

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号： 83901

研究種目： 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間： 2016～2019

課題番号： 15KK0303

研究課題名（和文）PI3KおよびERKパスウェイを標的としたKRAS変異腫瘍に対する新規治療開発（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Develop novel therapeutics against KRAS mutant cancer by regulating PI3K and ERK signal(Fostering Joint International Research)

研究代表者

衣斐 寛倫（Ebi, Hiromichi）

愛知県がんセンター（研究所）・がん標的治療TR分野・分野長

研究者番号： 00645145

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,000,000円

渡航期間： 7ヶ月

研究成果の概要（和文）：KRAS変異腫瘍が上皮間葉移行状態により2種類に分類できることを明らかにした。ERKパスウェイの抑制は、上流受容体のフィードバック活性化を誘導するが、活性化される受容体が上皮型ではERBB3、間葉型ではFGFR1であり、MEK阻害薬と受容体阻害薬の併用が、それぞれの性質を示す腫瘍の治療に有効であることを示した。また、上皮間葉移行状態に関わらずMEK阻害薬と併用効果を示す標的としてSHP2を同定した。近年開発の進むKRAS G12C変異直接阻害薬について、感受性や耐性規定因子を解析・同定した。さらに本課題を通じ新たな国際共同研究を展開しBRAF遺伝子変異腫瘍に対する個別化治療の提唱を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

KRAS変異腫瘍が上皮間葉移行状態に基づきサブタイプ分類が可能なこと、またサブタイプによりシグナル伝達形式が異なることが明らかとなったことは、KRAS変異腫瘍の分子生物学的理解に加え、サブタイプ別の治療開発につながる可能性がある。またKRAS G12C阻害薬については現在第III相試験が行われており、感受性・耐性規定因子の同定により、阻害薬に効果の期待できる患者の同定や新たな治療開発につながる可能性を有する。本課題を進展する形で開始されたBRAF変異腫瘍に対する個別化治療法開発については、BRAF変異腫瘍の機能別分類と、分類ごとの治療法提唱ができたため、患者治療に役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：We identified epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) rewires the expression of receptor tyrosine kinases (RTKs), leading to differential feedback activation of the ERK pathway following MEK inhibition in KRAS mutant cancer. In epithelial-like cancers, this feedback was attributed to ERBB3-mediated activation of MEK and AKT. In contrast, in mesenchymal-like cancers, FGFR1 was dominantly expressed but suppressed by the negative regulator Sprouty proteins; MEK inhibition led to repression of SPRY4 and subsequent FGFR1-mediated reactivation of MEK and AKT. Therapeutically, the combination of a MEK inhibitor with respective RTK inhibitors induced cell death in vitro and tumor regressions in vivo. We also functionally characterized BRAF mutant cancers by an international collaboration. Collectively, we have established the rationale and a therapeutic approach to treat KRAS-mutant lung cancers based on EMT status, and BRAF mutant cancers based on its functional classification.

