

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06585

研究課題名(和文)急性骨髄性白血病におけるFLT3阻害薬重複耐性の分子機構と克服法の解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of duplicate resistance to FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia

研究代表者

片山 和浩 (KATAYAMA, Kazuhiro)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号：40406963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、急性骨髄性白血病治療薬FLT3阻害薬に対する重複耐性機構の解析と克服法の探索を目的とした。2種類のFLT3阻害薬を逐次処理して樹立した重複耐性細胞は、すべてのFLT3阻害薬に交差耐性を示した。これら細胞の増殖はWnt/ β -cateninシグナルに依存し、両阻害薬の併用は相乗的に作用した。また、遺伝子導入細胞の解析からFLT3阻害薬に交差耐性を示すFLT3の二重変異を発見した。二重変異はFLT3のATP結合部位の開口部を変形させ、薬剤の阻害活性が低下するものと考察された。このようにFLT3阻害薬の逐次使用後に、バイパス経路やFLT3の二重変異により交差耐性が出現することが明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性骨髄性白血病におけるFLT3阻害薬の交差耐性機構や、耐性克服に向けた戦略を発見できたことは、臨床現場でFLT3阻害薬に対する不応性や、治療後の再発を考察する一助になると期待される。急性骨髄性白血病では、分子標的薬の選択肢が少ないことや薬剤不応性・耐性などの問題があり、十分な生存率を望めないのが現状である。本研究成果に基づき治療戦略の見直しや治療薬の開発に繋がれば、急性骨髄性白血病治療の選択肢の幅が広がり、治療効果の向上に貢献できると推測される。治療効果の向上の恩恵を受けるのは急性骨髄性白血病患者であり、奏効・完治を達成できれば社会的な意義は非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to analyze the mechanism of cross-resistance to FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia and to search for ways to overcome it. Duplicated resistant cells established by sequential treatment with two different FLT3 inhibitors were cross-resistant to all FLT3 inhibitors. Proliferation of these cells was dependent on Wnt/ β -catenin signaling, and the combination of both inhibitors acts synergistically. In addition, analysis of transfected cells revealed double mutations in FLT3 that are cross-resistant to FLT3 inhibitors. These double mutations were considered to alter the shape of the entrance to the ATP-binding site of FLT3, resulting in reduced inhibitory activity of the inhibitors. Thus, we found that after sequential use of FLT3 inhibitors, cross-resistance emerges due to the bypass pathway and double mutations in FLT3.

研究分野：薬理学

キーワード：急性骨髄性白血病 FLT3阻害薬 逐次治療 交差耐性 Wnt/ β -cateninシグナル 二重変異

1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) の患者数は白血病患者全体の約 6 割を占めるものの、新規罹患患者数は 7,000 人前後と他種がん患者と比べて多くはない。一方、5 年生存率は 40% 程度で予後が良好とは言い難い現状がある。以前よりゲノム解析が盛んに行われており、その発生過程で種々の染色体転座や遺伝子変異が起こることが理解されていたが、分子標的薬の導入は遅れをとってきた。2018 年によく Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) 阻害薬が登場し、これを皮切りに複数の阻害薬が AML 治療薬として上市された。

FLT3 阻害薬の開発が進められていた頃には、肺がんを始め種々のがんでキナーゼ阻害薬による治療後に薬剤耐性や、標的遺伝子の変異が出現することが報告されていた。こうした背景もあり、FLT3 阻害薬の開発・臨床試験段階から薬剤耐性に関する研究が積極的に実施され、遺伝子変異を伴う薬剤耐性が出現することが報告されてきた (Smith et al., Nature 2012; Cancer Discov 2015, 他多数)。FLT3 阻害薬にはミドスタウリン、ギルテリチニブ、キザルチニブの 3 剤があるが、これらの使用により生じる FLT3 変異の部位が異なることが明らかにされていた。受容体型チロシンキナーゼ FLT3 のゲートキーパーである F691 変異は 3 剤に共通の耐性変異であるが、それに加えてミドスタウリンの場合は N676 変異や G697 変異が、ギルテリチニブの場合は Y693 変異や G697 変異が薬剤感受性を低下させる。これらのアミノ酸は薬剤との間で π -結合や水素結合を形成するため、その変異は薬剤親和性を大きく低下させる。一方で、キザルチニブ耐性では ATP 結合ポケットの開閉部に位置するアクティベーションループ (D835-Y842) 変異が多くみられ、とくに D835 変異は臨床試験では再発時に高頻度で出現した。

