

「第17回日本臨床環境医学会学術集会特別講演」

(臨床環境18:1~10, 2009)

## 悪性胸膜中皮腫の制御に向けたトランスレーショナルリサーチ

曾根三郎<sup>1,2)</sup> 埴淵昌毅<sup>1)</sup> 西岡安彦<sup>1)</sup>  
兼松貴則<sup>1)</sup> 荻野広和<sup>1)</sup> 柿内聡司<sup>2)</sup>  
多田浩也<sup>2)</sup> 富本英樹<sup>2)</sup>

1) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野

2) 腫瘍内科学分野

### I. はじめに

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma: MPM) は胸膜の中皮細胞から発生し、時に周辺臓器への浸潤、遠隔転移形成をする腫瘍として知られている。MPMの発症に関わる原因として最も有名なのが環境因子としてのアスベスト(石綿)であり、約80%のMPM症例はアスベスト曝露歴を有する<sup>1)</sup>。MPMの発症には長い期間を要し、臨床的にMPMとして発見されるまでには30年から40年を要するとされている。現状ではMPM病態の詳細は不明であり、有効な治療法は確立されておらず、MPM発症後の平均生存期間は約1年と極めて予後不良である。人口動態統計によると、本邦の中皮腫による死亡数は平成7年には500人であったが、年々増加し、平成16年には953人に至っている。今後さらに罹患率・死亡率ともに増加することが予想されており、基礎研究から臨床への橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)の展開が求められている。本稿ではMPMの臨床について概説し、我々の研究結果を含めたMPMのトランスレーショナルリサーチの現状を紹介したい。

### II. アスベスト曝露による悪性中皮腫の発生

アスベストを吸入することによって生じるアスベスト関連疾患には、アスベスト肺、肺癌、MPMおよび胸膜疾患(アスベスト胸膜炎、びまん性胸膜肥厚など)がある。このうち、MPMはアスベスト肺とともにアスベスト曝露の特異性が高い疾患である。

アスベスト肺、肺癌、MPM、胸膜プラークとアスベスト粉塵曝露量、アスベスト曝露開始から発症までの潜伏期間と関係について図1に示す<sup>2)</sup>。MPMは他の疾患に比べて潜伏期間は20-50年と長く、本邦での労災認定事例の検討では平均約40年である。

悪性中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜中皮細胞由来の悪性腫瘍であり、主に胸膜、腹膜、心膜、きわめてまれに腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜より発生する。その中でも胸膜原発のものが全体の約60-80%と最も多く、胸腔内腫瘍および悪性胸水により呼吸不全を引き起こす事が知られている。

《キーワード》 悪性胸膜中皮腫、同所移植モデル、分子標的治療、血管新生

《Key words》 malignant pleural mesothelioma, orthotopic model, molecular targeted therapy, angiogenesis

別刷請求宛先: 曾根三郎

〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科学分野

Reprint Requests to Saburo Sone, Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503 Japan

