

ANTICANCER RESEARCH 40 : 2813から2819 (2020)

doi : 10.21873 / anticancer.14254

組換えメチオニナーゼの経口投与が関連している 骨転移のある患者でPSAが70%低下 前立腺癌と循環の50%減少 高病期の卵巣癌患者におけるメチオニン

QINGHONG HAN, YUYING TAN, ROBERT M. 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

癌の一般的かつ基本的な特徴。メチオニン中毒はメチオニン制限 (MR) の対象となる可能性があります。私たちの研究室は癌におけるメチオニン中毒を研究しましたそしてほぼ50年間のMR。本研究では、経口について説明しますサプリメントとしての組換えメチオニナーゼ (*o-rMETase*) 癌患者にMRを誘発する。患者と方法：1つ患者、高病期卵巣癌の67歳の女性 *o-rMETase* を1日2回250単位/用量で服用しました約1ヶ月。2番目の患者、76歳 骨転移性前立腺癌の男性、*o-rMETase* を服用3ヶ月間、1回の投与量あたり250単位で1日2回。結果：最初の患者の循環メチオニンレベル250単位の *o*- を服用してから4時間以内に50%減少しました *rMETase*。2番目の患者のPSAは約低下しました3か月で70%。この間、患者のヘモグロビン増加しました。結論：*o-rMETase* には副作用がなく、潜在的に効果的です。より大きなものを含む将来の研究高病期がん患者のコホートは、サプリメントとしての *o-rMETase* が増加する可能性があるかどうかを判断する前立腺癌の早期発見の改善 生存し、生活の質を向上させます。

メチオニン中毒は一般的かつ基本的な特徴です癌の (1, 2)。選択的にメチオニン制限 (MR) S/G で逮捕癌細胞2細胞周期の α 相と腫瘍を開始すると同等のクローン原性細胞を殺します細胞と癌細胞を細胞周期特異的に感受性にする薬 (3-6)。メチオニン中毒は癌細胞によるものです

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, USA Tel : +1 6198852284,
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、メチオニン制限前立腺癌、PSA、卵巣癌、サプリメント、癌患者。

トランスメチル化の全体的な速度が増加しているメチオニンの乱用につながる正常な細胞と比較して、これにより、S-アデノシルメチオニンの細胞プールが枯渇します (7, 8)。癌細胞によるメチオニンの乱用は、「ホフマン効果」 (9)、おそらくより強い効果癌細胞によるブドウ糖の過剰使用のワールブルク効果 (10)。私たちの中で発見された、ヒトの癌におけるDNA低メチル化実験室 (11-13) は、おそらく上昇した (7) の結果であり、癌細胞で発生するトランスメチル化の変化 (14)。DNA低メチル化は異数性とそれに続く癌につながる (15)。がんの他の基本的な特徴は関連していますメチオニン中毒へ (16)。

L-メチオニンデアミノ-メルカプトメタン-を使用しましたメチオニン制限 (MR) 用のリアーゼ (メチオニナーゼ) (17)。シュードモノスブチダ由来のメチオニナーゼ遺伝子がクローン化され、大腸菌で発現し、組換え体と呼ばれますメチオニナーゼ (*rMETase*) (17)。

前立腺癌は北部でより多くの癌による死亡を引き起こします肺がんを除くアメリカ人男性 (18)。があった

循環前立腺特異抗原 (PSA) の測定洗練された画像技術 (19)。しかしながら、転移性前立腺癌は依然として扱いにくい (19)。アンドロゲン-剥奪療法は1941年からまで一次療法でした2015年、臨床試験でアンドロゲン遮断療法が示されたときドセタキセルと組み合わせた治療は生存率を改善しました (20, 21)。しかし、骨転移性前立腺癌患者の生存まだ低く (18)、改善された治療と可能な候補はメチオニナーゼによるMRです。