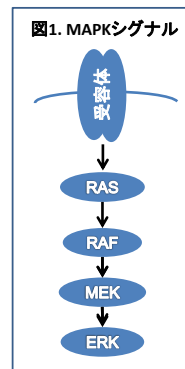
研究分野： 腫瘍内科学

キーワード： KRAS 上皮間葉移行 シグナル伝達

様式 F-19-2

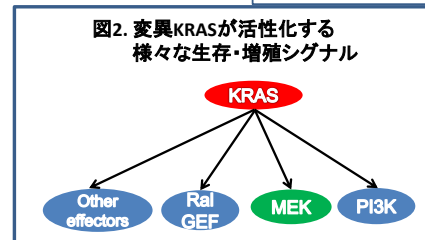
1. 研究開始当初の背景

KRAS 遺伝子変異はがんにおいて最も多い遺伝子変異である。正常細胞において KRAS は MAPK パスウェイの主要構成タンパクである (図 1)。我々は、MAPK シグナルを構成する KRAS, BRAF に変異を有する大腸がんにおいて、これらがん遺伝子産物に制御される下流のパスウェイを遮断することが有効であることを示してきた (JCI 2011, Nature 2012, Cancer Discovery 2012)。変異 KRAS は、MAPK パスウェイ以外にも多くの下流シグナルタンパクを活性化し腫瘍細胞の生存・増殖を維持しているが (図 2)、KRAS 変異大腸がんについては、MAPK シグナルの抑制が重要であること、一方で MAPK パスウェイの抑制では腫瘍の縮小が得られず、PI3K パスウェイの抑制も必要であることを示した。KRAS 変異腫瘍においては、PI3K パスウェイと MAPK パスウェイを直接阻害する PI3K 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法の有用性がマウスモデルで示された一方、臨床試験では毒性が強いことが問題となっていた。受容体阻害薬などにより間接的に PI3K シグナルを抑制することで毒性の問題を解決できる可能性が考えられた。



2. 研究の目的

本研究の目的は、KRAS 変異腫瘍において、PI3K、MAPK (ERK) パスウェイを制御する重要な分子を同定・標的とすることで、KRAS 変異腫瘍に対する新たな治療戦略を開発することである。



3. 研究の方法

KRAS 変異細胞株は、American Type Culture Collection、医薬基盤研究所 JCRB 細胞バンク、もしくは Korean Cell Line Bank より入手した。細胞株の薬剤に対する感受性は、主に細胞増殖抑制 (MTT アッセイ法) やアポトーシスの誘導 (FACS 法) により評価した。In vivo における評価はマウスゼノグラフトモデルもしくは患者由来ゼノグラフトモデルを用いて行った。

4. 研究成果

KRAS 変異腫瘍に対する治療開発

(1) 上皮間葉移行に基づく KRAS 変異腫瘍のサブタイプ分類

KRAS 変異肺がん細胞株の遺伝子発現データを Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) より入手し、細胞株間で発現差のある遺伝子を unsupervised clustering 解析したところ、KRAS 変異肺がんは2種類に分類され、各分類は代表的な上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) マーカーである E-カドヘリンとビメンチンの発現に相関していた (図 3)。また、EMT により受容体の発現に変化が認められ、上皮系 KRAS 変異肺がんでは ERBB3 が、間葉系 KRAS 変異肺がんでは FGFR1 が発現していた (図 4)。他の KRAS 変異腫瘍についても同様の検討を行い、KRAS 変異肺がん・膵がんは EMT により2群に分類できることを示した。一方で KRAS 変異大腸がんはほとんどが上皮型の性質を示した。

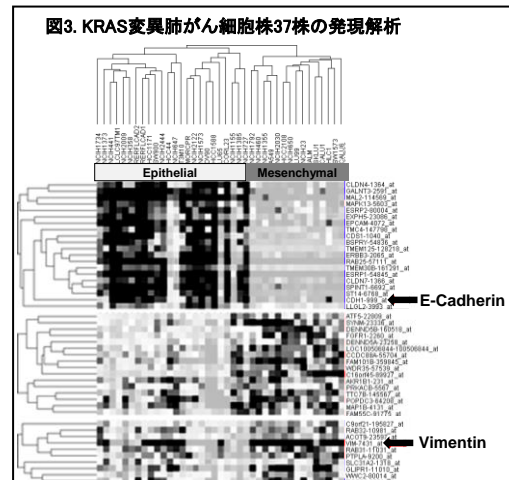
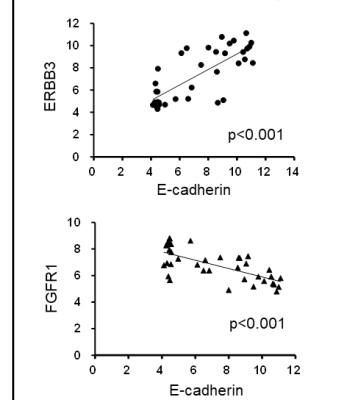