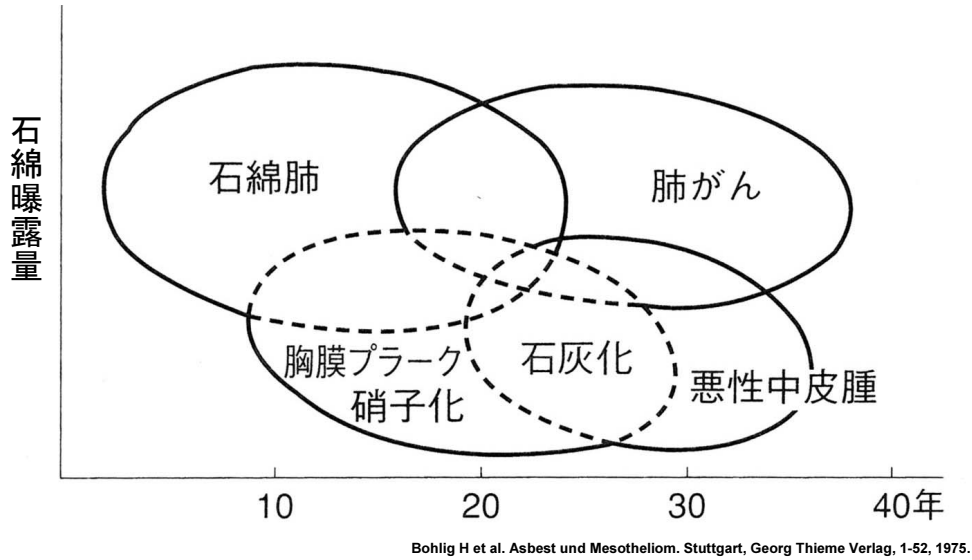


図1 石綿関連疾患における石綿粉塵曝露量と潜伏期の関係

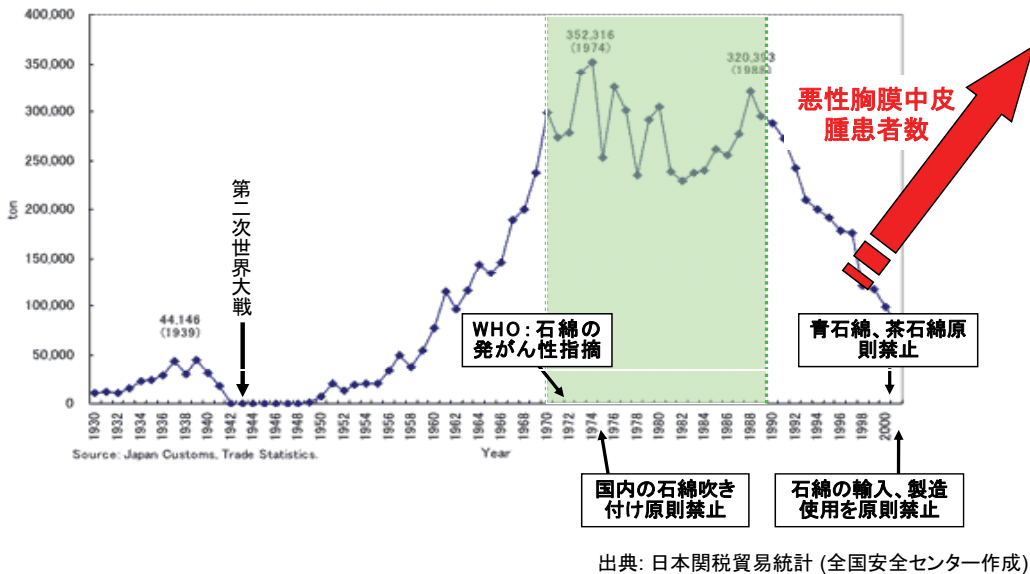


図2 日本のアスベスト輸入量と悪性胸膜中皮腫患者数の推移

### Ⅲ. MPM の疫学

かつてMPMは比較的稀な疾患であったが、Wagnerがアスベストとの関連を初めて報告<sup>3)</sup>してから半世紀を経た現在、世界的に急増傾向が認められている。この原因が20世紀に大量消費されたアスベストにあることは、多くの疫学的研究から疑う余地はない。

本邦においては1970-90年頃にかけて大量のア

スベストが輸入・使用された。MPMの潜伏期間はアスベスト曝露から約30-40年であることから、今後数十年間にわたり患者数が急増すると予想されている(図2)。厚生労働省人口動態統計による1995-2003年までの9年間の統計では、MPMによる死亡数は男性では9年間で計3,001人、1年あたりの死亡率に換算すると0.54人(対10万人)となり、男性の肺癌死亡率の約100分の1である

(表1)<sup>4)</sup>。主要国の死亡率と比較すると本邦の死亡率は比較的低い。男性の場合、英国が10万人あたり年間3.8人と最も高く、本邦の約6倍である。オランダ、オーストラリアの順に続き、カナダ、米国はそれらよりも低い。女性も英国が日本の約3.8倍の0.6人と最も高い<sup>5)</sup>。過去のアスベスト消費量の推移と潜伏期間の関係から、米国などのMPM死亡数は減少傾向にあると指摘されている<sup>5)</sup>。一方、本邦ではMPM発生の増加が懸念されていることから、将来的に現在の順位が入れ替わり本邦の死亡率が上位を占めることも十分に予想される。

表1 悪性中皮腫の部位別死亡数(1995-2003)

部位	男	女	計(%)
胸膜中皮腫	3,001	827	3,828 (51.9%)
腹膜中皮腫	321	203	524 (7.1%)
心膜中皮腫	30	15	45 (0.6%)
その他の部位	99	38	117 (2.3%)
部位不明	1,055	462	1,517 (20.5%)

厚生労働省人口動態統計

#### IV. MPMの症状、画像所見

MPMの初発症状として最も多いのは胸痛と呼吸困難であり、他に咳、発熱あるいは体重減少や全身倦怠感を主訴とすることもある。呼吸困難は通常労作時呼吸困難である場合が多いが、次第に安静時にも呼吸困難を自覚ようになる。胸痛は持続性であることが多く、疼痛コントロールが困難な症例も少なくない。持続性の胸痛を主訴とする場合には腫瘍の胸壁浸潤など病巣が進展していることが多く、予後不良の兆候となる。

MPMは壁側胸膜に初発し、胸膜沿いに進展する。進行したMPMの画像所見は胸膜の不整な肥厚、多発性胸膜腫瘤、胸水貯留、胸水に伴う患側肺の虚脱などを呈することが多い(図3)。

