

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月28日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390103

研究課題名（和文）

上皮間葉転換形質を示す肺癌における分子標的の同定とその診断・治療への展開

研究課題名（英文）

Molecular targets for lung adenocarcinoma with epithelial-mesenchymal transition: identification and their application for diagnosis and therapy.

研究代表者 仁木 利郎 (NIKI TOSHIRO)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：90198424

研究成果の概要（和文）：上皮間葉転換(EMT)形質を示す肺癌に関し以下の成果を得た。(1) EMTの分子機構として、クロマチンリモデリング因子 BRG1, BRM の発現消失が関与する可能性を示した。(2) EMT 形質を示す肺腺癌のバイオマーカーとして CTGF (connective tissue growth factor) を同定した。(3) EMT 形質を示す肺腺癌に対し化学療法剤 cisplatin あるいは分子標的 HDAC, Hsp 90, Proteasome, Jak2 の阻害剤が有効であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The major findings of this project are summarized as follows: (1) loss of chromatin remodeling factors, BRG1 and BRM, were closely correlated with and may be involved in EMT of lung adenocarcinomas; (2) CTGF (connective tissue growth factor) was identified as a biomarker of lung adenocarcinomas with EMT features; and (3) lung adenocarcinomas with EMT features were sensitive to cisplatin or one of the inhibitors for HDAC, Hsp 90, Proteasome, and Jak2.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
総計	9,200,000	2,760,000	11,960,000

研究分野：人体病理

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理

キーワード：肺癌, 分子標的

1. 研究開始当初の背景

肺癌は本邦における悪性腫瘍の死亡数の第1位を占め、外科治療・化学療法の発達にもかかわらず、肺癌患者の5年生存率は未だ15%程度と予後不良である。このような難治性の癌に対する治療戦略として、近年、癌の増殖、浸潤、転移など悪性形質の分子レベルの理解に基づいた「分子標的療法」が大きな潮流となっている。肺癌の分子標的としては、上皮成長因子受容体（以下EGFR）阻害剤が一定の効果をあげ現在注目されている。しかし

EGFR 阻害剤に反応する症例は非小細胞肺癌の40-50%までであり、特に上皮間葉転換(EMT, epithelial-mesenchymal transition)形質を示す症例はEGFR 阻害剤に抵抗性を示すことが明らかとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、未だ治療戦略のみえていない EMT 形質を示す非小細胞肺癌を研究対象とし、その分子機構と分子標的を明らかにするとともに、今後の診断・治療戦略を立てる道筋

をつけることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 細胞株を用いた解析

①細胞株の種類：非小細胞肺癌 40 株（腺癌 35 株，大細胞癌 4 株，腺扁平上皮癌 1 株から構成される）を検討に用いた。

②遺伝子解析：ゲノムワイドな遺伝子発現プロファイル，コピー数解析，肺癌の主な driver mutation (EGFR, MET, KRAS, HER2, EML4-ALK, etc) の解析を行い基礎的データとした。driver mutation の検出は direct sequencing によった。driver mutation の判明したものは，40 株中 28 株 (EGFR 変異 6 株，KRAS 変異 11 株，MET 増幅 3 株，MET 変異 2 株，HER2 増幅 1 株，HER2 変異 1 株，BRAF 変異 2 株，EML4-ALK1 株，CCDC6-RET1 株) である。

③細胞形質の解析：遺伝子発現は Affimetryx 社の U133A による遺伝子発現プロファイル，タンパク発現は Western Blot 法によった。EMT 形質を示す肺癌は 40 株中 13 株あり，EMT 形質を示す肺腺癌には，EGFR 変異，MET 増幅，MET 変異，HER2 増幅，HER2 変異，BRAF 変異は 1 例も認められなかった。

④細胞増殖アッセイ：KRAS 変異肺腺癌 5 株 (2 株は EMT 形質+)，driver mutation 不明 3 株 (すべて EMT 形質+) に阻害剤キット (<http://scads.jfcr.or.jp/kit/kit.html>) の薬剤を $2 \times 10^{-7} M$ で添加，75%以上の阻害効果のある薬剤については 40 株すべてについて screening を行った。

