ化学療法抵抗性の未分化軟組織を阻止します肉腫患者由来の同所性異種移植マウスモデル. Biochem Biophys Res Commun 523 (1) : 135-139, 2020. PMID : 31839218. DOI : 10.1016 / j.bbrc.2019.12.024
- 18 樋口T, 杉沢N, 山本J, 大城H, ハンQ, 山本N, 林K, 木村H, 美和S, 五十嵐K, タンY, クチブディS, プーベM, シンSR, 土屋H, ホフマン RM : 経口組換えメチオニナーゼとアザシチジンは化学療法抵抗性の骨肉腫患者を逮捕します-派生した同所性異種移植マウスモデル. がん化学療法 Pharmacol 85 (2) : 285-291, 2020. PMID : 31705268. DOI : 10.1007 / s00280-019-03986-0
- 19 大城H, トメY, 喜友名T, コンSN, ルウィンTM, ハンQ, タンY, 三宅K, 樋口T, 杉沢N, 勝也Y, Park JH, Zang Z, Razmjooei S, Bouvet M, Clary B, Singh SR, Kanaya F, Nishida K およびホフマンRM : 経口組換えメチオニナーゼは克服しますの組み合わせに対する結腸直腸癌肝転移抵抗性患者由来の同所性におけるS-フルオロウラシルとオキサリプラチナム異種移植マウスモデル. Anticancer Res 39 (9) : 4667-4671, 2019. PMID : 31519565. DOI : 10.21873 / anticancer.13648
- 20 樋口T, 大城H, 三宅K, 杉沢N, ハンQ, タンY, Park J, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, 木村H, 美和S, 五十嵐K, プーベM, チャウラSP, シンSR, 土屋H, ホフマンRM : 経口組換えメチオニナーゼ, 経口カフェインと組み合わせで注射シスプラチン, シスプラチン耐性と退行を克服する骨肉腫の患者由来の同所性異種移植モデル. Anticancer Res 39 (9) : 4653-4657, 2019. PMID : 31519563. DOI : 10.21873 / anticancer.13646
- 21 川口K, ハンQ, 李S, タンY, 五十嵐K, 村上T, Unno MおよびHoffman RM : 組換え体の有効性難治性の癌患者由来のメチオニナーゼ (rMETase) 同所性異種移植片 (PDOX) : レビュー. セル8 (5) : 410, 2019. PMID : 31052611. DOI : 10.3390 / cells8050410
- 22 三宅K, 喜友名T, 李S, 漢Q, 丹Y, 趙M, 大城H, Kawaguchi K, Higuchi T, Zhang Z, Razmjooei S, Barangi M, Wangsiricharoen S, Murakami T, Singh AS, Li Y, Nelson SD, Eilber FC, Bouvet M, Hiroshima Y, Chishima T, Matsuyama R, Singh SR, Endo I, Hoffman RM : 腫瘍選択性の組み合わせSalmonella typhimurium A1-Rと癌による細菌療法経口組換えメチオニナーゼによる代謝ターゲティング患者由来の同所性のユウイング肉腫を退縮させた異種移植モデル. 化学療法63 (5) : 278-283, 2018. PMID : 30673664. DOI : 10.1159 / 000495574
- 23 五十嵐K, 川口K, 喜友名T, 三宅K, 三宅M, 山本N, 林K, 木村H, 美和S, 樋口T, シンAS, Chmielowski B, Nelson SD, Russell TA, Eckardt MA, Dry SM, Li Y, Singh SR, Chawla SP, Eilber FC, Tsuchiya H, Hoffman RM : 組換えメチオニナーゼによる代謝ターゲティングバルボシクリブと組み合わせると、ドキシソルピシン耐性が低下します脱分化した脂肪肉腫. Biochem Biophys Res Commun 506 (4) : 912-917, 2018. PMID : 30392912. DOI : 10.1016 / j.bbrc.2018.10.119

1924年

ハンとホフマン：経口メチオニナーゼは前立腺癌のPSAを低下させる

- 24樋口T、川口K、三宅K、ハンQ、タンY、大城H、杉沢N、張Z、Razmjooei S、山本N、林K、木村H、美和S、五十嵐K、チャウラSP、シンAS、アイルバーFC、Singh SR、Tsuchiya H、Hoffman RM：経口組換えカフェインおよびドキシソルピシンと組み合わせたメチオニナーゼは誘導されたドキシソルピシン耐性滑膜肉腫の退縮