#### V. 中皮腫の診断、病理組織学的分類

MPMの確定診断目的にて胸水の穿刺細胞診や経皮的胸膜生検による組織診などが行われてきたが、その確定診断に苦慮する症例が多いことが問題であった。近年、胸腔鏡を用いた直視下胸膜生検の有用性がほぼ確立されており、確定診断される症例も増加している。中皮腫は病理組織学的に

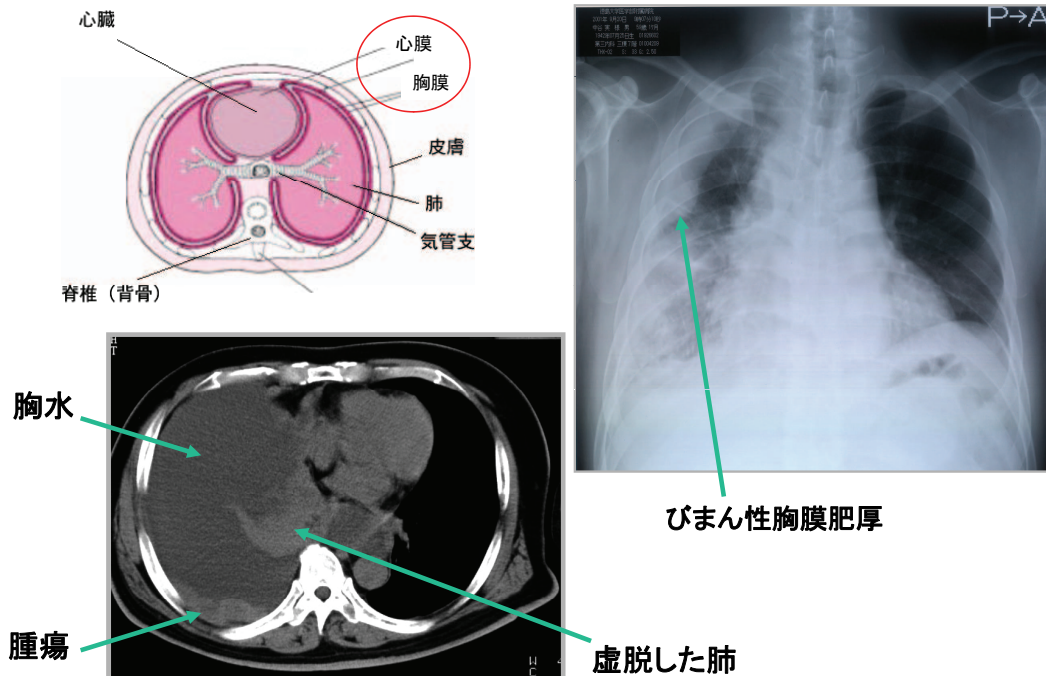


図3 悪性胸膜中皮腫の画像所見

上皮型、肉腫型、両者の混在する二相型、および豊富な硝子化膠原線維を有する結合組織型に分類される。最も頻度の多い上皮型は、肺腺癌や他臓器原発癌の胸膜あるいは腹膜播種との鑑別が困難な場合がある。複数の抗体や染色法を併用した免疫組織化学的検討が診断に有用とされ、中皮腫において発現率の高い「陽性マーカー」としては、Calretinin、Mesothelin、Thrombomodulin、HBME-1、WT-1、低分子量の Cytokeratin (CK5/6)、Vimentin などがあり、その発現頻度や様式の相違が腺癌との鑑別に用いられる。一方、「陰性マーカー」としては、CEA、SP-A、MOC-31、CD15、Ber-EP4、TTF-1などが挙げられる(表2)<sup>6)</sup>。

**表2 悪性胸膜中皮腫(上皮型)と肺腺癌の免疫組織学的鑑別**

マーカー	上皮型 中皮腫	肺腺癌
Cytokeratin5/6	100%	2%
Calretinin	100%	8%
Mesothelin	100%	38%
MOC-31	8%	100%
BG-8	7%	96%
CEA	0%	88%

## VI. MPM の治療

MPM は、現在最も汎用されている International Mesothelioma Interest Group (IMIG) が提唱した病期分類<sup>7)</sup>に基づき治療方針が決定される。I 期(もしくはII期)の上皮型という極めて限られた症例に根治的切除として胸膜肺全摘術を考慮されるが、基本的にはすべての病期において全身化学療法が選択される。胸膜肺全摘術に関しては、周術期の管理向上により、術後合併症および手術関連死亡が減少してきたとはいえ、手術侵襲が大きい術式であり、限られた施設により施行されることが望ましい。

放射線療法については、完全切除後の放射線照射により、局所再発を抑制できるとの報告もある<sup>8)</sup>。根治的放射線照射を行う場合、60Gy 以上の線量が必要とされるが、照射野が広くなるため、

肺(耐用線量:23-28Gy)、心臓(43-50Gy)、肝臓(35-40Gy)、椎体(50-60Gy)への影響を考慮せねばならず、いまだ標準的治療とはいえない。腫瘍への照射を最大限にし、しかも周囲の正常組織への影響を極力減らす目的で、Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3DCRT) や Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) などの照射が試みられている<sup>9)</sup>。

