

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：83802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06893

研究課題名 (和文) 肺癌治療におけるEGFR-TKI耐性克服にむけた代謝経路を標的とする治療法の開発

研究課題名 (英文) Development of metabolic-targeting therapy for overcoming resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer cells

研究代表者

芹澤 昌邦 (Serizawa, Masakuni)

静岡県立静岡がんセンター (研究所) ・その他部局等・主任研究員

研究者番号：00569915

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 4,000,000 円

研究成果の概要 (和文) : 本研究は、非小細胞肺癌治療におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 耐性の克服を目指し、代謝経路を標的とした新規治療法の開発を目的としている。特に、第3世代のEGFR-TKIであるオシメルチニブ耐性の克服を主目的とした。EGFR活性化変異を有する肺腺癌細胞株HCC827細胞株を親株として、オシメルチニブ耐性細胞株 (EOSR) を作成し本研究に用いた。メタボローム解析の結果、EOSR細胞株では、解糖系の顕著な活性化が観察された。そこで、解糖系阻害剤である2-デオキシ-D-グルコースとオシメルチニブの併用を検討した結果、EOSR細胞株のオシメルチニブ感受性の回復が認められた。

研究成果の概要 (英文) : This study aimed to identify the metabolic profile relevant to EGFR-TKI-resistance and develop targeted therapies for the altered metabolic signature. Especially, we focused on the development of metabolic-targeting therapy for overcoming resistance to the third-generation EGFR-TKI, osimertinib.

We established osimertinib-resistant cell line (EOSR) by using HCC827 lung adenocarcinoma cell line harboring the EGFR-activating mutation. As a result of metabolic profiling with capillary electrophoresis time of-flight mass spectrometry, EOSR cell line showed higher concentration of fructose 1,6-diphosphate and lactic acid compared to HCC827 cells, suggesting metabolic signatures indicative of enhanced glycolysis. Significant gains in the expression of only one gene of the hexokinase family was also detected in EOSR cells. A combination of a competitive glycolytic inhibitor, 2-deoxy-D-glucose, and osimertinib restored osimertinib sensitivity in the EOSR cells showing glycolysis dependence.

研究分野：Molecular oncology

キーワード：がん代謝標的療法 肺腺癌 EGFR-TKI 耐性 オシメルチニブ メタボローム解析

1. 研究開始当初の背景

肺癌は、本邦を含め世界各国における、がん関連死の主な原因であり、継続的な薬剤として治療法の開発による治療成績の向上が必要不可欠である。肺癌の約5割を占める肺腺癌においては、ドライバー遺伝子異常が数多く発見され、それらを標的とする分子標的治療薬の開発が進められている⁽¹⁾。肺腺癌の治療に用いられる代表的な分子標的治療薬であるEGFR (epidermal growth factor receptor) チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は、EGFR 活性化変異を有する症例に対し、70～80%という極めて高い奏効率を示す薬剤である⁽²⁾。しかしながら、第1世代EGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ) を用いた治療では、治療開始1年程度の後には、奏効症例の多くが耐性を獲得し増悪を呈する⁽³⁾。第1世代EGFR-TKI 治療に対する耐性機序としては、EGFR T790M 変異やMET 遺伝子の増幅など二次的な遺伝子異常の出現が報告されている⁽⁴⁾。特に、EGFR T790M 変異は、第1世代EGFR-TKI 治療に対し抵抗性を示す症例の約5割において認められる主要な耐性機序である⁽⁴⁾。近年開発された、第3世代EGFR-TKI であるオシメルチニブは、EGFR T790M 変異に起因する第1、第2世代のEGFR-TKI 治療へ抵抗性を示す症例に対し、良好な治療効果 (奏効率61%、PFS 中央値9.6ヵ月) を示す⁽⁵⁾。また、EGFR 活性化変異を有する未治療の肺腺癌症例に対しても、第1、第2世代のEGFR-TKI よりも高い有効性 (奏効率77%、PFS 中央値18.9ヶ月) が示されている薬剤である⁽⁶⁾。しかしながらすでに、オシメルチニブ抵抗性を示す症例が報告されており、その耐性機序としてEGFR C797S 変異や⁽⁷⁾、MET 遺伝子増幅⁽⁸⁾ など二次的な遺伝子異常の関与が報告されている。しかしながら、全てのオシメルチニブ耐性症例について、その原因となる耐性機序を明らかにできているわけではない。