- PDOXマウスモデル。Anticancer Res 38 (10) : 5639-5644, 2018. PMID : 30275182. DOI : 10.21873/anticancer.12899
- 25川口K、樋口T、李S、漢Q、丹Y、五十嵐K、趙M、三宅K、喜友名T、三宅M、大城H、杉沢N、Zhang Z、Razmjooei S、Wangsiricharoen S、Chmielowski B、Nelson SD、Russell TA、Dry SM、Li Y、Eckardt MA、Singh AS、Singh SR、Eilber FC、Unno M、Hoffman RM：組み合わせた腫瘍を標的とするSalmonellatyphimuriumA1-Rおよび経口の治療組換えメチオニナーゼはBRAF-V600E陰性を退行させる黒色腫。Biochem Biophys Res Commun 503 (4) : 3086-3092, 2018. PMID : 30166061. DOI : 10.1016/j.bbrc.2018.08.097
- 26川口K、三宅K、ハンQ、李S、タンY、五十嵐K、喜友名T、三宅M、樋口T、大城H、張Z、Razmjooei S、Wangsiricharoen S、Bouvet M、Singh SR、Unno M、Hoffman RM：経口組換えメチオニナーゼ (o-rMETase) はより優れています注射可能なrMETaseと後天性ゲムシタピンを克服します膵臓がんの抵抗。Cancer Lett 432 : 251-259, 2018. PMID : 29928962. DOI : 10.1016/j.canlet.2018.06.016
- 27川口K、三宅K、ハンQ、李S、タンY、五十嵐K、ルウィンTM、樋口T、喜友名T、三宅M、大城H、ブーベム、Unno MとHoffmanRM：変化した癌メチオニンを標的にする組換えメチオニナーゼ (rMETase) による代謝部分的なゲムシタピン耐性を克服し、患者を退行させる。派生同所性異種移植片 (PDOX) ノードマウスモデル膵臓癌。細胞周期17 (7) : 868-873, 2018. PMID : 29623758. DOI : 10.1080 / 15384101.2018.1445907
- 28川口K、ハンQ、李S、タンY、五十嵐K、三宅K、喜友名論、三宅M、ケミエルフスキーB、ネルソンSD、ラッセルTA、ドライSM、リーY、シンAS、エッカードMA、ウンノM、アイルバーFC、Hoffman RM：腫瘍内L-メチオニンレベルは高度に相関します膵臓癌と黒色腫患者の両方で腫瘍サイズを伴う派生した同所性異種移植片 (PDOX) ノードマウスモデル。Oncotarget 9 (13) : 11119-11125, 2018. PMID : 29541401. DOI : 10.18632 / oncotarget.24264
- 29川口K、五十嵐K、李S、漢Q、丹Y、喜友名T、三宅K、Murakami T、Chmielowski B、Nelson SD、Russell TA、Dry SM、Li Y、Unno M、Eilber FC、Hoffman RM：組み合わせた組換えメチオニナーゼによる治療はテモゾロミドを可能にします患者由来の同所性のBRAFV600E黒色腫を阻止する異種移植 (PDOX) マウスモデル。Oncotarget 8 (49) : 85516-85525, 2017. PMID : 29156737. DOI : 10.18632 / oncotarget.20231
- 30五十嵐K、川口K、喜友名T、三宅K、三宅M、李S、ハンQ、タンY、趙M、李Y、ネルソンSD、ドライSM、シンAS、エリオットIA、ラッセルTA、エッカードMA、山本N、林K、木村H、Miwa S、Tsuchiya H、Eilber FC、Hoffman RM：腫瘍ターゲティングSalmonella typhimuriumA1-Rと組換え体の組み合わせメチオニナーゼとシスプラチンは骨肉腫を根絶します患者由来の同所性におけるシスプラチン耐性肺転移異種移植 (PDOX) マウスモデル：化学療法をおとりに、トラップ、殺す-治療はクリニックに向かって移動します。細胞周期17 (6) : 801-809, 2018. PMID : 29374999. DOI : 10.1080 / 15384101.2018.1431596
- 31五十嵐K、川口K、李S、漢Q、丹Y、村上T、喜友名論、三宅K、三宅M、シンAS、エッカードMA、ネルソンSD、ラッセルTA、ドライSM、Li Y、山本N、林K、木村H、美和S、土屋H、シンSR、Eilber FC、Hoffman RM：組換えメチオニナーゼとの組み合わせドキシソルピシン (DOX) は、患者由来の同所性異種移植ノードマウスモデル未分化紡錘細胞肉腫。Cancer Lett 417 : 168-173, 2018. PMID : 29306021. DOI : 10.1016/j.canlet.2017.12.028