MPM に対して現在までに臨床で使用可能なほとんどの抗癌剤単剤による小規模な臨床試験が行われてきた。Doxorubicin に代表される anthracycline 系が早期から研究された薬剤であるが<sup>10)</sup>、単剤治療で期待できる薬剤は少なく、奏効率は5-20%程度であり、生存期間の延長効果を有する薬剤は報告されていない(表3)。MPM の腫瘍としての特殊性から、腫瘍の計測や効果判定が難しい点、また疾患が稀であり臨床試験がいずれも小規模である点など薬剤の有効性の判断は難しく、報告されている治療成績の解釈には慎重さが必要である。

最近、新規葉酸代謝拮抗剤 Pemetrexed の MPM に対する良好な抗腫瘍活性が示され、全身化学療法の Key Drug として用いられるようになった。Pemetrexed の単剤第II相試験では、奏効率14.5%、生存期間中央値10.7ヶ月の成績が得られ、また Cisplatin+Pemetrexed あるいは Carboplatin+Pemetrexed の併用第I相試験で

**表3 悪性胸膜中皮腫に対する抗癌剤単剤の治療効果**

抗癌剤	症例数	奏効率(%)
ドキシソルビシン	51	14
シスプラチン	222	17
カルボプラチン	31	16
メソトレキシレート	60	37
ジェムシタピン	27	7
ペメトレキシド	64	14
ビノレルビン	29	24
パクリタキセル	25	0
ドセタキセル	30	10

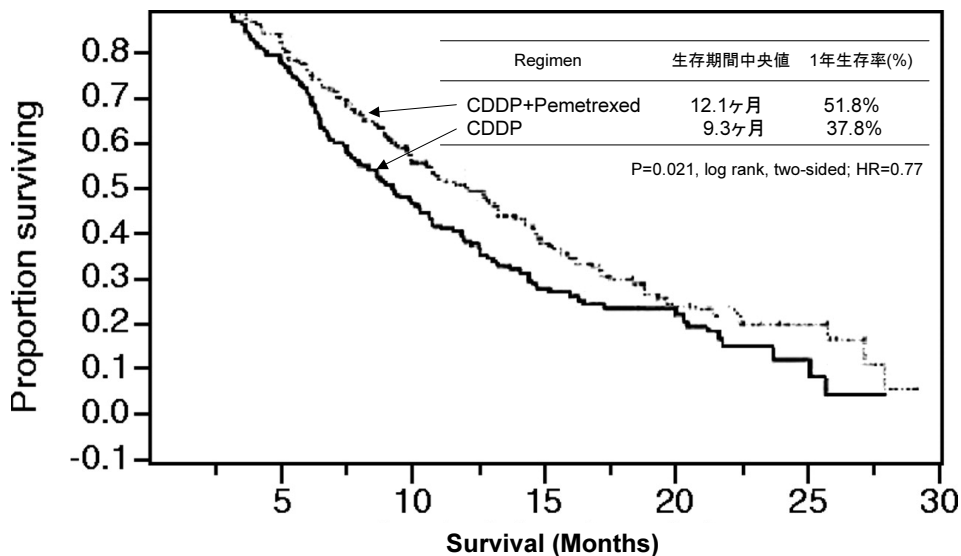
も高い奏効率が示されたことから、Cisplatin + Pemetrexed 併用の有用性を検討する第Ⅲ相臨床試験の結果が Vogelzang らにより報告された<sup>11)</sup>。Cisplatin (75mg/m<sup>2</sup>) + Pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup>) 併用群 (226例) を Cisplatin (75mg/m<sup>2</sup>) 単剤 (222例) と比較したこの無作為化大規模比較試験では、Cisplatin + Pemetrexed 併用群と Cisplatin 単剤群の奏効率は41.3%と16.7%、主要評価項目の生存期間中央値は12.1ヶ月と9.3ヶ月であり、Cisplatin + Pemetrexed 併用群において有意な生存期間の延長が認められた (図4)。また有害事象では、好中球減少・血小板減少・貧血・悪心・嘔吐・疲労感・下痢・皮疹・痛み等が認められたが、葉酸とビタミン B12の投与で軽減することが可能であった。この結果をもって、米国 FDA は Pemetrexed を CDDP との併用で MPM の治療薬として認可し、本邦においても2007年1月より Pemetrexed は CDDP との併用で MPM の治療薬として承認された。同様に、新規葉酸代謝拮抗剤である Raltitrexed を用いた Cisplatin + Raltitrexed と Cisplatin の比較試験でも、Cisplatin + Raltitrexed 群と Cisplatin 単剤群の奏効率はそれぞれ23.6%と13.6%、生存期間中央値は11.4ヶ月と8.8ヶ月、無増悪生存期間