EGFR-TKI 耐性克服に向けた治療法の開発において、二次的な遺伝子異常を標的とする薬剤だけでなく、複数の因子が関与する生物学的特性の変化を標的とした耐性克服に向けた治療法の開発が可能であることが示唆されている。第1世代EGFR-TKI 治療に対する耐性機序として、「上皮間葉移行⁽⁴⁾」および、「肺腺癌から小細胞肺癌への転化⁽⁴⁾」などの生物学的特性の変化による耐性化が報告されている。また、申請者は先行研究において、第1世代EGFR-TKI であるエルロチニブに対する耐性化に伴い、エネルギー産生の中心的な代謝経路が、解糖系からグルタミン代謝へ移行することを、肺腺癌の細胞株を用いた検討において明らかにした⁽⁹⁾。このことは、EGFR-TKI 耐性の克服にむけた治療法を開発する上で、代謝経路が新たな治療標的になり得る可能性があることを示している。

そこで、オシメルチニブ耐性克服にむけた治療法の開発を目的に、オシメルチニブ耐性と関連する代謝特性を同定し、その特性を標

的とした治療法の開発を行う本研究計画を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究は、オシメルチニブに対する耐性化に伴い活性化する代謝経路を特定したうえで、その活性化に関与する分子機序および、その活性化に対する効果的な阻害方法を探索することで、オシメルチニブ耐性克服のための代謝標的治療法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養および阻害剤

本研究には、EGFR 活性化変異 (p. E746_A750delELREA) を有し、EGFR-TKI に高い感受性を示す肺腺癌細胞株 HCC827 および、HCC827 細胞株を基に樹立したオシメルチニブ耐性細胞株を用いた。全ての細胞株は、RPMI1640 培地 (サーモフィッシュサイエンティフィック) を用い、37℃、5% CO₂ の条件において培養を行った。本研究において使用したEGFR-TKI (エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ) およびMET-TKI クリゾチニブは、セレックケミカルズより購入した。解糖系阻害剤である2-デオキシ-D-グルコース (2-DG) は、シグマアルドリッチより購入した。

(2) エルロチニブ耐性細胞株の樹立とオシメルチニブ耐性を示すクローンの選択

オシメルチニブが、第1世代EGFR-TKI に対し耐性化を示す症例に対する2次治療の薬剤として開発されたことを考慮し、エルロチニブ耐性細胞株をまず樹立し、その中からオシメルチニブに対しても耐性を示すクローンを選択し本研究に使用することにした。HCC827 細胞株を、2ヵ月間エルロチニブに0.1-20 μmol/Lに徐々に濃度を増加しながら暴露し、エルロチニブ耐性細胞株を6クローン取得した。その中で最も高いオシメルチニブ耐性を示した1クローンを選択し、E0SR 細胞株とした。

(3) 薬剤感受性試験

薬剤に対する培養細胞株の感受性評価は、Cell Counting Kit-8 (同仁化学) を用いて行った。

(4) タンパクの発現、リン酸化レベルの評価 ウエスタンブロット法を用い検討を行った。

(5) 全エクソン解析

QIAamp DNA mini kit (QIAGEN) を用いて各細胞株よりゲノムDNAを抽出した。Qubit dsDNA BR Assay Kit (サーモフィッシュサイエンティフィック) を用いて濃度測定を行い、10ngのゲノムDNAをテンプレートとして、Ion Torrent AmpliSeq RDY Exome Kit (サーモフィッシュサイエンティフィック) を用いて、シーケンシングライブラリの調整を行