- 32川口K、ハンQ、李S、タンY、五十嵐K、喜友名T、三宅K、三宅M、Chmielowski B、ネルソンSD、ラッセルTA、ドライSM、Li Y、Singh AS、Eckardt MA、Unno M、Eilber FC、Hoffman RM：経口組換えメチオニナーゼ (o-rMETase) は、患者由来の同所性異種移植片 (PDOX) を阻止しますBRAF-V600E変異黒色腫のモデル：慢性への影響臨床がんの治療と予防。細胞周期17 (3) : 356-361, 2018. PMID : 29187018. DOI : 10.1080 / 15384101.2017.1405195
- 33 Park JH、Han Q、Zhao M、Tan Y、Higuchi T、Yoon SN、Sugisawa N、山本J、Bouvet M、Clary B、Singh SR、Hoffman RM：経口組換えメチオニナーゼと組み合わせたオキサリプラチナムと5-フルオロウラシルは結腸癌を退縮させた患者由来の同所性の腹膜表面で成長する異種移植マウスモデル。組織細胞61 : 109-114, 2019. PMID : 31759402. DOI : 10.1016 / j.tice.2019.09.006
- 34五十嵐K、李S、漢Q、丹Y、川口K、村上T、喜友名論、三宅K、李Y、ネルソンSD、ドライSM、シンAS、エリオットIA、ラッセルTA、エッカードMA、山本N、林K、木村H、美和S、土屋H、Eilber FC、Hoffman RM：ドキシソルピシン耐性の未分化紡錘細胞の成長肉腫PDOXは、組換えメチオニナーゼ。J Cell Biochem 119 (4) : 3537-3544, 2018. PMID : 29143983. DOI : 10.1002 / jcb.26527
- 35村上T、李S、ハンQ、タンY、喜友名T、五十嵐K、カワグチK、ファンHK、ミヤケK、シンAS、ネルソンSD、ドライSM、リーY、広島Y、Lwin TM、DeLong JC、千島T、田中K、Bouvet M、遠藤I、Eilber FC、Hoffman RM：組換えメチオニナーゼはユーイング肉腫を効果的に標的とします患者由来の同所性異種移植片 (PDOX) ノードマウスモデル。Oncotarget 8 (22) : 35630-35638, 2017. PMID : 28404944. DOI : 10.18632 / oncotarget.15823
- 36矢野S、竹原K、趙M、タンY、ハンQ、李S、ブーベム、Fujiwara TおよびHoffmanRM：腫瘍特異的な細胞周期おとりSalmonella typhimuriumA1-Rと腫瘍の組み合わせメチオニナーゼによる選択的細胞周期トラップは腫瘍を克服するFUCCIイメージングによって視覚化された固有の化学療法抵抗性。細胞サイクル15 (13) : 1715-1723, 2016年。PMID : 27152859. DOI : 10.1080 / 15384101.2016.1181240
- 37五十嵐K、川口K、李S、漢Q、タンY、ゲイナーE、喜友名T、三宅K、三宅M、樋口T、大城H、シンAS、Eckardt MA、Nelson SD、Russell TA、Dry SM、Li Y、Yamamoto N、林K、木村H、美和S、土屋H、Eilber FC、Hoffman RM：組換えメチオニナーゼと組み合わせたドキシソルピシン (DOX) はDOX耐性滑膜肉腫を退縮させる患者由来の同所性異種移植片 (PDOX) マウスモデルにおいて。Oncotarget 9 (27) : 19263-19272, 2018. PMID : 29721200. DOI : 10.18632 / oncotarget.24996
- 38川口K、五十嵐K、李S、漢Q、丹Y、三宅K、喜友名T、三宅M、村上T、Chmielowski B、ネルソンSD、ラッセルTA、ドライSM、Li Y、Unno M、Eilber FC、Hoffman RM：組換えメチオニナーゼ (rMETase) はBRAFの効果的な治療法です患者由来のV600E陰性および陽性黒色腫同所性異種移植 (PDOX) マウスモデル。オンコターゲット9 (1) : 915-2017年923年。PMID : 29416666. DOI : 10.18632 / oncotarget.23185

1925年

- 39 Park JH, Zhao M, Han Q, Sun Y, Higuchi T, Sugisawa N, 山本J, シンSR, クラリーB, ブーベM, ホフマンRM : 経口組換えメチオニナーゼと併用の有効性
原発性結腸癌に対するオキサリプラチナムおよび5-フルオロウラシル患者由来の同所性異種移植マウスモデル。生化学
Biophys Res Commun 518 (2) : 306-310, 2019. PMID : 31421825.