組換えメチオニナーゼ (*rMETase*) はヒト癌細胞株 (肺、結腸、腎臓、黒色腫、脳、および前立腺) *invitro*。 *rMETase* は癌に対して平均IC50を持っていました正常な細胞株の10分の1の細胞 (22)。

rMETase は、マウスでテストされたすべての種類の癌を阻止しました患者由来の同所性異種移植片を含むモデル (PDOX) モデル (23-49)。

rMETase (*o-rMETase*) の経口投与は非常に難治性の肉腫、膵臓癌、結腸に効果的

図1. 卵巣癌患者が15日に250単位の*o*-rMETaseを服用してから4時間後の循環メチオニンレベル (μ M) 材料と方法の説明に従って測定。

PDOXモデルにおける癌および黒色腫 (24、25、26、27、31 32、33、39、40、46)。

におけるPEG化*r*-METaseの以前の霊長類の安全性研究 マカクザルはあることを示した静脈の管理を PEG化*r*-METaseは血漿メチオニンを5未満に枯渇させた 唯一の副作用として一過性貧血を伴う μ mol/l。 繰り返しの治療はアナフィラキシーを引き起こしませんでした (50)。

パイロット第I相臨床試験を実施して決定しました *iv* *r*-METaseの毒性、およびメチオニン枯渇の程度 高病期の癌患者において。循環メチオニンは 毒性のないメチオニナーゼによって0.1 μ Mに低下した (51、52)。

本研究では、経口組換えメチオニナーゼ (*o*-*r*-METase) は76歳の男性によってサプリメントとして摂取されました PSAが2000を超える骨転移性前立腺癌 と67歳の女性は高病期の卵巣癌を患っています。

材料および方法

経口*r*-METaseの生産と処方。 *r*-METaseが生成されました 組換え大腸菌の発酵による。カラムを使用して精製 DEAE-セファロースFF、セファクリルS-200HR、 およびActiCleanEtoxにより、純度98%、低エンドトキシンおよび 高収量 (17)。純粋なメチオニナーゼをPBSまたは水に溶解した 5mg/mlで、これはその後の経口投与のための1回の投与を含んでいた 朝食と夕食。

メチオニン測定。血漿中のメチオニンは *o*-フタルアルデヒド (OPA)、およびSupelcosilを使用したHPLCで分離 LC-18-DBカラム (25cm \times 4.6mm)、テトラヒドロフランで溶出/ メタノール/0.1M酢酸ナトリウム、pH 7.0、 $v/v = 5/95/900$ およびメタノール。 検出は蛍光によるものでした (53)。

前立腺特異抗原 (PSA)。PSAはアボットで測定されました 建築家; i2000化学発光イムノアッセイ。

ARCHITECT TotalPSAアッセイは化学発光です 定量のための微粒子イムノアッセイ (CMIA) 総PSAの決定。

結果

高病期の卵巣癌の患者は*o*-*r*-METaseを服用しました 250単位の用量で1日2回。約1回後 投与の月、患者は副作用がありませんでした。 *o*-*r*-METaseの投与から4時間以内に患者の 循環メチオニンは50%減少しました (図1)。 骨転移性前立腺癌の2番目の患者 そして2000以上のPSAは*o*-*r*-METaseを1日2回服用しました これまでのところ、3ヶ月間250単位の用量。この間 PSAレベルが約70%減少した時間 (図 2A、B)。患者のヘモグロビンレベルは7.4から増加しました この間、8.7 g/dlになります (図3)。副作用はありませんでした 観察された。

討論

メチオニン中毒は一般的かつ基本的な特徴です 癌の (1、2)。それ以来、60年以上にわたって研究されてきました 杉村 (54) は、MRダイエットが大幅に減少したことを観察しました ラットで成長する腫瘍の成長。初期と中期に 70年代、細胞培養実験は癌細胞が メチオニンの必要量が高かった (55、56)。そうだった 癌細胞は単純な栄養要求性であると考えました