図4. 受容体の発現がEMTにより変化する



(2) KRAS 変異腫瘍に対するサブタイプ分類に基づく個別化治療

MAPK パスウェイは、活性を一定に保つため複雑なフィードバック機構により制御されている。MEK 阻害薬により ERK パスウェイを抑制すると、フィードバック機構が誘導され、ERK パスウェイが再活性化する。フィードバック機構は、KRAS 変異腫瘍において MEK 阻害薬が奏効しない主要因であることから、MEK 阻害薬投与後の ERK パスウェイのフィードバック機構について解析を行い、受容体の活性化がフィードバック機構に関わること、活性化される受容体が上皮系 KRAS 変異肺がんでは ERBB3、間葉系

KRAS 変異肺がんでは FGFR1 であることを明らかにした。上皮系 KRAS 変異肺がん細胞株において、siRNA により ERBB3 の発現抑制を行った後 MEK 阻害薬の投与を行ったところ MEK 阻害薬投与後の ERK パスウェイの再活性化が抑制され、その結果アポトーシスが誘導された。細胞株によりばらつきを認めたが、ERBB3 の抑制は PI3K パスウェイの抑制も誘導した。さらに MEK 阻害薬と pan-ERBB3 阻害薬である afatinib を併用したところ上皮型 KRAS 変異肺がんマウスゼノグラフトモデルにおいて腫瘍の縮小が認められた (図 5)。

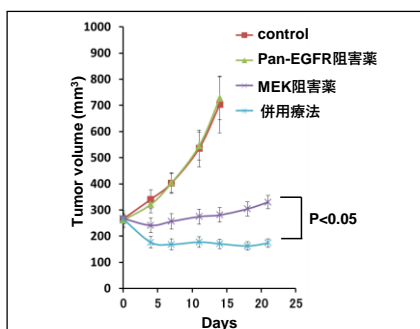


図5. 上皮系KRAS変異腫瘍における pan-EGFR阻害薬とMEK阻害薬併用療法の効果

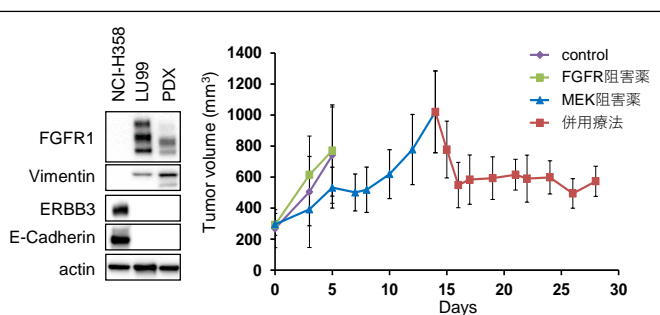
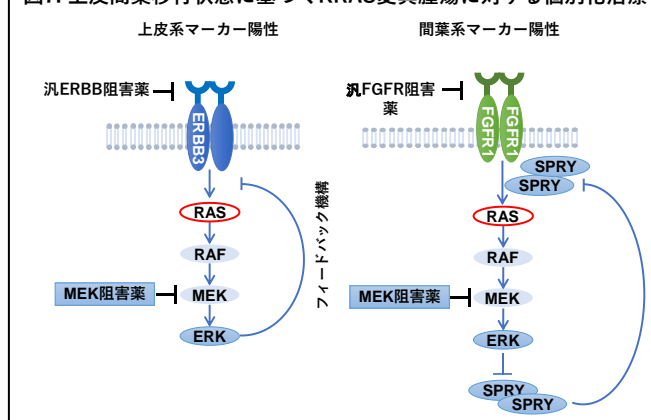