DOI : 10.1016/j.bbrc.2019.08.051
- 40 吉岡徹, 和田徹, 内田直樹, 牧秀樹, 吉田秀樹, 井出直樹, 葛西H, 北条K, 庄野K, 前川R, 八木S, ホフマンRM
そして杉田K : 抗癌効果インビボでおよびインビトロで, 相乗効果
5-フルオロウラシル, および組換えメチオニナーゼの安全性。
Cancer Res 58 (12) : 2583-2587, 1998. PMID : 9635582。
- 41 コキナキスDM, ホフマンRM, フレンケルEP, ウィックJB, ハンQ, 徐M, Tan Y, Schold SC : メチオニンストレス間の相乗効果
および脳腫瘍異種移植片の治療における化学療法
無胸腺マウス。 Cancer Res 61 (10) : 4017-4023, 2001. PMID : 11358820。
- 42 Tan Y, Sun X, Xu M, Tan X, Sasson A, Rashidi B, Han Q, Tan X, Wang X, An Z, Sun FX, Hoffman RM : の有効性
シスプラチンと組み合わせた組換えメチオニナーゼ
ヌードマウスのヒト結腸腫瘍。 Clin Cancer Res 5 (8) : 2157-2163, 1999. PMID : 10473100。
- 43 ヤンZ, ワンJ, ルーQ, シューJ, 小林Y, 高倉T, 滝本A, 吉岡T, リアンC, チェンC, チャンD, チャンY, Li S, Sun X, Tan Y, Yagi S, Frenkel EP, Hoffman RM :
PEG化は大幅に延長された半減期を与え, 弱められます
霊長類における組換えメチオニナーゼに対する免疫原性。
Cancer Res 64 (18) : 6673-6678, 2004. PMID : 15374983. DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-04-1822
- 44 Tan Y, Zavala J Sr, Han Q, Xu M, Sun X, Tan X, Tan X, Magana R, Geller J, Hoffman RM : 組換えメチオニナーゼ
注入は血清メチオニンの生化学的エンドポイントを減らします
高病期のがん患者への毒性は最小限です。抗がん剤
Res 17 (5B) : 3857-3860, 1997. PMID : 9427792。
- 45 Tan Y, Zavala J Sr, Xu M, Zavala J Jr, Hoffman RM : 血清
のメチオニナーゼによる副作用のないメチオニン枯渇
転移性乳がん患者。 Anticancer Res 16 (6C) : 3937-3942, 1996. PMID : 9042316。
- 46 Sartor O および deBono JS : 転移性前立腺がん。 N Engl J Med 378 (7) : 645-657, 2018. PMID : 29412780. DOI : 10.1056/NEJMra1701695
- 47 Siegel RL, Miller KD および Jemal A : がん統計, 2020年。 CA Cancer J Clin 70 (1) : 7-30, 2020. PMID : 31912902. DOI : 10.3322/caac.21590
- 48 Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, アイゼンバーガーM, ウォンYN, ハーンN, コーリM, クーニーMM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrit D, Hussain M, Garcia JA および DiPaola RS : 転移性の化学ホルモン療法
ホルモン感受性前立腺がん。 N Engl J Med 373 (8) : 737-746, 2015年。 PMID : 26244877. DOI : 10.1056/NEJMoa1503747
- 49 James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de ボノJ, クロスW, ジョーンズRJ, タルマンG, アモスC, マシソンD, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, ゲイルJ, ギブスS, グラハムJD, ヘザリントンJ, ヒューズR, レインR, マッキンナF, マクラーレンDB, オサリバンJM, パリクO, ピーデルC, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK, STAMPEDE 治験責任医師 : ドセタキセル, ソレドロン酸の追加