漢ら：患者の口腔メチオニナーゼ

図2.PSAレベル。A)。前立腺癌患者のPSAレベルは示された時間に測定され、*o-rMETase*は示された時間に開始されました。時間、1回の投与あたり250単位で1日2回；B)。*o-rMETase*の使用開始時と3か月後のPSAレベルの要約棒グラフ。

図3.3か月間*o-rMETase*を服用する前後の前立腺癌患者のヘモグロビンレベル。

ホモシステインからメチオニン合成しません。しかし、私たちは癌細胞が同じくらい多くのメチオニンまたは通常の細胞よりも多い(2、8)。ガンが明らかになった細胞はメチオニン中毒でした。

過剰なトランスメチル化による(7)。

最近、に関する新規性を主張する論文が出てきました私たちが発表したメチオニン中毒(57、58)ずっと前(1-8、59-62)。

最初のメチオニナーゼはKreisによってクロストリジウム(63)。より安定したメチオニナーゼはその後、田中らによって日本で分離された。(64)から後にクローン化して開発したシュードモナスブチダ非常に効果的な抗がん剤になります(17)。多くの研究*rMETase*が癌に有効であることを示しました

細胞*in vitro*で、マウスで成長している細胞株の腫瘍、およびPDOXモデル(23-49)。しかし、開発することは困難でした細菌性タンパク質であるため、薬剤に注射可能な*rMETase*それはサルに強い免疫反応を引き起こしましたPEGylation(50)によって部分的に克服することができます。

2017年に大きなブレイクスルーが発生しました非常に大きいにもかかわらず、*rMETase*(31)を観察しましたタンパク質は、非常に効果的に経口投与することができます(24、25、26、27、32、33、39、40、46)。*o-rMETase*は制限します腸内のメチオニン、それによってレベルを下げる血流中のメチオニン(33)。*o-rMETase*自体は血流に入らないため、より安全な薬剤になります注射可能なメチオニナーゼ。したがって、私たちの戦略は経口サプリメントとしてメチオニナーゼを開発する。

本研究では、経口メチオニナーゼが被験者の循環メチオニンが大幅に減少高病期の卵巣がんを伴う(図1)。したがって、私たちは次に、高度な骨転移でo-rMETaseをテストしましたPSAが非常に高い前立腺がん患者。ザ・患者は何もせずに3ヶ月間o-rMETaseを受けました副作用と彼のPSAは約70%低下しました(図2)。患者の全体的なパフォーマンスが改善されました、ヘモグロビンレベルの上昇(図3)と患者彼が経口摂取している間、ずっと気分が良くなりましたメチオニナーゼ。患者が経口摂取を開始した後メチオニナーゼ、彼はまた経口デキサメタゾン(65)を始めました、そしてそれはPSAレベルを下げるのに役立つかもしれません。募集しますの検査のための高病期がんの追加患者サプリメントとしての経口メチオニナーゼ。

利益相反

著者らは、この研究に関連する利益相反はないと報告しています。

著者の貢献

Qinghong HanとYuying Tanは、以下を含むすべての実験を行いました。メチオニナーゼの生産。ロバートM.ホフマンとチンホンハンはその論文を書き、改訂した。

謝辞

この論文は、ジョン・メイズ、ARムーサ、Mの記憶に捧げられています。D.、Sun Lee、MD教授LijiaxiおよびMasaki Kitajima、MD

参考文献

- Hoffman RM : 組換えメチオニナーゼの開発
メチオニンの一般的な癌特異的代謝欠陥を標的にする
依存 : 40年のオデッセイ。Expert Opin Biol Ther 15 : 21-31、
2015。PMID : 2543928。DOI : 10.1517 / 14712598.2015.963050
- ホフマンRMとエルペ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 : 1523-
1527、1976。PMID : 179090。
- HoffmanRMとJacobsenSJ :
シミアンウイルス40はヒト線維芽細胞を形質転換しました。Proc Natl Acad
Sci USA 77 : 7306-7310、1980。PMID : 6261250。
- 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 : 5676-5679、1993。
PMID : 8242623。
- 矢野S、李S、漢Q、タンY、ブーベ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 : 8729-8736、2014。PMID : 25238266。DOI :
10.18632 / oncotarget.2369
- SternPHおよびHoffmanRM : 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 : 629-639、1986。PMID :
3457200。