FLT3 阻害薬による変異部位は、大きく二分することができる。一つはゲートキーパー並びにその周辺の変異、もう一つはアクティベーション変異である。したがって、例えばミドスタウリン耐性で最も多く検出される N676 変異であれば、キザルチニブによる治療継続は可能である。実際に症例数は少ないものの、FLT3 阻害薬 2 剤による逐次的な治療により一次耐性を克服できることが臨床研究で証明された (Yilmaz et al., J Hematol Oncol 2020)。

非小細胞肺がんや慢性骨髄性白血病の治療では複数のキナーゼ阻害薬による逐次治療が定着化し、耐性出現時の治療方針がガイドラインに掲載されている。AML 治療においてもこのような FLT3 阻害薬による逐次治療が実施されることが想定されるが、逐次治療後 (二次治療以降) に再発・阻害薬耐性が生じるのか、FLT3 に二次的な変異が挿入されるのかは不明であった。こうした知見を得ることは、AML の FLT3 阻害薬治療後に進行・再発した場合の治療方向性を議論する上で重要であると考えた。

2. 研究の目的

AML における FLT3 阻害薬治療後の一次耐性と、耐性変異に関する研究がこれまでに進められてきた。本研究では、複数の FLT3 阻害薬の逐次使用後に薬剤耐性 (重複耐性) が生じるのか、耐性が生じる場合の分子機構を実験的に明らかにし、重複耐性の克服法を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

【耐性細胞の樹立】

FLT3 阻害薬の逐次使用により重複耐性が生じるのか、またその分子機構を解析するために、薬剤耐性細胞を樹立した。

(1) キザルチニブ-ミドスタウリン重複耐性 AML 細胞

FLT3 阻害薬の対象となる FLT3-ITD 変異陽性 AML 細胞株 MV4-11 より、先行研究ではキザルチニブ耐性 QR 細胞を樹立した。本研究では、MV4-11 細胞および QR 細胞にミドスタウリンを段階的に長期暴露して、それぞれミドスタウリン耐性細胞 (MR) とキザルチニブ-ミドスタウリン耐性細胞 (QMR) を樹立した。

(2) FLT3-ITD 発現ミドスタウリン耐性細胞 / ギルテリチニブ耐性細胞

先行研究では、キザルチニブ耐性を示す FLT3-ITD+D835V あるいは FLT3-ITD+Y842C を安定発現させた Ba/F3-ITD+D835V 細胞および Ba/F3-ITD+Y842C 細胞を樹立した。本研究では、これらの細胞にエチルニトロソ尿素を処理してランダム変異を導入し、ミドスタウリンあるいはギルテリチニブによる選択圧を経て重複耐性細胞を樹立した。

【研究遂行ストラテジー】

FLT3 阻害薬に対する感受性を評価

阻害薬に耐性を示さない細胞を除外するため、また FLT3 阻害薬に対する交差耐性を評価するために、増殖阻害試験により解析した。

遺伝子変異解析

耐性細胞の FLT3 遺伝子変異の有無およびアミノ酸置換をシーケンス解析した。

FLT3 シグナル変化の解析

FLT3 阻害薬存在下 / 非存在下での下流シグナル分子のリン酸化変動を WB などにより解析した。

リン酸化プロテオーム解析

FLT3 シグナル以外のシグナル変動を、リン酸化 RTK アレイにより解析した。リン酸化に変動のあった RTK シグナルを免疫沈降や WB、RT-qPCR により解析した。