(2) 肺癌組織を用いた解析

自治医科大学付属病院にて外科切除された肺腺癌 93 例を検討に用いた。免疫染色により，BRG1, BRM, TTF-1, E-cadherin, CTGF などの発現を検討した。EGFR, KRAS 変異の検出は Loop-Hybrid 法にて行った。

4. 研究成果

(1) 肺腺癌の EMT における分子機構

EMT の分子機構については，これまでさまざまな分子の関与が報告されている。しかし，用いた実験系が一定しないこと，EMT の定義に曖昧さがあることが原因で文献上の混乱がみられる。われわれは肺腺癌における EMT の分子機構を探索する過程で，クロマチンリモデリング因子 BRG1, BRM の発現消失が関与する可能性を見出した。

①細胞株を用いた解析：EMT 形質を示す肺腺癌には driver mutation の判明していないものが多い。そこで既知の癌遺伝子，癌抑制遺伝子の中に EMT 形質と関連するものがないか，Sanger COSMIC database

(<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>) にて検索したところ，EMT 形質を示す肺腺癌細胞株には，BRG1 変異を示すものが多

いことが判明した。BRG1 は SWI/SNF ファミリーに属するクロマチンリモデリング因子であるが，EMT との関係についてこれまで報告はない。BRG1 変異の有無の判明している肺癌細胞 15 株における，BRG1, E-cadherin, TTF-1, Vimentin の発現を示す (図 1)。BRG1 変異した細胞では，BRG1 タンパクの発現が消失しており，E-cadherin, TTF-1 の発現も低下したものが多。BRM は BRG1 と同様，SWI/SNF ファミリーに属するクロマチンリモデリング因子である。そこで BRM タンパクの発現も調べたところ，BRM と BRG1 の発現パターンは類似していた (図 1)。

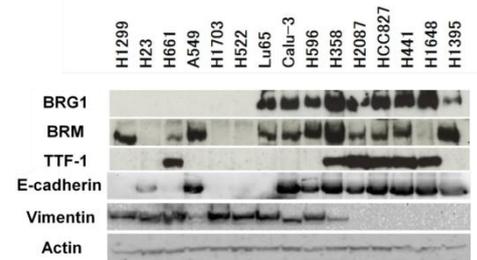


図 1 肺癌細胞における，BRG1, BRM, E-cadherin, TTF-1, Vimentin の発現。左 6 株は BRG1 の変異 (+)，他は BRG1 変異 (-)。

②肺腺癌組織を用いた解析：肺腺癌組織における BRG1, BRM の発現と E-cadherin, TTF-1 の発現を比較検討した。免疫染色により，肺腺癌切除 93 例中，BRG1, BRM の発現低下ないし消失を示す症例は，それぞれ 11 例，16 例みられた。BRG1 の発現低下した症例を図 2 に示す。肺腺癌の各組織亜型別にみると，非浸潤型，乳頭型，腺房型はおおむね BRG1, BRM 陽性であったが，充実型の低分化な腺癌では BRG1, BRM の発現低下を示す例が多く，BRG1, BRM がともに陽性の症例は 13 例中 1 例のみであった。

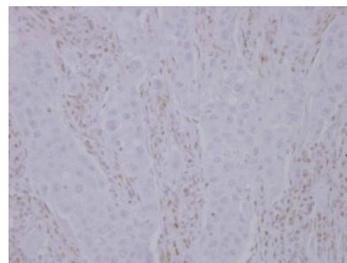


図 2 BRG1 陰性の肺癌の 1 例。間質の細胞の核には陽性所見がみられる。

次いで TTF-1, E-cadherin 発現と EGFR 変異との関係を検討した。BRG1 と BRM の発現低下はともに E-cadherin の発現低下と強く関連し，TTF-1 の発現とは逆関連した。その関係は特に BRG1 において特に顕著であった。BRG1 の発現低下は，EGFR 変異と相互排他的な関係にあったが，BRM の発現低下は EGFR

変異とは相関しなかった。

BRG1, BRM の肺癌での変異, 発現低下はこれまでも報告されているが, 細胞株中心の解析が多く, また肺癌組織を解析したのもでも病理組織像や TTF-1, E-cadherin などの発現との関係については検討されていなかった。さらに肺癌組織の解析は EGFR 変異の報告以前のものであるため, EGFR 変異との関係は不明であった。今回の研究の成果により,