図6. 間葉系性質を示すKRAS変異患者腫瘍由来ゼノグラフトモデルにおける併用療法の効果

一方、間葉系 KRAS 変異肺がん細胞株において、FGFR 阻害薬と MEK 阻害薬を併用したところ、MEK 阻害薬投与後の ERK シグナルの再活性化が抑制された。その理由として、ERK シグナルの抑制は、ERK の下流で転写される SPRY4 タンパクの発現を低下させるが、これにより SPRY4 により抑制されていた FGFR1 シグナルが活性化され、ERK シグナルを再活性化することを明らかにした。FGFR 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法は間葉系 KRAS 変異肺がん細胞株のマウスゼノグラフトモデル及びビメンチン陽性の KRAS 変異陽性患者由来ゼノグラフト

図7. 上皮間葉移行状態に基づくKRAS変異腫瘍に対する個別化治療



(Patient-derived xenograft: PDX) モデルにおいて腫瘍の縮小を認めた (図 6)。以上の結果により、KRAS 変異肺がんに対し、EMT の状態により個別化した治療戦略を提唱した (図 7)。これらの成果を Cancer Discovery 誌に報告するとともに特許出願した (PCT/JP2016/083921)。

(3) KRAS 変異腫瘍における SHP2 タンパクの役割

上記のように腫瘍の上皮間葉移行状態に基づく治療を提唱したが、腫瘍の不均一性を考慮すると、上皮間葉移行状態に関わらず MEK 阻害薬と併用効果のある薬剤を探索することも重要と考えられた。このため、受容体から変異 KRAS に伝達されるシグナルを遮断することで、活性化される受容体に関わらず ERK パスウェイの再活性化を回避することのできる標的分子を探索し、アダプタータンパクである SHP2 を同定した。Knockdown またはアロステリック阻害薬による SHP2 の抑制は MEK 阻害薬により誘導される ERK パスウェイのフィードバック機構を抑制し、細胞増殖についても抑制した。上皮型、間葉型の KRAS 変異肺がん細胞株をマウスに移植しゼノグラフト腫瘍を SHP2 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法により治療したところ腫瘍の縮小を認め、薬力学的検討においても、ERK リン酸化の抑制が確認された。これらから、MEK 阻害薬投与後に活性化される受容体からのシグナルを伝達する SHP2 を抑制することで、活性化される受容体の種類に関わらずフィードバック機構を制御できる可能性が示唆された。

しかしながら、2018 年に複数のグループから同様の報告が相次いだため、併用療法の有用性について論文報告することが困難となった。一方、他グループからの報告では、MEK 阻害薬投与後に誘導される ERK パスウェイの再活性化に SHP2 がどのように関わっているか、詳細なメカニズムについては明らかとなっていなかった。このため、KRAS 変異腫瘍における SHP2 の機能解析を行った。SHP2 は定常状態では閉鎖型の構造を取るため不活性化型であるが、上流より刺激が入ることにより、立体構造が変化し、GAB1、GRB2 などのタンパクと結合し、シグナルを伝達する。我々は、間葉型 KRAS 変異腫瘍では、SHP2 が FGFR のアダプタータンパクである FRS1 と常時結合していることを明らかにした。一方で、SHP2 のアダプターである GRB2 は、SPRY4 と結合することにより SHP2 との結合が阻害されており、MEK 阻害薬投与により SPRY4 の発現が低下し SPRY4 がフリーになると、SHP2 と結合し下流 (ERK シグナル) の再活性化を来すことを明ら