FLT3 阻害薬耐性克服試験

バイパス経路の関与が示された場合には、その阻害薬と FLT3 阻害薬の併用効果を増殖阻害試験により評価した。

4. 研究成果

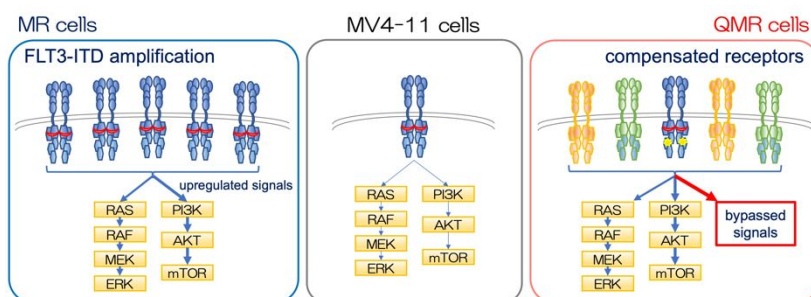
【キザルチニブ-ミドスタウリン重複耐性 AML 細胞の研究成果】

ミドスタウリン耐性 AML 細胞 (MR) とキザルチニブ-ミドスタウリン重複耐性 AML 細胞 (QMR) を樹立し、親株 MV4-11 細胞や既存のキザルチニブ耐性細胞 (QR) と比較して解析を行った。本研究成果は、次に記す通り論文として発表する準備を進めている。

MR 細胞や QMR 細胞は、MV4-11 細胞や QR 細胞と比較して、ミドスタウリンに対して 2.5 ~4 倍の耐性を示した。同様に、ギルテリチニブに対して 2~3 倍の耐性を示した。一方、先行研究での結果と同じくキザルチニブに対して QR 細胞は 10 倍以上の耐性を示し、QMR 細胞は全く感受性を示さず、高度耐性を獲得していた。MR 細胞および QMR 細胞の遺伝子変異解析では、ミドスタウリン耐性獲得における FLT3 遺伝子の変異は認めなかった。また、FLT3 遺伝子の増幅も確認できなかった。一方、タンパク質レベルでは、MR 細胞の FLT3 発現は増幅しており、FLT3 阻害薬による下流シグナル (STAT5, AKT, ERK のリン酸化) の阻害効果は減弱していた。QMR 細胞の FLT3 タンパク質の発現増大はわずかであったが、FLT3 阻害薬による下流シグナル阻害の減弱は MR 細胞以上であった。このようにミドスタウリン耐性化においてキザルチニブやギルテリチニブに交差耐性を獲得し、とくにキザルチニブ-ミドスタウリン重複耐性 QMR 細胞は薬剤不応性が強く認められた。

QMR 細胞の FLT3 発現増大は MR 細胞ほど大きくなかったため、阻害薬耐性はこれだけでは説明できない。この耐性機構を明らかにするためにリン酸化 RTK アレイによる解析を実施した結果、QMR 細胞では RYK のリン酸化が亢進していた。また、免疫沈降-WB では、QMR 細胞の RYK 発現およびリン酸化の亢進を認めた。RYK は“ 異端の ”あるいは“ 非典型的な ” Wnt 受容体と表現される、いわゆる Wnt の共役受容体である。そこで Wnt/ β -catenin シグナルの標的遺伝子発現を解析した結果、QMR 細胞では *c-MYC* 遺伝子と *IL-3* 遺伝子の発現が増大していた。MR 細胞でも、わずかな RYK 発現の亢進と、*c-MYC* 遺伝子や *IL-3* 遺伝子の発現増大が認められた。 β -catenin シグナル阻害薬 LF3 や GSK-3 阻害薬 AR-A014418 に対する感受性は MR 細胞や QMR 細胞では MV4-11 細胞と変化がなかったが、ミドスタウリンと LF3 の併用実験では MR 細胞や QMR 細胞でのみ相乗的な増殖抑制効果を認めた。とくに QMR 細胞ではこの相乗的抑制効果は強かった。これらの細胞の RYK 発現量と、LF3 およびミドスタウリンの相乗効果を解析したところ、相関性を示した ($R^2=0.78$)。