った。配列解析は Ion Proton system(サーモフィッシャーサイエンティフィック)を用いた。耐性細胞株特異的な遺伝子変異の検出は、Ion Reporter AmpliSeq Exome Tumor-Normal workflow template (ver. 4.4) (サーモフィッシャーサイエンティフィック)を用いた。

(6) マイクロアレー解析

6×10⁶個の細胞を100mmのシャーレにまき、24時間後に新しい培地に交換し、18時間培養後細胞を回収した。各細胞株より miRNeasy Mini Kit (Qiagen)を用いて、全RNAを抽出した。100ngの全RNAを、テンプレートに One-Color Low Input Quick Amp Labeling Kit (アジレント)を用いて逆転写および蛍光標識を行い、標識相補鎖RNAを合成した。標識相補鎖RNAを SurePrint G3 Human Gene Expression 8 × 60 K v2 Microarray (アジレント)とハイブリダイゼーションを行い、DNA Microarray Scanner (アジレント)を用いて各プローブのシグナルを検出し、GeneSpring GX software (アジレント)を用いて数値化した。親株 HCC827 細胞株に比べ、オシメルチニブ耐性 EOSR 細胞株において有意な発現変動を示すプローブ(遺伝子)の抽出の概略を記す。タンパクをコードする遺伝子に対応するプローブのみを解析対象とした。信頼性の高い情報が得られない、親株および耐性細胞株両方のシグナル値が10未満の低シグナルのプローブを排除した。そして、残ったプローブに関して、EOSR 耐性細胞株と HCC827 細胞株の発現量の比較を行った。その発現比が2倍以上ありかつ、両細胞株の標準化シグナル値の *t*-検定における FDR による補正 *p* 値 (*q* 値) が 0.01 未満のプローブを、有意な発現変動を示すプローブとして検出した。

(7) 遺伝子コピー数異常解析

コピー数異常は、遺伝子発現の変化を引き起こすことで生物学的特性に影響を与え、それによりがんの進展の原因となる。そこで、全エクソン解析の結果を基に、SAAS-CNV プログラム⁽¹⁰⁾により算出されたコピー数変化において2倍以上の変動を示しかつ、マイクロアレー解析の結果有意な発現変化も引き起こしていることが確認できた遺伝子をコピー数異常と定義し選択した。

(8) メタボローム解析

マイクロアレー解析と同じ条件で培養した細胞から、定法に従い代謝物を抽出し、capillary electrophoresis time of-flight mass spectrometry (アジレント)を用いて分析を行った。質量分析データの数値化、代謝物の同定、定量には、Agilent CE Capillary electrophoresis System(アジレント)、HMT Metabolomics Solution Package(ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ)そして Master-Hands software(慶応大学)を用いて行った。

4. 研究成果

(1) EOSR 細胞株の各世代の EGFR-TKI に対する感受性

親株である HCC827 細胞および、本研究において樹立したオシメルチニブ耐性細胞株 EOSR 細胞株の、EGFR-TKI に対する感受性を IC₅₀ 値で示す (Table 1)。オシメルチニブに対する EOSR 細胞株の IC₅₀ 値は、親株 HCC827 細胞株に比べ約 1000 倍以上高い。また、EOSR 細胞株は、第1世代 EGFR-TKI であるエルロチニブ、第2世代 EGFR-TKI であるアファチニブに対しても高い耐性を示し、全ての世代の EGFR-TKI に対し、耐性を示す耐性細胞株であることが明らかになった (Table 1)。

Table 1 Sensitivity to various EGFR-TKIs

IC ₅₀ (μmol/L)	Erlotinib	Afatinib	Osimertinib
EOSR	> 10	2.9	3.0
HCC827	0.0072	< 0.0033	< 0.0033