かにした。現在、脱リン酸化酵素である SHP2 の脱リン酸化能が ERK シグナルに与える影響について解析を続けている。

(4) KRAS G12C 阻害薬の作用メカニズムと耐性機序の解明

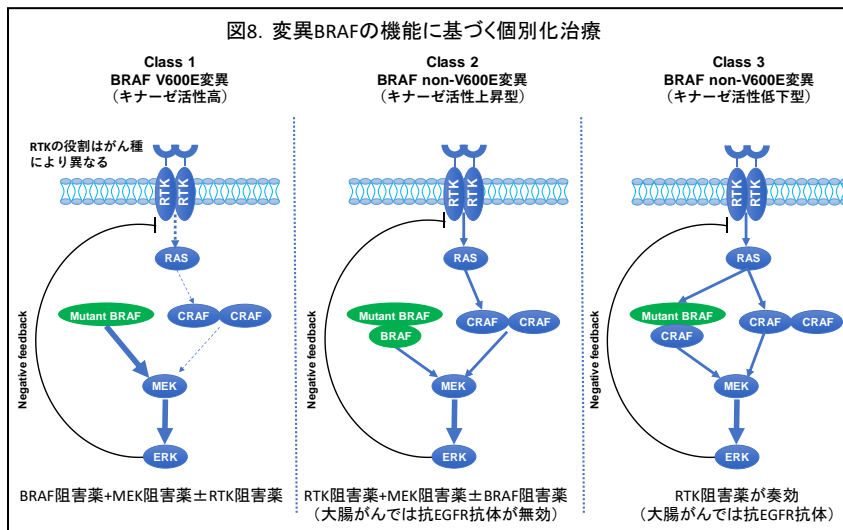
KRAS タンパクは表面が平滑であること、KRAS タンパクと GTP の結合は低濃度から強力におきるため、両者の結合を阻害し GTP 活性を抑制する化合物の作成は困難と考えられてきた。しかし、2013 年に変異 KRAS タンパクの立体構造解析において薬剤の結合に有用なポケットが同定されたことをきっかけに、多数の KRAS G12C 阻害薬が開発され、一部は早期臨床試験で有効性が示唆されるなど、KRAS 研究にパラダイムシフトが起きつつある。KRAS 直接阻害薬研究の急速な進展を受け、本研究課題においても KRAS G12C 阻害薬の作用機序と耐性メカニズムについて検討を行った。その結果、KRAS G12C 阻害薬の感受性を規定する因子を同定し、この因子は阻害薬の獲得耐性にも関与することを明らかにした（投稿中）。

国際共同研究の波及効果

米国滞在中に、KRAS 研究で世界をリードするメモリアルスローンケタリングがんセンターの Neal Rosen 博士の研究室を訪問する機会があり、SHP2 の解析について助言を得るとともに、下記の共同研究を開始した。

(5) BRAF 変異腫瘍に対する個別化治療の開発

RAF は、RAS により活性化され A・B・C の 3 つのアイソフォームが存在する。BRAF 遺伝子変異は、全固形がんの約 8% に存在するドライバー遺伝子異常であり、変異 BRAF タンパクのキナーゼ活性により、3 つのサブタイプに分類される。Class 1 はホットスポット変異である 600 番目のアミノ酸であるバリン(BRAF V600)の変異であり、そのキナーゼ活性は野生型 BRAF より 500 倍程度上昇し、単量体の変異 BRAF が直接下流シグナルを活性化する。一方、non-V600 変異については、部位により BRAF キナーゼ活性が数倍~50 倍程度上昇するもの(Class 2)に加え、活性がむしろ低下するもの(Class 3)が存在する。Class 2 変異 BRAF は、野生型 BRAF と二量体を形成し下流シグナルを活性化する。Class 3 変異 BRAF は、キナーゼ活性自体は低下しているが、野生型 BRAF または CRAF と二量体を形成し、二量体が受容体 (RTK) と RAS により活性化されることで下流シグナルを活性化する。Rosen 博士のグループと我々は、それぞれ各サブタイプのシグナル伝達を解析し、治療法を提唱していた。そこで、Class 2 変異が上流の RAS の活性に依存しないのに対し Class 3 変異は RAS 依存性であることに着目し、大腸がんにおける抗 EGFR 抗体の感受性について共同研究を行う事とした。複数の PDX を用いた解析及び、日米 5000 例を超える大腸がんの遺伝子プロファイリング検査の結果から、抗 EGFR 抗体が Class 2 変異を有する大腸がんでは無効であるのに対し、Class 3 変異を有する場合には有効であることを示した（図 8）（CCR 2019）。