AML の一部では Wnt/ β -catenin シグナルが亢進していること (Lu *et al.*, Mol Cell Probes 2022, 他) や、白血病幹細胞の発生に不可欠であること (Wang *et al.*, Science 2010) が報告されている。一方で、FLT3 阻害薬耐性における Wnt/ β -catenin シグナルの関わりは明らかになっていなかった。本研究の成果から、ミドスタウリン耐性化の過程で RYK-Wnt/ β -catenin シグナルへのバイパス経路を獲得することが明らかになった。キザルチニブ-ミドスタウリン重複耐性細胞ではその依存性が強く認められる傾向があったが、ミドスタウリン単剤の耐性細胞でもそれを認めたことから、Wnt/ β -catenin シグナルを標的とすることは FLT3 阻害薬による重複耐性の克服のみならず AML の治療戦略候補の一つとして有用性が示唆された。



【FLT3-ITD 発現ミドスタウリン耐性細胞 / ギルテリチニブ耐性細胞の研究成果】

前項のキザルチニブ-ミドスタウリン重複耐性 AML 細胞の解析では FLT3 変異を認めなかったため、FLT3-ITD+D835V あるいは FLT3-ITD+Y842C 安定発現細胞にエチルニトロソ尿素で強制的に変異を導入し、阻害薬による選択圧で樹立した ' FLT3-ITD 発現ミドスタウリン耐性細胞 / ギルテリチニブ耐性細胞 ' の解析を実施した。

FLT3 阻害薬に対する感受性の解析では、すべてのクローン細胞が D835V 変異あるいは Y842C 変異に由来するキザルチニブに耐性を示した。一方、ミドスタウリン耐性細胞はミドスタウリンに、ギルテリチニブ耐性細胞はギルテリチニブに耐性を示した。この結果から樹立した細胞は FLT3 阻害薬重複耐性細胞であることが確認でき、遺伝子変異解析を実施した。

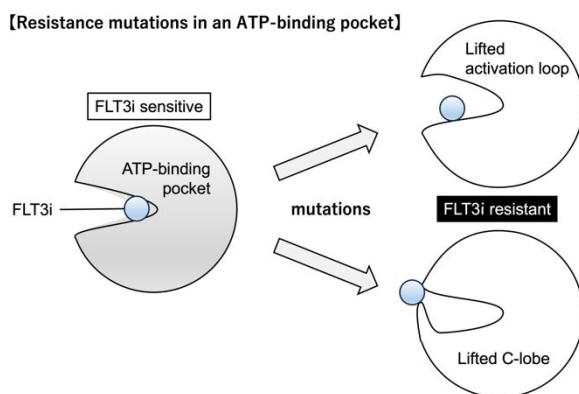
本研究で使用した細胞はエチルニトロソ尿素によるランダム変異を導入して FLT3 阻害薬で選択したため、阻害薬耐性とは無関係な様々な遺伝子にも変異が導入されていることが想像された。このため、FLT3 遺伝子に絞って解析した。ITD 変異および D835V 変異または Y842C 変異が全クローンから検出され、さらにミドスタウリン耐性細胞では N676 変異が、ギルテリチニブ耐性細胞では F691 変異が多く検出された。これらの変異は両薬剤における主要な耐性変異であるため、以降の解析対象から除外した。その他に出現した変異は、頻度は少なかったものの、ミドスタウリン耐性細胞からは 6 種類のアミノ酸変異が、ギルテリチニブ耐性細胞からは 5 種類のアミノ酸変異が検出された。これらのいずれの変異も、FLT3 阻害薬耐性としての報告はなかった。