は5.3ヶ月と4.0ヶ月と Cisplatin + Raltitrexed 併用療法の有用性が示されている<sup>12)</sup>。

これらの第Ⅲ相試験の結果は Cisplatin 単剤に対する Cisplatin と新規葉酸代謝拮抗剤併用の優越性を証明したもので、他の併用療法と比較した有用性を示したものではないが、今後の MPM に対する全身化学療法としては、プラチナ製剤と新規葉酸代謝拮抗剤との併用療法が中心に展開されるものと考えられる。

## VII. MPM に対する分子標的治療

近年、分子標的治療薬の開発・研究が進むなかで、MPM に対しても分子標的治療薬を用いた治療の試みがなされている。MPM 患者では他の固形腫瘍より血清 VEGF レベルが高く、VEGF の発現は微小血管密度や Flt-1発現と関連しており、MPM の予後とも関連している。そこで、VEGF に対するモノクローナル抗体である Bevacizumab や、VEGF 受容体のチロシンキナーゼ阻害剤である SU5416、また血管新生阻害剤である Thalidomide を用いた臨床試験が行われている<sup>13)</sup>。多剤耐性を示す MPM での stem cell factor/c-kit 系の関与が示されたことから Imatinib の投与も行われたが、効果は得られて



Vogelzang et al. J Clin Oncol 2003;21:2636-2644

図4 悪性胸膜中皮腫に対する CDDP+Pemetrexed の生存期間延長効果

いない<sup>14)</sup>。一方、EGFR 高発現の MPM 43例に対して Gefitinib の投与が行われ、奏効率4.7%、病勢コントロール率53.5%、1年生存率32%の成績が得られている<sup>15)</sup>。また、Erlotinib の効果は33例の評価で奏効率0%、病勢コントロール率42.4%であり、生存期間中央値10ヶ月、1年生存率43%の成績が報告されている<sup>16)</sup>。これらの成績は historical control と比較して MPM の予後を改善する結果ではなかったことから、現状では EGFR 阻害剤の MPM に対する単剤での有効性は期待できないものと考えられる。

### VIII. MPM 発症・進展に関与する分子機構

増殖因子は細胞の増殖および浸潤において重要な働きを担っていると考えられ、細胞にとっての好ましい環境作りのためには必要不可欠である。MPM の発症や進展に関与する細胞増殖因子としては TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、PDGF、HGF、IGF-I、VEGF、IL-6、IL-8などが挙げられる<sup>17)</sup>。

TGF- $\alpha$  のリガンドである EGFR は、アスベスト繊維の物理的刺激によっても活性化され、MAPK などの細胞内シグナル伝達系を介して転写因子 (AP-1など) を活性化し、細胞増殖などに関与する<sup>18)</sup>。HGF およびその受容体である c-Met に関しては、MPM において HGF 産生の増加や c-Met の発現の増加がみられ、細胞の増

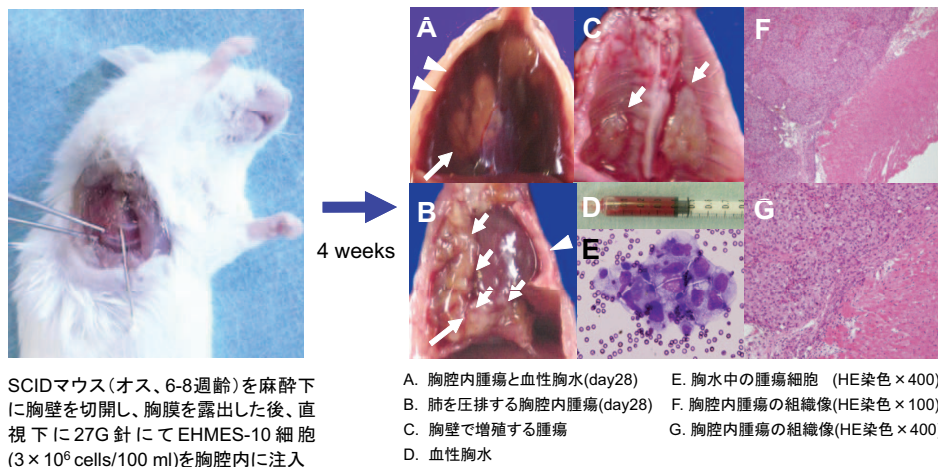
殖、遊走、血管新生、腫瘍の浸潤・転移に関連すると考えられる<sup>19)</sup>。小分子化合物や siRNA などによる c-Met 活性の阻害は、MPM 細胞の細胞増殖を抑制し、特に c-Met 遺伝子に突然変異を有する細胞株での細胞増殖抑制効果は著しい<sup>19)</sup>。その他、PI3-K/AKT 経路の活性化も MPM で報告されている<sup>20)</sup>。