(6) RAS 活性化における ARAF タンパクの役割

RAF アイソフォームのうち、ARAF についてはその機能が明らかになってこなかった。Rosen グループでは ARAF がそのキナーゼ活性とは無関係に RAS と結合することを見出した。RAS/ARAF の結合は、RAS の抑制因子である NF1 の結合を阻害し、ERK パスウェイの活性化につながっていた。ERK パスウェイの活性化は分子標的薬の耐性化を誘導することから、我々は EGFR 阻害薬耐性となった EGFR 変異肺がん症例 97 例について ARAF 遺伝子の増幅の有無を検討し、5 例で ARAF 遺伝子増幅を獲得していることを示した（投稿中）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ebi Hiromichi, Boikos Sosipatros, Faber Anthony C.	4. 巻 11
2. 論文標題 Respecting your elders: osimertinib demonstrates preferential activity in elderly patients with T790M positive non-small cell lung cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 S1844 ~ S1846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2019.08.122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Costa C, Wang Y, Ly A, Hosono Y, Murchie E, Walmsley CS., Huynh T, Healy C, Peterson R, Yanase S, Jakubik CT., Henderson LE., Damon Leah J., Timonina D, Sanidas I, Pinto CJ., Mino-Kenudson M, Stone James R., Dyson NJ., Ellisen LW., Bardia A, Ebi Hiromichi, Benes CH., Engelman JA., Juric D	4. 巻 10
2. 論文標題 PTEN Loss Mediates Clinical Cross-Resistance to CDK4/6 and PI3K Inhibitors in Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 72 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-18-0830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yaeger Rona, Kotani Daisuke, Mondaca Sebastia?n, Parikh Aparna R., Bando Hideaki, Van Seventer Emily E., Taniguchi Hiroya, Zhao HuiYong, Thant Claire N., de Stanchina Elisa, Rosen Neal, Corcoran Ryan B., Yoshino Takayuki, Yao Zhan, Ebi Hiromichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with BRAF non-V600?Mutant Metastatic Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 7089 ~ 7097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-19-2004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hosono Yasuyuki, Masuishi Toshiki, Mitani Seiichiro, Yamaguchi Rui, Kato Seiichi, Yoshino Takayuki, Ebi Hiromichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Evaluation of ALK Fusion Newly Identified in Colon Cancer by a Comprehensive Genomic Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCO Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/PO.19.00268	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondoh Chiaki, Horio Yoshitsugu, Hayashi Yuko, Ebi Hiromichi, Hida Toyoaki, Hasegawa Yoshinori, Yatabe Yasushi	4. 巻 75
2. 論文標題 Anaplastic lymphoma kinase expression in small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 20 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13842	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saad MI, Alhayani S, McLeod L, Liang Yu L, Alanazi M, Deswaerte V, Tang K, Jarde T, Smith JA, Prodanovic Z, Tate MD, Balic JJ, Watkins DM, Cain JE, Bozinovski S, Algar E, Kohmoto T, Ebi H, Ferlin W, Garbers C, Ruwanpura S, Sagi I, Rose-John S, Jenkins BJ	4. 巻 11
2. 論文標題 ADAM17 selectively activates the IL 6 trans signaling/ERK MAPK axis in KRAS addicted lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e9976 ~ e9976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201809976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Song KA, Hosono Y, Turner C, Jacob S, Lochmann TL, Murakami Y, Patel NU, Ham J, Hu B, Powell KM, Coon CM, Windle B, Oya Y, Koblinski JE, Harada H, Levenson JD, Souers AJ, Hata AN, Boikos SA, Yatabe Y, Ebi H, Faber AC	4. 巻 24
2. 論文標題 Increased Synthesis of MCL-1 Protein Underlies Initial Survival of EGFR-Mutant Lung Cancer to EGFR Inhibitors and Provides a Novel Drug Target	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5658 ~ 5672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-0304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saad Mohamed I, McLeod Louise, Yu Liang, Ebi Hiromichi, Ruwanpura Saleela, Sagi Irit, Rose-John Stefan, Jenkins Brendan J	4. 巻 pii
2. 論文標題 The ADAM17 protease promotes tobacco smoke carcinogen-induced lung tumorigenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 bgz123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamazaki Kentaro, Taniguchi Hiroya, Yoshino Takayuki, Akagi Kiwamu, Ishida Hideyuki, Ebi Hiromichi, Nakatani Kaname, Muro Kei, Yatabe Yasushi, Yamaguchi Kensei, Tsuchihara Katsuya	4. 巻 109