- SternPHおよびHoffmanRM : 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。試験管内で
20 : 663-670、1984。PMID : 6500606。DOI : 10.1007 / bf02619617
- 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 : 4248-4251、1982。PMID :
6289297。
- ホフマンRM : メチオニンの乱用に対するホフマン効果ですか
癌におけるブドウ糖の乱用に対するワールブルク効果に類似していますか?
メソッドMol Biol 1866 : 273-278、2019。PMID : 30725423。DOI :
10.1007 / 978-1-4939-8796-2_21。
- ホフマンRM : 1-(メチル-11C)メチオニン-陽電子放出
トモグラフィ(MET-PET)。メソッドMol Biol 1866 : 267-271、
2019。PMID : 30725422。DOI : 10.1007 / 978-1-4939-8796-2_20
- DialaESおよびHoffmanRM : HeLa細胞の低メチル化
DNAとSV40およびSV40における5メチルシトシンの欠如
アデノウイルス(タイプ2) DNA : HPLCによる分析。生化学生物物理学
Res Commun 107 : 19-26、1982。PMID : 6289818。DOI :
10.1016 / 0006-291x (82) 91663-1
- Hoffman RM : わがまなメチル基とカスケード
癌。細胞周期 16 : 825-829、2017年。PMID : 28318368。DOI :
10.1080 / 15384101.2017.1304330
- Hoffman RM : DNAメチル化は
ゲノム? Mol Cytogenet 10 : 11、2017。PMID : 28396696。DOI :
10.1186 / s13039-017-0314-8
- Tisdale M : メチル化およびメチル化に対するメチオニン欠乏の影響
分子の合成。Br J Cancer 42 : 121-128、1980。PMID :
7426323。DOI : 10.1038 / bjc.1980.210
- BloomfieldMおよびDuesbergP : がんの固有の変動性-
特定のAncupoidyは転移を生成します。Mol Cytogenet 9 : 90、
2016。PMID : 28018487。DOI : 10.1186 / s13039-016-0297
- Hoffman RM、Jacobsen SJ、Erbe RW : メチオニンへの復帰
シミアンウイルス40で形質転換されたヒトおよび
悪性ラット線維芽細胞は倍数性の変化と関連しており、
変換のプロパティの変更。Proc Natl Acad Sci USA 76 :
1313-1317、1979。PMID : 220612。DOI : 10.1073 / pnas.76.3.1313
- タンY、シューM、タンX、タンX、ワンX、西川Y、長浜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 : 233-245、1997。PMID : 9056489。DOI :
10.1006 / prep.1996.0700
- Siegel RL、MillerRDおよびJemalA : がん統計、2020年。CA
Cancer J Clin 70 : 7-30、2020。DOI : 10.3322 / caac.21590
- SartorOおよびDeBono JS : 転移性前立腺癌。N Engl J
Med 387 : 645-657、2018。PMID : 29412780。DOI :
10.1056 / NEJMra1701695
- 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、Shevrin D、Hussain M、Garcia
JAおよびDiPaolaRS : 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 : 737-746、
2015。PMID : 26244877。DOI : 10.1007 / s00120-015-3970-5
- 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