(1) BRG1 と BRM の発現低下は, ともに充実型の組織型あるいは E-cadherin の発現低下と強く相関し, EMT に関与している可能性がある, (2) BRG1 の発現低下は EGFR 変異と相互排他的な関係にあり, driver mutation の種類によって肺癌の進展過程と EMT の分子機構に違いのある可能性が示された。現在さらに BRG1 と BRM の発現低下と E-cadherin の発現低下の因果関係についても検証中である。

(2) バイオマーカーの検索

肺癌患者の約半数は癌の発見時すでに stage IIIB-IV で inoperable であるため, 癌の診断, 経過観察, 治療効果判定には, 血液サンプルで検出可能なバイオマーカーが重要となる。しかし低分化腺癌, 大細胞癌などでは, CEA などの従来の血液マーカーの陰性症例が日常の診断でも経験され, 新たなバイオマーカーの必要性が感じられる。そこで E-cadherin の低下した (EMT 形質を示す) 肺腺癌ないし大細胞癌のバイオマーカーの探索を行った。

① 細胞株を用いた解析:

初めに肺腺癌細胞 40 株において, E-cadherin の遺伝子発現と逆相関する遺伝子を調べた。その結果, E-cadherin の発現レベルとの相関係数 r が -0.25 以下の EMT のバイオマーカーの候補遺伝子が 14 選出された。その中には EMT に関与する既知の分子 vimentin ($r=-0.631$), ZEB1 ($r=-0.66$) が含まれており, 他の 12 遺伝子についても有望な候補遺伝子と考えられた (表 1)。

表 1 E-cadherin と逆相関を示す遺伝子

	E-cadherin との相関係数
KLHL15	-0.666
ZEB1	-0.661
VIM	-0.631
TUBA3	-0.548
HOXC6	-0.494
IKIP	-0.484
IGF2BP1	-0.467
RBM24	-0.403
HOXC10	-0.395
MLLT11	-0.382
PRAME	-0.371
DLX2	-0.313
DLX1	-0.310
CTGF	-0.265

われわれは, この 14 遺伝子のなかで, CTGF に着目してさらに検証を進めた。その理由は, CTGF と E-cadherin との相関は比較的弱い ($r=-0.265$), CTGF が分泌タンパクであることによる。CTGF とは CCN family に属する cysteine-rich な分泌タンパクであり, integrin, matrix タンパクと結合する性質がある。CTGF の生物学特性として, 細胞接着, 運動能, 細胞増殖などに関与することが知られているが, これまで EMT との関連した報告はなかった。

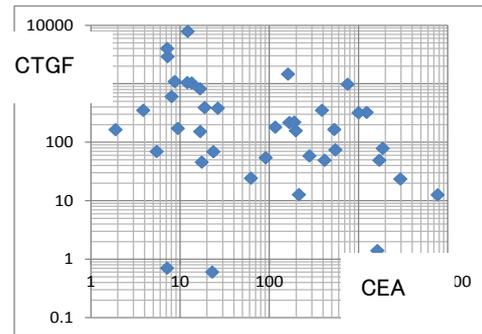


図 3 肺腺癌細胞における CEA と CTGF の関係

CEA と CTGF の関係を図 3 に示す。平均的 mRNA の発現量 100 を指標にして, 100 を超える場合にそれぞれの発現 (+) とすると, CEA(+)/CTGF(+) 9 例, CEA(+)/CTGF(-) 9 例, CEA(-)/CTGF(+) 15 例, CEA(-)/CTGF(-) 7 例であった。従って 40 例中 33 例 (82.5%) の肺腺癌細胞は, CEA, CTGF のいずれかに (+) であった。

② 肺腺癌組織を用いた解析:

次いで, 肺癌組織を用いて, 細胞株で得られた結果を検証した。非小細胞癌のなかで, 低分化腺癌 15 例, 大細胞癌 24 例における CTGF と CEA の発現を免疫染色にて検討した。

CTGF 陽性の 1 例を示す (図 4)。CEA 陽性例は, 低分化腺癌 15 例 (100%), 大細胞癌 2 例 (8.3%), これに対し, CTGF 陽性例は, 低分化腺癌 10 例 (67%), 大細胞癌 22 例 (92%) であった。低分化腺癌では CEA の陽性頻度が高く, 大細胞癌では逆に CTGF の陽性頻度が高いことが明らかとなった。