### IX. MPM に対する新たな治療戦略の基礎的検討

#### 1. 同所移植 MPM モデルの確立

MPM は早期診断が困難な上に化学療法や放射線療法に対する感受性が極めて低く、その予後は著しく不良であり、有効な治療法の開発が急務である。そのためには MPM の増殖・進展機構の解明のための基礎的研究が必須であるが、そのような報告は皆無に等しい。その要因として、MPM の臨床病態・進展様式を反映した動物モデルの欠如が挙げられる。

我々はヒト MPM 細胞株を SCID マウスに胸腔内接種することで胸腔内腫瘍および大量の血性胸水を形成する、MPM の臨床的増殖・進展様式を反映した同所移植モデルを確立した (図5)<sup>21)</sup>。このモデルを用いることにより、MPM の増殖・進展機構の解明と MPM に対する新規治療法開発のための探索的研究を推進することが可能となっ



Nakataki et al., Cancer Sci, 2006;97:183-191

図5 ヒト悪性胸膜中皮腫同所移植モデル

た。MPM の分子病態に基づいた治療法の開発は、個別化医療の展開においても極めて重要と考えられる。

## 2. MPM に対する Vandetanib (ZD6474) の治療効果

MPM 細胞の生存および増殖に必須の分子を同定するために、各種チロシンキナーゼ阻害剤 (EGF 受容体阻害剤、PDGF 受容体阻害剤、VEGF 受容体阻害剤、Src 阻害剤) のヒト MPM 細胞株である EHMES-10 に対する抗腫瘍効果を検討し、VEGFR-2、EGFR、RET を阻害する Multiple Kinase 阻害剤である Vandetanib (ZD6474) が極めて低濃度で劇的な殺細胞効果を示すことをみいだした。しかし、EHMES-10 細胞は機能的 VEGF 受容体蛋白を発現しておらず、また抗 VEGF 抗体や抗 VEGF 受容体抗体が全く抗腫瘍効果を示さなかったことから、Vandetanib は VEGF 受容体経路とは全く別のシグナル伝達経路を阻害して殺細胞効果を示すことが示唆された。Direct Sequence 法による検討で、EHMES-10 細胞が RET/PTC3 遺伝子変異を有することが判明し、Vandetanib が RET 依存性のシグナル伝達経路を抑制することにより殺細胞効果を示すことが明らかとなった<sup>22)</sup>。

我々は上記の MPM 同所移植モデルを用いて、ヒト MPM 細胞株である EHMES-10 に対する Vandetanib の治療効果を検討した。Vandetanib は VEGFR-2、EGFR、RET を阻害する新規 multiple kinase 阻害剤である。Vandetanib は *in vivo* における血管新生を阻害することにより EHMES-10 による胸腔内腫瘍形成および血性胸水産生を有意に抑制した。また Vandetanib 投与群ではコントロール群と比較して有意な生存期間の延長効果が示された(図6)<sup>22)</sup>。以上のことから、Vandetanib はヒト MPM に対して有効な治療戦略となる可能性が示唆された。

## 3. MPM に対する Bevacizumab と Pemetrexed の併用効果

また我々は VEGF 高産生ヒト MPM 細胞株である EHMES-10 を用いた MPM 同所移植モデルにおいて Bevacizumab と Pemetrexed の併用効果について検討した。Bevacizumab は単独でも EHMES-10 による胸腔内腫瘍形成および血性胸水産生を有意に抑制したが、Pemetrexed との併用群ではさらに腫瘍形成や血性胸水産生が抑制された。また併用群ではそれぞれの単独治療群と比較して有意な生存期間の延長効果が示された(図7)<sup>23)</sup>。これらの結果から Bevacizumab と