漢ら：患者の口腔メチオニナーゼ

- R, マッキンナF, マクラレーン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、ゾ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) : 生存は適応性の結果、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 : 1163-1177, 2016年。PMID : 26719232。DOI : 10.1016/S0140-6736 (15) 01037-5
- 22 Tan Y, Xu M, Hoffman RM : 幅広い選択的有効性組換えメチオニナーゼおよびポリエチレングリコール修飾癌細胞上の組換えメチオニナーゼ *in vitro* で。抗がん剤 Res 30 : 1041-1045, 2010。PMID : 20530407。
- 23 五十嵐K, 川口K, 喜友名論, 三宅K, 村上T, 山本K, 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 *in vitro* 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 : 4807-4812, 2017。PMID : 28870899。DOI : 10.21873/anticancer.11887
- 24 樋口秀樹, 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 : 135-139, 2020。PMID : 31839218。DOI : 10.1016/j.bbrc.2019.12.024
- 25 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を阻止します患者由来の同所性異種移植マウスモデル。Chemother Pharmacol 85 : 285-291, 2019。PMID : 31705268。DOI : 10.1007/s00280-019-03986-0
- 26 大城H, トメY, 喜友名T, ユンSN, ルウイン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 and Hoffman RM : 経口組換えメチオニナーゼが克服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5-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 : 4667-4671, 2019。PMID : 31519565。DOI : 10.21873/anticancer.13648
- 27 樋口T, 大城H, 三宅K, 杉沢N, ハンQ, タンY, パークJ, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, 美和S, 五十嵐K, プーベM, チャウラSP, シンSR, 土屋HとホフマンRM : 経口組換えメチオニナーゼ、組み合わせ経口カフェインと注入されたシスプラチンで、克服するシスプラチン耐性と患者由来の同所性の退行骨肉腫の異種移植モデル。Anticancer Res 39 : 4653-4657, 2019。PMID : 31519563。DOI : 10.21873/anticancer.13646
- 28 川口K, ハンQ, 李S, タンY, 五十嵐K, 村上K, UnnoMおよびHoffmanRM : 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 (PDOX) マウスモデル : レビュー。セルδ : 410-423, 2019。PMID : 31052611。DOI : 10.3390/cells8050410
- 29 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 typhimuriumA1-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ーイング肉腫を退縮させた異種移植モデル。化学療法63 : 278-283, 2018。PMID : 30673664。DOI : 10.1159/000495574
- 30 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ハルボシクリブと組み合わせると、ドキシルピシン耐性が低下します脱分化型脂肪肉腫、Biochem. Biophys Res Commun 506 : 912-917, 2018年。PMID : 30392912。DOI : 10.1016/j.bbrc.2018.10.119
- 31 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ルピシン耐性滑膜肉腫の退縮PDOXマウスモデル。Anticancer Res 38 : 5639-5644, 2018。PMID : 30275182。DOI : 10.21873/anticancer.12899
- 32 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 : 組み合わせ腫瘍を標的とするサルモネラ菌A1-Rおよび経口組換えメチオニナーゼはBRAF-V600E-を退行させます陰性黒色腫。Biochem Biophys Res Commun 503 : 3086-3092, 2018。PMID : 30166061。DOI : 10.1016/j.bbrc.2018.08.097。
- 33 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 : 口頭組換えメチオニナーゼ (o-rMETase) は注射剤よりも優れていますrMETaseと後天性ゲムシタピン耐性を克服します膵臓癌。Cancer Lett 432 : 251-259, 2018。PMID : 29928962。DOI : 10.1016/j.canlet.2018.06.016
- 34 川口K, 三宅K, ハンQ, 李S, タンY, 五十嵐K, ルウインTM, 樋口T, 喜友名T, 三宅M, 大城H, プーベM, UnnoM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) ニュードマウスモデル膵臓癌。細胞周期17 : 2019-2026, 2018。PMID : 29623758。DOI : 10.1080/15384101.2018.1445907
- 35 川口K, 三宅K, ハンQ, 李S, タンY, 五十嵐K, ルウインTM, 樋口T, 喜友名T, 三宅M, 大城H, プーベM, UnnoMおよびHoffmanRM : 腫瘍内L-メチオニンレベル膵臓癌と膵臓癌の両方の腫瘍サイズと高度に相関します黒色腫患者由来の同所性異種移植片 (PDOX) ニュードマウスモデル。Oncotarget 9 : 11119-11125, 2018。PMID : 29541401。DOI : 10.18632/oncotarget.24264