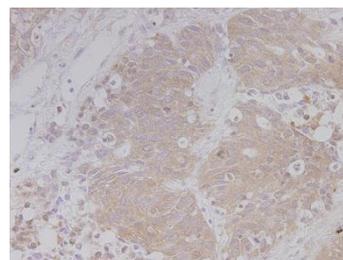


図 4 CTGF 陽性の肺癌。細胞質内にびまん性に陽性所見が認められる。

(3) 分子標的薬剤の検索

肺腺癌の60-70%はEGFR, KRAS, ALKなどのdriver mutationを有する。しかしKRAS変異腺癌とdriver mutationの不明な腺癌(その多くはEMT形質+)に対する分子標的治療は確立していない。今回の研究において当初はEMT形質を示す肺腺癌で高発現する遺伝子のなかから分子標的を探索するアプローチを試みた。しかし表1に示すようにこの方法で選出された遺伝子の多くは核内タンパクや細胞質内のタンパクをコードしており、細胞膜にあるキナーゼと異なり、分子標的にはなりにくい。そこで発想を転換して、化合物ライブラリーによるスクリーニングを行うことにした。

①化合物ライブラリーによるスクリーニング：上皮間葉転換形質を示す肺癌を含む非小細胞肺癌40株のうち、KRAS変異肺腺癌5株(2株はEMT形質+)、driver mutation不明3株(すべてEMT形質+)を96wellに播き

文部科学省新学術領域研究化学療法基盤支援活動から配布されている阻害剤キット(<http://scads.jfcr.or.jp/kit/kit.html>)の薬剤を $2 \times 10^{-7}M$ で添加した。この1回目のスクリーニングにより75%以上の阻害効果のある薬剤をまず選出し、次いで選出された薬剤については40株すべてを用いて2回目のscreeningを行った。その結果を図5に示す。HDAC, Hsp 90, Proteasome, Jak2の阻害剤のいずれかにより75%以上の阻害効果を示す細胞は、40細胞中それぞれ20, 13, 20, 15細胞みられた。32細胞(80%)で、4種の阻害剤のいずれかにより75%以上の阻害効果が認められた。KRAS変異細胞はかなりheterogeneityがあり、4種のいずれにも感受性を示す細胞があるのに対し、4種のいずれにも抵抗性を示すものが11細胞中3細胞みられた。KRAS変異とEMT形質をもつ細胞で1回目のスクリーニングを行ったことを反映して、MET, HER2, BRAF変異を有する細胞は4種の阻害剤のいずれにも抵抗性を示した。理由は不明であるが、EGFR変異の細胞にはこれら4種の阻害剤に対し感受性を示すものが多かった。

② Cisplatinに対する感受性：

今回選出された4種の阻害剤にも抵抗性の細胞がKRAS変異あるいはEMT形質をもつ細胞にもみられる。分子標的薬剤と従来の抗癌剤では感受性を示す細胞のスペクトラムが違う可能性がある。そこでCisplatinを $10^{-9}M-10^{-5}M$ の終濃度で添加しIC50を算出した。IC50 $<3 \times 10^{-6}M$ をCisplatin感受性とする。Cisplatin感受性を示す細胞は40%(16/40)あり、特にEMT形質を示すKRAS変異細胞は100%(5/5)Cisplatin感受性であった

(図6)。さらに図5と図6のデータを再解釈すると、KRAS変異肺癌の64%(7/11)、EMT形質を有する肺癌の92%(12/13)はcisplatinと上記4薬剤のいずれかに感受性を示すことが明らかとなった。

化学療法剤、分子標的薬剤は、現在のところ、EGFR阻害剤(gefitinib)を除いては、患者の層別化なしに投与されている。しかしすべての肺癌に有効な薬剤を開発することは現実的ではない。今回の研究成果を敷衍するならば、KRAS変異、EMT形質を有する肺腺癌にも、適切な薬剤選択を行えば、一定の治療効果をあげうる可能性を示すものと考えられる。