この結果は、EOSR 細胞株の耐性機序が、EGFR-TKI の世代によって異なる EGFR との結合・作用機序の違いの影響を受けていないことを示している。よって、EOSR 細胞株の耐性機序としては、EGFR を起点としないバイパス経路の活性化が関与している可能性が示唆された。

(2) マルチオミクス解析による EOSR 細胞株の耐性機序の探索

親株 HCC827 および耐性細胞株 EOSR について全エクソン解析を行い、耐性化により新たに生じた遺伝子変異の検出を行った。EOSR 細胞株の EGFR 遺伝子上では、親株 HCC827 細胞株が元来有している EGFR 活性化変異 (p. E746_A750delELREA) は認められたが、二次的遺伝子変異の出現は認められなかった。つまり、EGFR-TKI 耐性の主要な機序として知られている EGFR T790M 変異および C797S 変異は、EOSR 細胞株の示す耐性には関与していないことが示された。EOSR 細胞株では、31 個の変異が 31 遺伝子において検出された。それら検出された変異について、Cancer Genome Interpreter⁽¹¹⁾を使用して評価を行ったが、既知のドライバー変異およびドライバー変異としての可能性がある変異は検出されなかった。以上の結果から、EOSR 細胞株の耐性には二次的に生じた遺伝子変異が関与している可能性は低いと考えられる。

次に、遺伝子コピー数異常について検討を行った。全エクソン解析の結果から算出したコピー数解析の結果より、HCC827 細胞株に比べ EOSR 細胞株において2倍以上のコピー数の低下を示す領域は検出されなかった。そこで、EOSR 細胞株で2倍以上のコピー数の増加を示す領域に注目し、その領域内で遺伝子発現において親株 HCC827 細胞株に比べ、EOSR 細胞株で2倍以上発現が増加した遺伝子の抽出をマイクロアレーの解析結果をもとに行った。

その結果、コピー数の増加を示しかつ、それが有意な発現上昇を示す遺伝子は、染色体7q21-22および7q31領域に集中していることが明らかになった(Figure 1)。

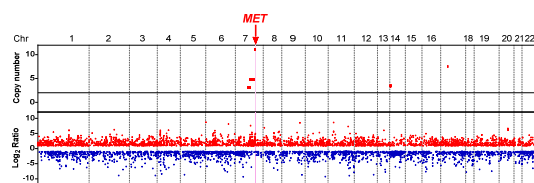


Figure 1 EOSR 細胞株におけるコピー数変化(上段)と遺伝子発現変化(下段)

この領域内に含まれる遺伝子について、コピー数増加がドライバーとなり、がんの進展と関連する可能性のある遺伝子を Cancer Genome Interpreter プログラム⁽¹¹⁾を用いて選択を行った。その結果、*CDK6*と*MET*遺伝子が抽出された。*MET*のコピー数異常(遺伝子増幅)は、オシメルチニブ耐性だけでなく第1世代のEGFR-TKIに対する耐性機序としても報告されており、EGFR-TKIの世代の違いに関わらず耐性を引き起こす遺伝子異常である。本研究で用いているEOSR細胞株もTable 1に示した通り、全ての世代のEGFR-TKIに対し耐性を示すことから、検出されたこの*MET*遺伝子の増幅がEOSR細胞株の耐性に、関与している可能性があると考えた。

(3) EOSR 細胞株が示す *MET* 遺伝子増幅のEGFR-TKI 耐性への関与についての検討

ウェスタンブロットによる検討において、EOSR細胞株は親株HCC827細胞株に比べて*MET*の発現とそのリン酸化が顕著に増加していた。これは*MET*の遺伝子増幅を示す上記のコピー数異常の検討結果と一致するものであった。また、オシメルチニブ処理により、EGFRのリン酸化は低下しているにもかかわらず、下流シグナルのERK1/2およびAKTのリン酸化は影響を受けず活性化状態が維持されていた。この結果は、*MET*の遺伝子増幅による活性化がバイパス経路となり、下流のシグナルの活性を維持している可能性を示唆している。