前立腺の第一選択の長期ホルモン療法への酸, またはその両方
癌 (STAMPEDE) : 適応性のある,
マルチアーム, マルチステージ, プラットフォームのランダム化比較試験。
Lancet 387 (10024) : 1163-1177, 2016年。 PMID : 26719232. DOI : 10.1016/S0140-6736 (15) 01037-5
- 50 Han Q, Tan Y, Hoffman RM : 組換え体の経口投与
メチオニナーゼは患者のPSAの70%低下に関連しています
骨転移性前立腺癌と50%の減少
高病期の卵巣癌患者における循環メチオニン。
Anticancer Res 40 (5) : 2813-2819, 2020. PMID : 32366428. DOI : 10.21873/anticancer.14254
- 51 Sun X, Tan Y, Yang Z, Li S, Hoffman RM : 高速HPLC
超低血漿メチオニンの測定方法
メチオニン枯渇療法に適用可能な濃度。
Anticancer Res 25 (1A) : 59-62, 2005. PMID : 15816519。
- 52 Lu WC, Saha A, Yan W, Garrison K, Lamb C, Pandey R, Irani S, Lodi A, Lu X, Tiziani S, Zhang YJ, Georgiou G, DiGiovanni J, ストーンE : 酵素を介した血清I-Metの枯渇は無効になります
証拠のない複数のメカニズムによる前立腺がんの増殖
全身毒性の。 Proc Natl Acad Sci USA 117 (23) : 13000-13011, 2020. PMID : 32434918. DOI : 10.1073/pnas.1917362117
- 53 Gao X, Sanderson SM, Dai Z, Reid MA, Cooper DE, Lu M, Richie JP Jr, Ciccarella A, Calcagnotto A, Mikhael PG, Mentch SJ, Liu J, Ables G, Kirsch DG, Hsu DS, Nichenametla SN, Locasale JW : 食餌性メチオニンはマウスの治療に影響を与える
癌は人間の代謝をモデル化し, 変化させます。 Nature 572 (7769) : 397-401, 2019. PMID : 31367041. DOI : 10.1038/s41586-019-1437-3
- 54 杉沢N, 山本J, ハンQ, タンY, 田代Y, 西野H, 犬伏S, 濱田K, 川口K, 雲野M, ブーベM
およびホフマンRM : 組換えによるトリプルメチル遮断
メチオニナーゼ, シクロロイシン, およびアザシチジンは,
膵臓癌患者由来の同所性異種移植モデル。
腫瘍50 (1) : 93-98, 2021. PMID : 33370029. DOI : 10.1097/MPA.0000000000001709
- 55 樋口T, ハンQ, 杉沢N, 山本J, 山本N, 林K, 木村H, 美和S, 五十嵐K, ブーベM, シンSR, 土屋HとホフマンRM : メチオニン-メチル化軸の組み合わせ
封鎖 : メチオニン中毒を標的とする新しいアプローチ
癌。 Cancer Genomics Proteomics 18 (2) : 113-120, 2021. PMID : 33608308. DOI : 10.21873/cgp.20246
- 56 Kalev P, Hyer ML, Gross S, Konteatis Z, Chen CC, Fletcher M, Lein M, Aguado-Fraile E, Frank V, Barnett A, Mandley E, Goldford J, Chen Y, Sellers K, Hayes S, Lizotte K, Quang P, Tuncay Y, Clasquin M, Peters R, Weier J, Simone E, Murtie J, Liu W, Nagaraja R, Dang L, Sui Z, Biller SA, Travins J, Marks KMとマージョンK : MAT2A阻害は
PRMT5依存性を減少させることによりMTAPが削除された癌細胞
mRNAスプライシングとDNA損傷の誘発。 がん細胞39 : 209-224, 2021. PMID : 33450196. DOI : 10.1016/j.ccell.2020.12.010

2021年2月22日受領
2021年3月8日改訂
2021年3月11日受理