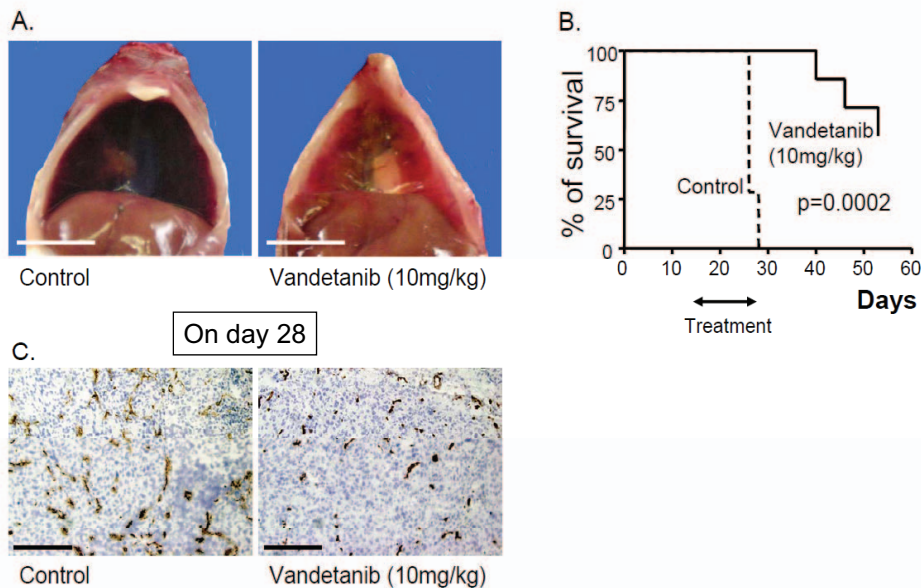
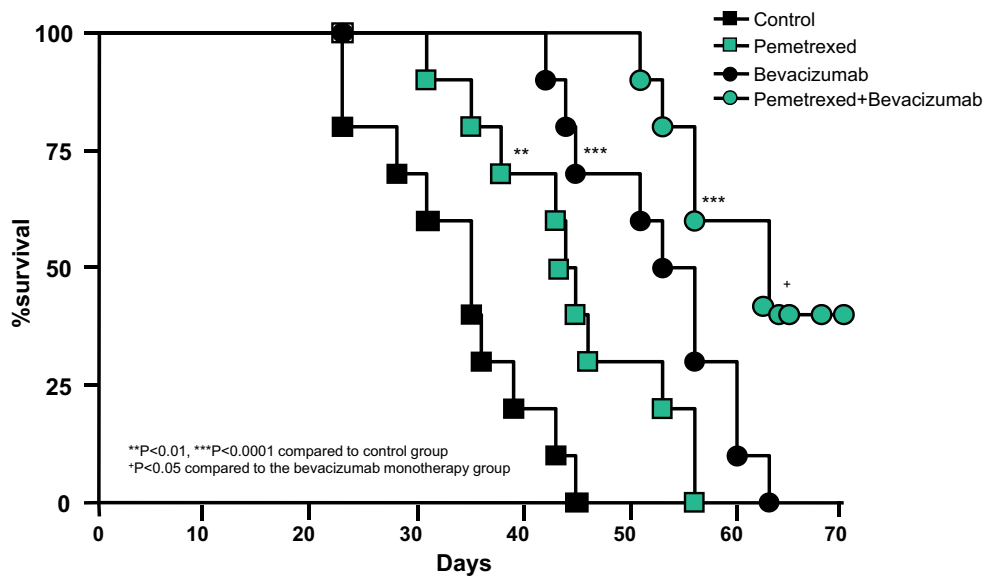


図6 ヒト MPM 細胞株 EHMES-10 に対する Vandetanib の治療効果



Li et al. Clin Cancer Res 2007;13:5918-5925

図7 ヒト MPM 細胞株 EHMES-10に対する Bevacizumab と Pemetrexed の併用効果

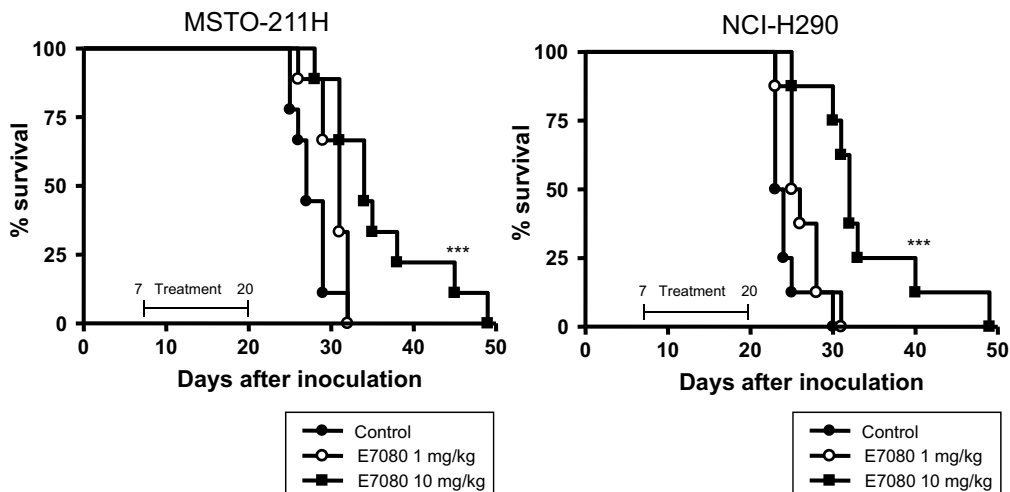


図8 ヒト MPM 細胞株 MSTO-211H、NCI-H290に対する E7080の治療効果

Pemetrexed の併用療法が VEGF を高産生するヒト MPM に対して有効な治療戦略となる可能性が示唆された。

#### 4. MPM に対する E7080 の治療効果

上記の検討では、VEGF 低産生ヒト MPM 細胞株である MSTO-211H に対する Bevacizumab の治療効果は認められず、VEGF 低産生ヒト MPM に対する治療戦略の欠如という課題が浮き