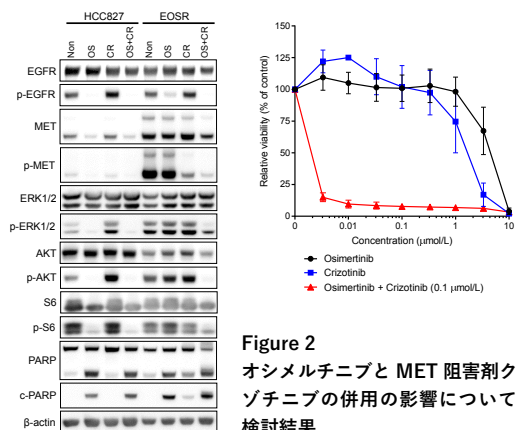


Figure 2
オシメルチニブとMET 阻害剤クリゾチニブの併用の影響についての検討結果

そこで、オシメルチニブとMET阻害剤であるクリゾチニブの併用による細胞増殖および関連シグナル分子の活性に与える影響を検討

した。両薬剤の併用によりEOSR細胞株の増殖は抑えられた(Figure 2右)。またオシメルチニブ単剤では見られなかった下流シグナル分子ERK1/2とAKTのリン酸化も両薬剤の併用により抑えられ、下流シグナルの活性の低下も観察された(Figure 2左)。この結果より、*MET*の遺伝子増幅がEOSR細胞株の耐性に関与しているものと結論付けた。

(4) *MET*遺伝子の増幅による耐性化に伴い活性化する代謝経路の探索

メタボローム解析によりEOSR細胞株では、乳酸をはじめとする解糖系の代謝物の細胞内濃度が有意に高いだけでなく、解糖系の律速段階であるヘキソキナーゼ遺伝子の発現亢進が認められた。これは、解糖系の活性化を示唆している。EOSR細胞株のグルコース依存性を親株HCC827細胞株と比較した結果、EOSR細胞株は約4倍グルコース依存性が高くなっていた(Figure 3)。この結果より、EOSR細胞株で活性化を示す解糖系の阻害を、オシメルチニブと併用することで、耐性克服可能か検討を行うことにした。

また、EOSR耐性細胞では、アスパラギン酸の細胞内濃度が顕著に低い一方で、TCA回路で産生されるNADHの細胞内濃度が高かった。これは、アスパラギン酸をオキサロ酢酸に変換することで、上記解糖系の活性化と並行しTCA回路も活性化することで、活発にエネルギー産生を行っている可能性が示唆している。

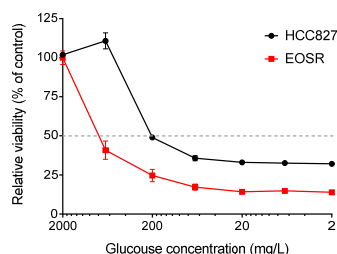


Figure 3
グルコース依存性の検討結果

(5) オシメルチニブと解糖系阻害剤2-DGの併用によるオシメルチニブ耐性の克服

解糖系阻害剤である2-DGによる解糖系の阻害とオシメルチニブの併用について、細胞増殖に与える影響をEOSR細胞株で検討した。その結果、EOSR細胞に関して、両薬剤の併用により顕著な細胞増殖の低下が確認された(Figure 4)。

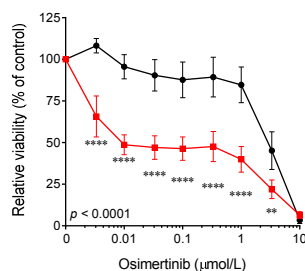


Figure 4
オシメルチニブと解糖系阻害剤2-DGの併用の影響についての検討結果

(6) まとめ

本研究において、オシメルチニブ耐性の機序として、「解糖系の亢進を伴う *MET* 遺伝子増幅を有する症例」においては、2-DG による解糖系阻害とオシメルチニブの併用は、オシメルチニブ耐性を克服するための一つの治療戦略になる可能性があることを示すことができた。しかしながら、2-DG は解糖系に対する作用だけでなく、糖鎖修飾反応の阻害活性を有する⁽¹²⁾。その作用により、タンパク質のミスフォールディング引き起こされ、結果的に受容体チロシンキナーゼの局在を阻害することで、増殖抑制作用を示すことが報告されている⁽¹²⁾。本研究で見られた 2-DG の併用の効果が、解糖系の阻害によるものか、見極めるためのさらなる検討が必要である。