- 36 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 : 組み合わせ組換えメチオニナーゼによる治療はデモソ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 : 85516-85525, 2017. PMID : 29156737. DOI : 10.18632/oncotarget.20231
- 37五十嵐K、川口K、喜友名T、三宅K、三宅M、李S、Han Q、Tan Y、Zhao M、Li Y、Nelson SD、Dry SM、Singh 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 : 腫瘍を標的とするサルモネラ菌A1-Rと組換えメチオニナーゼとシスプラチンは患者における骨肉腫シスプラチン耐性肺転移-派生同所性異種移植片 (PDOX) マウスモデル : おとり、トラップそしてchemotheを殺します。細胞周期17 : 801-809, 2018. PMID : 29481803. DOI : 10.1016/j.bbrc.2018.02.174
- 38五十嵐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ルピシン (DOX) は、患者由来の同所性異種移植ヌ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
- 39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、リーY、シンAS、エッカードMA、ウンノM、エイルバーFC、Hoffman RM : 経口組換えによるメチオニンの標的化メチオニナーゼ (o-rMETase) は患者由来の同所性を阻止しますBRAF-V600E変異黒色腫の異種移植 (PDOX) モデル : 慢性臨床がんの治療と予防への影響。細胞周期17 : 356-361, 2018. PMID : 29187018. DOI : 10.1080/15384101.2017.1405195
- 40 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
- 41五十嵐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 : 3537-3544, 2018. PMID : 29143983. DOI : 10.1002/jcb.26527
- 42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ort.hotopic異種移植片 (PDOX) ヌードマウスモデル。Oncotarget 8 : 35630-35638, 2017. PMID : 28404944. DOI : 10.18632/oncotarget.15823
- 43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Hoffman RM : 腫瘍特異的な細胞周期おとりSalmonella typhimurium A1-Rと腫瘍選択的細胞の組み合わせ-メチオニナーゼによるサイクルトラップは腫瘍固有の化学療法抵抗性を克服しますFUCCIイメージングによって視覚化されたように。細胞周期15 : 1715-1723, 2016. PMID : 27152859. DOI : 10.1080/15384101.2016.1181240
- 44五十嵐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 : 19263-19272, 2018. PMID : 29721200. DOI : 10.18632/oncotarget.24996
- 45川口K、五十嵐K、李S、漢Q、丹Y、三宅K、喜友名論、三宅M、村上T、Chmielowski B、ネルソンSD、Russell TA、Dry SM、Li Y、Unno M、Eilber FC、Hoffman RM : 組換えメチオニナーゼ (rMETase) は効果的ですBRAF-V600E陰性および陽性の治療薬患者由来の同所性異種移植片 (PDOX) における黒色腫マウスモデル。Oncotarget 9 : 915-923, 2018. PMID : 29416666. DOI : 10.18632/oncotarget.23185
- 46 Park JH、Zhao M、Han Q、Sun Y、Higuchi T、Sugisawa N、山本J、シンSR、クラリーB、ブーベム、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 : 306-310, 2019. PMID : 31421825. DOI : 10.1016/j.bbrc.2019.08.051
- 47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 : 2583-2587, 1998. PMID : 31421825. DOI : 10.1016/j.bbrc.2019.08.051
- 48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と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 : 4017-4023, 2001. PMID : 11358820.
- 49 Tan Y、Sun X、Xu M、Tan XZ、Sasson A、Rashidi B、Han Q、Tan XY、Wang X、An Z、Su 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 : 2157-2163, 1999. PMID : 10473100.
- 50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 : 6673-6678, 2004. PMID : 15374983.
- 51 Tan Y、Zavala J、Han Q、Xu M、Sun X、Tan XZ、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 : 3857-3860, 1997. PMID : 9427792.
- 52タンY、ザヴァラS、シューM、ザヴァラJ、ホフマン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 : 3937-3942, 1996. PMID : 9042316.
- 53 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 : 59-62, 2005. PMID : 15816519.
- 54村T、バーンバウムSM、ウィニツツM、グリーンスタインJP : 水溶性の化学物質による定量的栄養研究