FLT3-ITD に D835V あるいは Y842C と、検出したアミノ酸変異のいずれか 1 つを加えた二重変異体を作製して、再導入実験を実施した。二重変異型 FLT3-ITD 安定発現細胞の FLT3 阻害薬に対する感受性を解析したところ、キザルチニブにはすべての細胞が耐性を示した。続いて、D835V 型の二重変異型 FLT3-ITD 発現細胞では、3 株がミドスタウリンに耐性を示し、このうちの 2 株はギルテリチニブにも耐性を示した。一方、Y842C 型の二重変異型 FLT3-ITD 発現細胞では、Y842C 単独変異細胞よりもミドスタウリンおよびギルテリチニブに対する耐性度は低下したものの、2 株は FLT3-ITD 発現細胞に比較してギルテリチニブ耐性を示した。FLT3 の下流シグナルを解析した結果、重複耐性を示した細胞株ではいずれも FLT3 阻害薬の抑制効果は認めない、あるいは減弱していた。

本研究は、解析が継続中であるため、検出されたアミノ酸変異の詳細を現時点では明らかにすることはできない。しかし、FLT3 阻害薬重複耐性を示したアミノ酸変異部位は、以下のようまとめることができた。

FLT3 の ATP 結合部位の C-lobe 内に、複数の異なるアミノ酸変異を認めた
アクティベーションループを裏打ちする ヘリックス内に、複数の異なるアミノ酸変異を認めた

今後 *in silico* モデリング等のさらなる解析を要するものの、以上の結果と既報の結晶構造解析から、上記のアミノ酸変異は ATP 結合部位を開口型または閉口型に変化させ、FLT3 阻害薬の親和性を著しく低下させたもの推測される。その結果、FLT3 阻害薬の活性は低下し、薬剤に耐性化したと考察される。これらの変異は二重変異型 FLT3 の解析から得られたものであるが、FLT3 阻害薬の逐次的な処理によるものか、単剤でも出現するものかは現時点では判断としない。しかし、いずれにしても FLT3 阻害薬の活性を低下させるものであり、これらの変異型 FLT3 に対する阻害薬の開発またはドラッグリポジショニングが AML 治療効果の向上させるものと期待される。



本研究は、複数の FLT3 阻害薬の逐次使用後に薬剤耐性 (重複耐性) が生じるのか、耐性が生じた場合の分子機構を解析し、重複耐性の克服法を見出すことを目的として実施した。本研究結果により、複数の FLT3 阻害薬を使用すると交差耐性が生じることを示された。その分子機構解析では、RYK を介した Wnt/ β -catenin シグナルへのバイパス経路の構築が示されたことや、FLT3 の ATP 結合部位内に新たな変異が挿入されることが示唆された。したがって、Wnt/ β -catenin シグナルを阻害する薬剤が FLT3 阻害薬耐性 AML の克服に有効であることや、重複変異型 FLT3 に阻害活性を有する新たな薬剤の開発が求められることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miyazawa Masanori, Yamamoto Yuichiro, Katayama Kazuhiro, Sugimoto Yoshikazu, Noguchi Kohji	4. 巻 114
2. 論文標題 Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication and transcription activator protein activates CD274/PD L1 gene promoter	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1718 ~ 1728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15673	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 -
1. 著者名 Nagase Kenichi, Kitazawa Sakiko, Kogure Toshihiko, Yamada Sota, Katayama Kazuhiro, Kanazawa Hideko	4. 巻 286
2. 論文標題 Viral vector purification with thermoresponsive-anionic mixed polymer brush modified beads-packed column	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Separation and Purification Technology	6. 最初と最後の頁 120445 ~ 120445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seppur.2022.120445	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 Araki Naoya, Morita Tokio, Akiyoshi Takeshi, Kataoka Hiroki, Yajima Kodai, Katayama Kazuhiro, Imaoka Ayuko, Ohtani Hisakazu	4. 巻 46
2. 論文標題 Comparison of the inhibitory properties of the fruit component naringenin and its glycosides against OATP1A2 genetic variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100464 ~ 100464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100464	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 Han Hongye, Akiyoshi Takeshi, Morita Tokio, Kataoka Hiroki, Katayama Kazuhiro, Yajima Kodai, Imaoka Ayuko, Ohtani Hisakazu	4. 巻 47
2. 論文標題 Comparison of the transport kinetics of fexofenadine and its pH dependency among OATP1A2 genetic variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100470 ~ 100470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100470	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 Yamatani Kotoko, Ai Tomohiko, Saito Kaori, Suzuki Koya, Hori Atsushi, Kinjo Sonoko, Ikeo Kazuho, Ruvolo Vivian, Zhang Weiguo, Mak Po Yee, Kaczkowski Bogumil, Katayama Kazuhiro, Myslinski Jered, Konopleva Marina, Hayashizaki Yoshihide, Carter Bing Z., Tabe Yoko, Andreeff Michael, et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Inhibition of BCL2A1 by STAT5 inactivation overcomes resistance to targeted therapies of FLT3-ITD/D835 mutant AML	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101354 ~ 101354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2022.101354	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 Morita Tokio, Akiyoshi Takeshi, Tsuchitani Toshiaki, Kataoka Hiroki, Araki Naoya, Yajima Kodai, Katayama Kazuhiro, Imaoka Ayuko, Ohtani Hisakazu	4. 巻 70
2. 論文標題 Inhibitory Effects of Cranberry Juice and Its Components on Intestinal OATP1A2 and OATP2B1: Identification of Avicularin as a Novel Inhibitor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 3310 ~ 3320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.2c00065	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 -