<引用文献>

- (1) *Lancet Oncol.* 2011. 12:175-180.
- (2) *J Thorac Oncol.* 2013. 8:823-859.
- (3) *J Clin Oncol.* 2013. 31:1070-1080.
- (4) *Sci Transl Med.* 2011. 3:75ra26.
- (5) *N Engl J Med.* 2015. 372:1689-1699.
- (6) *N Engl J Med.* 2018. 378:113-125.
- (7) *Nat Med.* 2015. 21:560-562.
- (8) *Cancer Lett.* 2016. 380:494-504.
- (9) *Anticancer Res.* 2014, 34:2779-2787.
- (10) *PLoS Comput Biol.* 2015. 11:e1004618.
- (11) <https://www.cancergenomeinterpreter.org/home>
- (12) *PLoS One.* 2015. 10:e0120531.

5. 主な発表論文等

[論文発表] (計 17 件)

- (1) Naruoka, A., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 12 名、4 番目). Germline and somatic genetic changes in multicentric tumors obtained from a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Hum Genome Var.* 2017 4:17013. (査読あり) doi: 10.1038/hgv.2017.13.
- (2) Ohshima, K., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 15 名、12 番目). Integrated analysis of gene expression and copy number identified potential cancer driver genes with amplification-dependent overexpression in 1,454 solid tumors. *Sci Rep.* 2017 7:641. (査読あり) doi: 10.1038/s41598-017-00219-3.
- (3) Ohnami, S., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 9 名、8 番目) Whole exome sequencing detects variants of genes that mediate response to anticancer drugs. *J Toxicol Sci.* 2017 42:137-144. (査読あり) doi: 10.2131/jts.42.137.
- (4) Kasahara, H*, Serizawa, M*, Kusuhara, M (他 16 名、3 番目). Plasma epidermal growth factor receptor mutation testing with a chip-based digital PCR

system in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017 106:138-144. [*共同責任著者] (査読あり) doi: 10.1016/j.lungcan.2017.02.001.

- (5) Ohnami, S., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 10 名、10 番目). Comprehensive characterization of genes associated with the TP53 signal transduction pathway in various tumors. *Mol Cell Biochem.* 2017 431:75-85. (査読あり) doi: 10.1007/s11010-017-2977-1.
- (6) Todaka, A., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 5 名、4 番目). Metabolic profiling of gemcitabine- and paclitaxel-treated immortalized human pancreatic cell lines with K-RAS(G12D). *Biomed Res.* 2017 38:29-40. (査読あり) doi: 10.2220/biomedres.38.29.
- (7) Makuuchi, R., Kusuhara, M., Serizawa, M. (他 6 名、5 番目). Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinomas of the stomach. *Biomed Res.* 2017 38:19-27. (査読あり) doi: 10.2220/biomedres.38.19.
- (8) Isaka, M*, Serizawa, M*. (他 16 名、2 番目). Comparison of Clinically Relevant Mutation Profiles Between Preoperative Biopsy and Corresponding Surgically Resected Specimens in Japanese Patients With Non-Small-cell Lung Cancer by Amplicon-based Massively Parallel Sequencing. *Clin Lung Cancer.* 2017 18:519-526. [*共同第一著者] (査読あり) doi: 10.1016/j.clcc.2016.11.022.
- (9) Shimoda, Y., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 10 名、7 番目) Integrated next-generation sequencing analysis of whole exome and 409 cancer-related genes. *Biomed Res.* 2016 37:367-379. (査読あり) doi: 10.2220/biomedres.37.367.
- (10) Nagashima, T., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 10 名、6 番目) Optimizing an ion semiconductor sequencing data analysis method to identify somatic mutations in the genomes of cancer cells in clinical tissue samples. *Biomed Res.* 2016 37:359-366. doi: 10.2220/biomedres.37.359.
- (11) Ko, R., Kenmotsu, H., Serizawa, M. (他 13 名、3 番目). Frequency of EGFR T790M mutation and multi mutational profiles of rebiopsy samples from non-small cell lung cancer developing acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in Japanese patients. *BMC Cancer.* 2016 16:864. (査読あり)