株名	EGFR mut	HER2 amp	HER2 mut	KRAS mut	EMT	MET amp	MET mut	HER2 amp	HER2 mut	BRAF	KRAS
HCC4006	0.65337	0.14045	0.03211	0.17705	0.71141	-	-	-	-	-	-
HCC927	0.28997	0.14076	0.25437	0.62941	0.54025	-	-	-	-	-	-
H1850	0.31871	0.15126	0.1571	0.21933	0.61933	-	-	-	-	-	-
H1975	0.10106	0.11958	0.11958	0.94472	0.72449	-	-	-	-	-	-
PC9	0.13858	0.29976	0.21625	0.51254	0.64865	-	-	-	-	-	-
PC3	0.28587	0.62257	0.17129	0.31032	0.22045	-	-	-	-	-	-
H1648	0.01005	0.47787	0.07107	0.45818	0.29587	-	-	-	-	-	-
H1993	0.12287	0.28718	0.1555	0.7645	0.62498	-	-	-	-	-	-
L21	0.10036	0.61384	0.14325	0.31827	0.30249	-	-	-	-	-	-
H696	0.64814	0.98262	0.37958	0.78078	0.38373	-	-	-	-	-	-
H1838	0.88989	0.84077	0.78463	0.82435	0.75401	-	-	-	-	-	-
H1781	0.47510	0.40786	0.73505	0.26487	0.81884	-	-	-	-	-	-
Calu-3	0.70288	0.71205	0.23768	0.38414	0.44727	-	-	-	-	-	-
H2087	0.45243	0.48858	0.57911	0.05945	0.73044	-	-	-	-	-	-
H1395	0.25877	0.47807	0.38427	0.45183	0.75878	-	-	-	-	-	-
H350	0.19482	0.27927	0.44752	0.16885	0.60309	-	-	-	-	-	-
H44	0.30095	0.54929	0.47913	0.45183	0.80184	-	-	-	-	-	-
H2009	0.20288	0.40108	0.44018	0.33947	0.68571	-	-	-	-	-	-
HELF-LC-A41	0.14284	0.33449	0.35135	0.43244	0.61385	-	-	-	-	-	-
HELF-LC-A42	0.17243	0.31747	0.32366	0.4666	0.53166	-	-	-	-	-	-
A549	0.21348	0.21273	0.78127	0.28239	0.62878	-	-	-	-	-	-
H25	0.09413	0.14948	0.23204	0.08799	0.94873	-	-	-	-	-	-
H460	0.06488	0.17393	0.08081	0.78327	0.90034	-	-	-	-	-	-
H600	0.05791	0.24282	0.58868	0.82473	0.88105	-	-	-	-	-	-
H610-1	0.04494	0.11528	0.75474	0.29489	0.84428	-	-	-	-	-	-
Lu-65	0.24128	0.62048	0.70029	0.40768	0.71607	-	-	-	-	-	-
LC-2 cell	0.01185	0.21617	0.17818	0.31294	0.87913	-	-	-	-	-	-
H292	0.13084	0.59188	0.38577	0.32344	0.80714	-	-	-	-	-	-
HELF-LC-HJ	0.24215	0.68881	0.27817	0.70427	0.45705	-	-	-	-	-	-
H2405	0.02287	0.32687	0.30811	0.30214	0.88415	-	-	-	-	-	-
AB11	0.70594	0.88848	0.44101	0.33314	0.85809	-	-	-	-	-	-
HMPG-LC3	0.19578	0.61158	0.13175	0.18184	0.85804	-	-	-	-	-	-
HELF-LC-M5	0.02387	0.55147	0.02758	0.07328	0.81975	-	-	-	-	-	-
H2095	0.18828	0.18296	0.48518	0.15451	0.77989	-	-	-	-	-	-
H91	0.084	0.375	0.2328	0.0782	0.878	-	-	-	-	-	-
H1851	0.43282	0.60906	0.35143	0.77854	0.86881	-	-	-	-	-	-
H1793	0.25743	0.684034	0.21847	0.64138	0.57918	-	-	-	-	-	-
H292	0.1482	0.18717	0.25738	0.28728	0.86881	-	-	-	-	-	-
H1299	0.33271	0.13479	0.33243	0.20093	0.80378	-	-	-	-	-	-
H1793	0.48018	0.62389	0.04755	0.0807	0.80186	-	-	-	-	-	-