1. 著者名 Katayama Kazuhiro, Nishihata Ayane	4. 巻 44
2. 論文標題 RSK Inhibition Induces Apoptosis by Downregulating Protein Synthesis in a Variety of Acute Myeloid Leukemia Cell Lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1843 ~ 1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00531	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 -

1. 著者名 Sato Ryo, Akiyoshi Takeshi, Morita Tokio, Katayama Kazuhiro, Yajima Kodai, Kataoka Hiroki, Imaoka Ayuko, Ohtani Hisakazu	4. 巻 41
2. 論文標題 Dual kinetics of OATP2B1: Inhibitory potency and pH-dependence of OATP2B1 inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100416 ~ 100416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2021.100416	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kazuhiro Katayama
2. 発表標題 Novel dual resistance mechanism of acute myeloid leukemia cells to FLT3 inhibitors
3. 学会等名 The 82nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片山 和浩
2. 発表標題 FLT3阻害薬重複耐性における新規耐性機序
3. 学会等名 第27回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片山 和浩
2. 発表標題 急性骨髄性白血病細胞におけるFLT3阻害薬重複耐性の分子機構解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上 万莉、辻 泰弘、寺田 一樹、片山 和浩
2. 発表標題 リネゾリドとリファンピシンの薬物間相互作用に関わる因子の探索
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤 理佐子、菊地 結、大越 一輝、羽田 紀康、片山 和浩
2. 発表標題 ロウバイ/ソシンロウバイ抽出物による急性骨髄性白血病細胞の増殖抑制
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiro Katayama
2. 発表標題 Characterization of dual resistant AML cells to FLT3 inhibitors
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suguru Takeda, Shingo Kondo, Kazuhiro Katayama, Yu Kato, Yoshikazu Sugimoto
2. 発表標題 SYDE1 upregulates P-glycoprotein in human colorectal cancer SW620 cells
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片山 和浩
2. 発表標題 FLT3阻害薬に重複耐性を示す急性骨髄性白血病細胞の耐性機構解析
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片山 和浩
2. 発表標題 RSK阻害薬BI-D1870による急性骨髄性白血病細胞の増殖抑制
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Katayama
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying dual resistance to FLT3 inhibitors in AML cells
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片山 和浩
2. 発表標題 RSK阻害薬BI-D1870はタンパク質合成を阻害し、急性骨髄性白血病細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------