彫りとなった。我々はこの課題を克服する目的で VEGFR-2、bFGFR、PDGFR、RET など多くの受容体型チロシンキナーゼを阻害する新規低分子化合物である E7080 のヒト MPM に対する治療効果を検討した。E7080 は *in vivo* における血管新生を抑制し、VEGF 低産生ヒト MPM 細胞株である MSTO-211H、NCI-H290 の腫瘍形成や血性胸水産生を有意に抑制した。また E7080 治療



群では有意な生存期間の延長効果も示された(図8)。以上のことから、E7080はVEGF低産生ヒトMPMに対しても有効な治療戦略となり得ることが強く示唆された。

## X. おわりに

MPM発症機序の解明や治療法の開発を目指して、現在多くの知見が集積されつつある。これらの知見のなかで、MPMの発症、増殖あるいは腫瘍維持に関与する増殖因子またはシグナル伝達系を同定することが、新たな治療戦略に直結すると考えられる。またMPMの浸潤・転移は連続する複数のステップを全てクリアした細胞のみが成し遂げられる現象であり、個々のステップだけに絞った*in vitro*解析のみではその全貌を把握することは不可能であることから、MPMの臨床的増殖・進展様式を反映した動物モデルにおける解析が必要不可欠である<sup>24)</sup>。また、MPMの持つ組織学的、細胞学的な多様性を反映するMPMモデルの作製はさらに必要である。MPMの浸潤・転移は臓器の微小環境を形成する宿主細胞との相互作用により規定されており、癌細胞側因子だけでなく宿主細胞側因子も治療の標的分子となりうることから、今後それらの分子機構を解明する研究の展開により、さらに有効な新規治療薬の創薬・開発に繋がっていくものと期待される。

## 文献

- 1) 岸本卓巳：胸膜中皮腫の年次動向と展望。MOOK 肺癌の臨床2007-2008。篠原出版社 247-254、2007
- 2) Bohlig H, et al: Asbest und Mesotheliom. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1-52, 1975
- 3) Wagner J C, et al: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med 17: 260-271, 1960
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：人口動態統計(上・中・下)。東京。厚生統計協会、各年版
- 5) 車谷典男、他：特集 胸膜中皮腫の診断と治療。わが国の胸膜中皮腫の記述疫学。THE LUNG perspectives 14: 267-271, 2006
- 6) 井内康輝、他：胸膜中皮腫の病理学的鑑別診断と免疫組織化学的染色の有用性。胸膜中皮腫診療ハンドブック。中外医学社 100-110, 2007
- 7) Rusch V W: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. Chest 108: 1122-1128, 1995
- 8) Rusch V W, et al: A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 122: 788-795, 2001
- 9) Ahamad A, et al: Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 768-775, 2003
- 10) Lerner H J, et al: Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. Cancer 52: 1981-1985, 1983
- 11) Vogelzang N J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 21: 2636-44, 2003
- 12) van Meerbeeck J P, et al: Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol 23: 6881-6889, 2005
- 13) Baas P, et al: Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung

- Cancer 48: 291-296, 2005
- 14) Mathy A, et al: Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lung Cancer* 50: 83-86, 2005
  - 15) Govindan R, et al: Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res* 11: 2300-2304, 2005
  - 16) Garland L L, et al: Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25: 2406-2413, 2007
  - 17) Jaurand M C, et al: Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 10: 2-8, 2005
  - 18) Heintz N H, et al: Persistent induction of c-fos and c-jun expression by asbestos. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3299-3303, 1993
  - 19) Jagadeeswaran R, et al: Functional analysis of c-Met/hepatocyte growth factor pathway in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 66: 352-361, 2006
  - 20) Altomare D A, et al: Human and mouse mesotheliomas exhibit elevated AKT/PKB activity, which can be targeted pharmacologically to inhibit tumor cell growth. *Oncogene* 24: 6080-6089, 2005
  - 21) Nakataki E, et al: Novel orthotopic implantation model of human malignant pleural mesothelioma (EHMES-10 cells) highly expressing vascular endothelial growth factor and its receptor. *Cancer Sci* 97: 183-191, 2006
  - 22) Ogino H, et al: Novel dual targeting strategy with vandetanib induces tumor cell apoptosis and inhibits angiogenesis in malignant pleural mesothelioma cells expressing RET oncogenic rearrangement. *Cancer Lett* 28: 55-66, 2008
  - 23) Li Q et al: The therapeutic efficacy of anti vascular endothelial growth factor antibody, bevacizumab, and pemetrexed against orthotopically implanted human pleural mesothelioma cells in severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res* 13: 5918-5925, 2007
  - 24) Talmadge JE, et al: Murine models to evaluate novel and conventional therapeutic strategies for cancer. *Am J Pathol* 170: 793-804, 2007