図5 肺癌細胞40株の $2 \times 10^{-7}M$ での阻害効果。阻害剤はHDAC, Hsp 90, Proteasome, Jak2と比較のためgefitinibのデータも示す。EMT形質(水色で示す)、driver mutationの関係も表示した。赤は感受性、緑は抵抗性を示す。

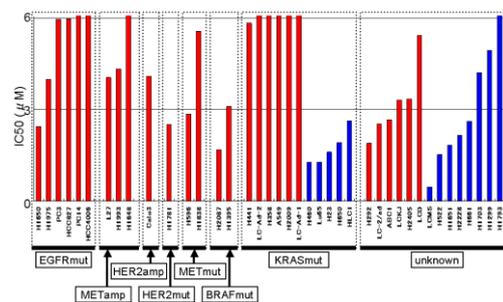


図6 肺癌細胞40株のcisplatin薬剤感受性とdriver mutation。縦軸はIC50を示す。EMT形質をもつ細胞は青のバーで表示した。EMT形質を示すKRAS変異細胞はすべてcisplatin感受性である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ① Matsubara D, Niki T. Epidermal growth factor receptor mutation and chemosensitivity. *J Thorac Oncol* 2012;4:771-772. (査読あり)
- ② Terasaki H, Niki T (5th of 8). Lung Adenocarcinoma, Mixed Subtype: Histopathologic Basis for High-Resolution Computed Tomography Findings. *J Thorac Imaging* 2011; 26:74-81. (査読あり)
- ③ Goto A, Niki T (4th of 17). Human papillomavirus infection in lung and esophageal cancers: Analysis of 485 Asian cases. *J Med Virol*. 2011;83:1383-1390. (査読あり)
- ④ Matsubara D, Niki T (6th of 6) et al. Molecular predictors of sensitivity to the MET inhibitor PHA665752 in lung carcinoma cells. *J Thorac Oncol* 2010;5:1317-1324. (査読あり)
- ⑤ Matsubara D, Niki T (6th of 6) et al. Co-activation of epidermal growth factor receptor and c-MET defines a distinct subset of lung adenocarcinomas. *Am J Pathol* 2010;177:2191-2204. (査読あり)
- ⑥ Matsubara D, Niki T (6th of 6) et al. Subepithelial myofibroblast in lung adenocarcinoma: a histologic indicator of excellent prognosis. *Mod Pathol* 2009;22:776-85. (査読あり)
- ⑦ Nakamura Y, Niki T (10th of 10). Constitutive activation of c-Met is correlated with c-Met overexpression and dependent on cell-matrix adhesion in lung adenocarcinoma cell lines. *Cancer Sci* 2008;99:14-22. (査読あり)
- ⑧ Inamura K, Niki T (12th of 14). EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008;3:13-17. (査読あり)
- ⑨ Li CP, Niki T (6th of 8). AKR1B10 in usual interstitial pneumonia: Expression in squamous metaplasia in association with smoking and lung cancer. *Pathol Res Pract*. 2008;204:295-304. (査読あり)

[学会発表] (計20件)

- ① Matsubara D, Niki T (5th of 5).

- Histopathologic and genetic features of lung adenocarcinomas with loss of chromatin remodeling factors, BRG-1 and BRM. Annual Meeting of American Association for Cancer Research (poster presentation), Chicago, 2012.
- ② 喜舎場由香, 松原大祐, 仁木利郎: 肺腺癌における Snail の発現についての免疫組織学的検討. 第101回日本病理学会、京王プラザホテル、2012年4月26日-28日.
 - ③ Matsubara D, Niki T (4th of 4). Expressions of bronchial epithelial markers correlate with morphology and genetic abnormalities in lung adenocarcinoma. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (poster presentation), Nagoya, 2011.
 - ④ Niki T, Matsubara D, Ishikawa S, Fukayama M. Three dimensional culture reveals genetic-morphologic correlations that may be relevant to classification of lung adenocarcinomas. 14th World Conference of Lung Cancer (poster presentation), Amsterdam, 2011.
 - ⑤ Matsubara D, Niki T (4th of 4). Lung adenocarcinomas show genetic-morphologic correlations in three dimensional culture. Annual Meeting of American Association for Cancer Research (poster presentation), Orlando, 2011.
 - ⑥ 松原大祐, 石川俊平, 深山正久, 仁木利郎. 肺腺癌細胞株の遺伝子発現データに基づく分類と、3次元培養下の細胞形態、遺伝子異常の関連性について. 第100回日本病理学会総会、東京、ポスター発表、2011年4月28-30日.
 - ⑦ 松原大祐, 石川俊平, 深山正久, 仁木利郎. 一般示説(病理): 肺腺癌症例の気管支上皮マーカーの発現に基づく分類: 組織学的形態、遺伝子異常、EGFR, MET の活性化との関連. 第52回日本肺癌学会総会、大阪、2011年11月3日-4日
 - ⑧ Matsubara D, Niki T (6th of 6) et al. Classification of lung carcinoma cell lines by integrated information of EGFR and MET abnormalities and gene expression pattern correlated with response to chemotherapy and molecular targeted therapy. Annual Meeting of American Association for Cancer Research (poster presentation), Washington D.C, 2010.
 - ⑨ Matsubara D, Ishikawa S, Fukayama M, Niki T. Lung adenocarcinomas show