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2902-0>

- (12) Ono, A., Serizawa, M., (他 10 名、3 番目). Drastic initial response and subsequent response to two ALK inhibitors in a patient with a highly aggressive ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor arising in the pleural cavity. *Lung Cancer*. 2016 99:151-4. (査読あり) doi: 10.1016/j.lungcan.2016.07.002.
- (13) Yamaguchi, K., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 30 名、10 番目). Prevalence of low-penetrant germline TP53 D49H mutation in Japanese cancer patients. *Biomed Res*. 2016 37:259-264. (査読あり) doi: 10.2220/biomedres.37.259.
- (14) Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 7 名、1 番目). Novel Tumor-specific Mutations in Receptor Tyrosine Kinase Subdomain IX Significantly Reduce Extracellular Signal-regulated Kinase Activity. *Anticancer Res*. 2016 36:2733-2744. (査読あり) <http://ar.iiarjournals.org/content/36/6/2733.long>
- (15) Kawaguchi, T., Serizawa, M. (他 18 名、13 番目). Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2016 34:2247-2257 (査読あり) doi:10.1200/JCO.2015.64.2322.
- (16) Urakami, K., Serizawa, M., Kusuhara, M. (他 12 名、5 番目). Next generation sequencing approach for detecting 491 fusion genes from human cancer. *Biomed Res*. 2016 37:51-62. (査読あり) doi: 10.2220/biomedres.37.51.
- (17) Serizawa, M. (他 8 名、1 番目). The efficacy of uracil DNA glycosylase pretreatment in amplicon-based massively parallel sequencing with DNA extracted from archived formalin-fixed paraffin-embedded esophageal cancer tissues. *Cancer Genet*. 2015 208:415-427. (査読あり) doi:10.1016/j.cancergen.2015.05.001.

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) 梅原里奈、楠原正俊、大島啓一、浦上研一、解良恭一、高橋利明、山口 建、芹澤昌邦 「非小細胞肺癌治療における EGFR チロシンキナーゼ阻害剤耐性の克服を目的とする代謝標的治療法の開発」P-3265、第 76 回日本癌学会学術総会、2017 年 9 月 30 日、パシフィコ横浜 (神奈川県、横浜市)
- (2) Serizawa, M., Umehara, R., Ohshima, K., Urakami, K., Nagashima, T., Yamaguchi,

K, Kaira, K., Takahashi, T., Kusuhara, M. Development of metabolic-targeting therapy for overcoming resistance to osimertinib in non-small cell lung cancer cells, #5838, AACR Annual Meeting 2018, April 18th, 2018, McCormick Place, (Chicago, Illinois)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

芹澤昌邦 (SERIZAWA MASKUNI)
静岡県立静岡がんセンター (研究所)・主任研究員
研究者番号: 00569915

(2) 研究分担者

楠原正俊 (MASATOSHI KUSUHARA)
静岡県立静岡がんセンター (研究所)・副所長兼部長
研究者番号: 40169991

高橋利明 (TOSHIAKI TAKAHASHI)
静岡県立静岡がんセンター (研究所)・部長
研究者番号: 50507415

解良恭一 (KYOICHI KAIRA)
埼玉医科大学・医学部 教授
研究者番号: 40400783