- 定義された食事。VIII。それぞれに欠けている食事の強制給餌
1つの必須アミノ酸。Arch Biochem Biophys 81 : 448-455、
1959年。PMID : 13638009。
- 55 ChelloPLとBertinoJR : 5-メチルテトラヒドロ葉酸の依存性
L5178Yマウス白血病細胞による利用、*in vitro*での
ヒドロキシコバラミンとトランスコバラミンIIの存在。Cancer Res
33 : 1898-1904、1973。PMID : 4737200。
- 56 Halpern BC、Clark BR、Hardy BN、Halpern M、Smith RA :
メチオニンのホモシスチンによる置換が生存に及ぼす影響
培養中の悪性および正常な成体哺乳動物細胞。Proc Natl
Acad Sci 71 : 1133-1136、1974。PMID : 4524624。
- 57 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。ネイチャー 572 : 397-
401、2019。PMID : 31367041。DOI : 10.1038 / s41586-019-1437-3
- 58 Wang Z、Yip LY、Lee JHJ、Wu Z、Chew HY、Chong PKW、Teo
CC、Ang HY、Peh KLE、Yuan J、Ma S、Choo LSK、Basri N、
Jiang X、Yu Q、Hillmer AM、Lim WT、Lim TKH、Takano A、Tan
EH、Tan DSW、Ho YS、Lim B、Tam WL : メチオニンは
腫瘍開始細胞の代謝依存性。ナットメツド 25 :
825-837、2019。PMID : 31061538。DOI : 10.1038 / s41591-019-
0423-5
- 59 星谷Y、郭H、久保田T、稲田T、浅沼F、山田Y、
コ・J、キタジマ・M、ホフマンRM : ヒトの腫瘍は
インビボでのメチオニン依存性。Anticancer Res 15 : 717-718、
1995。PMID : 29572800。DOI : 10.1007 / 978-1-4939-7745-1_1
- 60 星谷Y、久保田T、松崎SW、北島M、ホフマン
RM : メチオニン飢餓はシスプラチンの有効性を調節します
ヌードマウスのヒト乳がんについて。Anticancer Res 16 : 3515-
3517、1996。PMID : 9042214。
- 61 星谷T、久保田T、稲田T、北島M、ホフマンRM :
メチオニン枯渇は、5-フルオロウラシルの有効性を調節します
ヌードマウスのヒト胃がん。Anticancer Res 17 : 4371-
4376、1997。PMID : 9494535。
- 62 Jacobsen SJ、Hoffman RM、Erbe RW : 規制
正常な二倍体およびサルにおけるメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ
ウイルス40で形質転換されたヒト線維芽細胞。J Natl Cancer Inst
65 (6) : 1237-1244、1980。PMID : 6253712。
- 63 KreisKおよびHessionC : L-の単離および精製
メチオニン-アルファ-デアミノ-ガンマ-メルカプトメタンリナーゼ (L-
クロストリジウム・スポロゲネス由来のメチオニナーゼ)。Cancer Res 33 :
1862-1865、1973。PMID : 4720797。
- 64 田中秀樹、江崎直樹、山本徹、ソーダK : 浄化と
卵円窩からのメチオニナーゼの特性。フェブスレター若手
66 : 307-311、1976。PMID : 955094。
- 65 小宮晃、新保M、鈴木H、今本T、加藤T、深澤
S、神谷N、名谷Y、森I、市川T : 経口低用量
アンドロゲン非依存性前立腺癌に対するデキサメタゾン
患者。Oncol Lett 1 : 73-79、2010。PMID : 22966259。

2020年2月29日受領
2020年3月17日改訂
2020年3月23日受理