2. 論文標題 Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: Molecular Testing for Colorectal Cancer Treatment, Third Edition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2074 ~ 2079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13617	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kotani Hiroshi, Adachi Yuta, Kitai Hidenori, Tomida Shuta, Bando Hideaki, Faber Anthony C., Yoshino Takayuki, Voon Dominic C., Yano Seiji, Ebi Hiromichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Distinct dependencies on receptor tyrosine kinases in the regulation of MAPK signaling between BRAF V600E and non-V600E mutant lung cancers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1775 ~ 1787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-017-0035-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 衣斐寛倫	4. 巻 36
2. 論文標題 RAS/MAPK系に対する治療開発と課題	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2530-2534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 衣斐寛倫	4. 巻 73
2. 論文標題 KRAS遺伝子変異肺がんに対する分子標的治療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 最新医学	6. 最初と最後の頁 983-988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kotani Hiroshi, Adachi Yuta, Kitai Hidenori, Tomida Shuta, Bando Hideaki, Faber Anthony C., Yoshino Takayuki, Voon Dominic C., Yano Seiji, Ebi Hiromichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Distinct dependencies on receptor tyrosine kinases in the regulation of MAPK signaling between BRAF V600E and non-V600E mutant lung cancers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1775-1787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41388-017-0035-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Song KA, Ebi H, et al (30人中28番目)	4. 巻 24
2. 論文標題 Epithelial-to-Mesenchymal Transition Antagonizes Response to Targeted Therapies in Lung Cancer by Suppressing BIM.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 197-208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitai Hidenori, Ebi Hiromichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Key roles of EMT for adaptive resistance to MEK inhibitor in KRAS mutant lung cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Small GTPases	6. 最初と最後の頁 172 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1080/21541248.2016.1210369	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitai H., Ebi H., Tomida S., Floros K. V., Kotani H., Adachi Y., Oizumi S., Nishimura M., Faber A. C., Yano S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Epithelial-to-Mesenchymal Transition Defines Feedback Activation of Receptor Tyrosine Kinase Signaling Induced by MEK Inhibition in KRAS-Mutant Lung Cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 754 ~ 769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-15-1377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hiromichi Ebi
2. 発表標題 Targeting cancers with aberrant MAPK signal
3. 学会等名 24th ISCC-JFCR International Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 衣斐寛倫
2. 発表標題 MEK阻害薬に対する耐性機序
3. 学会等名 日本肺癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 衣斐寛倫
2. 発表標題 Intrinsic and acquired resistance to tumors aberrant MAPK signaling
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromichi Ebi
2. 発表標題 Combination Therapies Targeting KRAS Mutant Lung Cancer.
3. 学会等名 The 6th JCA-AACR Special Joint Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromichi Ebi
2. 発表標題 Overcome Resistance by Regulating Feedback Signaling Pathway
3. 学会等名 名古屋国際癌治療シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 衣斐寛倫
2. 発表標題 MAPK変異腫瘍における分子標的治療薬耐性の解明と新規治療開発
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 衣斐寛倫 小谷浩，足立雄太，矢野聖二
2. 発表標題 BRAF変異腫瘍におけるシグナル伝達系の違いを利用した新規治療戦略
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 衣斐寛倫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 3
3. 書名 分子呼吸器病	

1. 著者名 衣斐寛倫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 腫瘍内科	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ジェフリー エンゲルマン (Jeffrey Engelman)	ノバルティス・Oncology・Global Head of Oncology	
その他の研究協力者	ニール ローゼン (Neal Rosen)	メモリアルスローンケタリングがんセンター・Molecular Pharmacology Program・Principal Investigator	