- genetic-morphologic correlations in three dimensional culture. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (poster presentation), Osaka, 2010.
- ⑩ Sakatani T, Ishikawa S, Niki T, Fukayama M. Copy number analysis for HER2 local amplification using PCR based detection. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (poster presentation), Osaka, 2010.
- ⑪ Kishaba Y, Matsubara D, Niki T. Cancer stroma of lung adenocarcinomas may differ in non-smokers and smokers. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (poster presentation), Osaka, 2010.
- ⑫ 松原大祐, 仁木利郎 (4th of 4) ほか. 分化マーカー, c-MET, ならびに EMT 形質の発現による肺腺癌の分類と薬剤感受性との関連性. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, ポスター発表, 2010 年 4 月 27-29 日.
- ⑬ 松原大祐, 仁木利郎 (4th of 4) ほか. 3 次元培養下の肺腺癌細胞株の集塊形成と遺伝子変異の関連性について. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, ポスター発表, 2010 年 4 月 27-29 日.
- ⑭ 松原大祐, 仁木利郎 (4th of 4) ほか. EGFR, MET の活性化に基づく肺腺癌分類: 予後因子, 薬剤感受性との関連について. 第 51 回日本肺癌学会総会, 広島国際会議場, 口演発表, 2010 年 11 月 3 日-4 日.
- ⑮ Matsubara D, Niki T (4th of 4) et al. Lung adenocarcinomas show genetic-morphologic correlations in three dimensional culture. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (poster presentation), Osaka, 2010.
- ⑯ Matsubara D, Niki T (4th of 4) et al. Predictors of sensitivities to MET inhibitor PHA665752 in lung adenocarcinoma cell lines. Annual Meeting of American Association for Cancer Research (poster presentation), Denver, 2009.
- ⑰ Matsubara D, Niki T (6th of 6) et al. Predictors of sensitivities to MET inhibitor PHA665752 in lung adenocarcinoma cell lines. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (poster presentation), Yokohama, 2009.
- ⑱ 松原大祐, 仁木利郎 (4th of 4) ほか. 分子標的セレクション: 肺腺癌における MET 阻害剤に対する感受性と MET, EGFR, KRAS の遺伝子異常、リン酸化について. 第 50

回日本肺癌学会総会, 新宿京王プラザホテル, 口演発表, 2009 年 11 月 12 日-13 日.

- ⑲ 松原大祐, 仁木利郎 (4th of 4) ほか. 分化マーカー (TTF-1, MUC1, CK7), MET, ならびに EMT (上皮間葉転換) 形質の発現による肺腺癌の分類. 第 50 回日本肺癌学会総会, 新宿京王プラザホテル, ポスター発表, 2009 年 11 月 12 日-13 日.
- ⑳ Matsubara D, Niki T (4th of 4) et al. Classification of lung adenocarcinoma cell lines by gene expression profiles: relationships to EGFR mutation and MET amplification. Annual Meeting of American Association for Cancer Research (poster presentation), San Diego, 2008.

[その他]
ホームページ等
<http://www.jichi.ac.jp/pathol/>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
仁木利郎 (NIKI TOSHIRO)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90198424
- (2) 研究分担者
松原大祐 (MATSUBARA DAISUKE)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80415554