

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591344

研究課題名(和文)細胞内エストロゲンシグナル経路の可塑性とアロマターゼ阻害剤耐性機序の解明

研究課題名(英文)Flexibility of intracellular estrogen signaling pathway and mechanism of aromatase inhibitor-resistance

研究代表者

林 慎一 (HAYASHI, Shinichi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60144862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：アロマターゼ阻害剤(AI)耐性機序の解明を目的とし、我々が以前樹立したERE-GFP導入ER陽性乳癌細胞を親株にして、長期エストロゲン枯渇状態やアンドロゲン添加状態で生き残ったコロニーをER活性によるGFP蛍光を指標にして複数株を単離・樹立することによって最終的に6種類の耐性機序の異なった細胞を作製した。それらの性質を詳細に解析した結果、PI3K-Akt経路を介したERのリガンド非依存的活性化による耐性細胞、エストロゲン様活性を有するアンドロゲン代謝産物を産生して利用する耐性株やアンドロゲンそのものに依存してアンドロゲン受容体を介して増殖促進するものなど、複数の新規耐性機序を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the aromatase inhibitor (AI)-resistant mechanism, we established 6 kinds of resistant cell lines having different resistant mechanisms from ERE-GFP introduced MCF-7 cells which we established previously. These resistant cells were established by long-term estrogen depletion and/or androgen supplemented under monitoring ERE-GFP activity. The characterization of these cell lines revealed novel hormonal therapy-resistant mechanisms such as ligand-independent ER activation by phosphorylation from PI3K-Akt pathway, ER activation by estrogen-like androgen metabolite (3 $\beta$ HSD), or androgen receptor-dependent growth mechanism.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：エストロゲン ホルモン療法耐性 アロマターゼ阻害薬 MCF-7細胞 乳癌 シグナル伝達 GFP アンドロゲン

### 1. 研究開始当初の背景

乳癌の罹患率は我が国において近年急速に上昇している。乳癌の発生・進展にはエストロゲンが深く関わっており、またエストロゲンとその受容体がホルモン療法の標的になっており、進行再発癌、術後補助療法、術前治療と、幅広い局面で施行され、良い成績を上げている。現在そのホルモン療法の中心となっている薬剤が AI 剤である。しかし、近年その AI に対する耐性が問題となってきている。AI 治療再発後には、他の種類の AI や抗エストロゲン剤を用いた治療、または化学療法などが施行されるが、それぞれの患者に対してどの治療法を選択すべきであるかに関してはその機序が明らかでないため、明確な指標はない。

エストロゲンは本来、各種標的臓器においてリガンド依存性転写因子でもあるエストロゲン受容体(ER)を介して下流標的遺伝子の発現を制御することにより、細胞の増殖・文化を調節しており、その機序が乳癌の増殖・進展にも関与していると思われる。特に閉経後乳癌においては癌周囲の間質繊維芽細胞内のアロマトラーゼによってエストロゲンが合成され癌細胞に供給されていることが重要であり、まさにその点が AI 剤の標的になっており、エストロゲンを枯渇させることで乳癌細胞の増殖を抑えている。しかし、我々は個々の乳癌において ER 陽性の癌細胞を刺激するシグナルがエストロゲンだけではないことも明らかにした(原著論文 Yamaguchi Y. et al. *Cancer Res.*, 65: 4653-4662, 2005)。

培養細胞を用いた基礎的な研究からも ER の活性化はリガンドのみでなく、リン酸化などの蛋白修飾によっても起こることが示唆されている。すなわち、エストロゲンシグナル経路が増殖因子等の刺激化に引き起こされる細胞内リン酸化カスケードの影響を受けることが考えられる。しかし、実際の乳癌においてそのような機序が機能しているのかは明らかでなく、また、それらのエストロゲン枯渇耐性への役割も十分わかっていない。これまで我々は乳癌のエストロゲン受容体、およびその標的遺伝子の役割について様々な研究を行い、乳癌における ER の機能と重要性を明らかにしてきた。また、それらの成果の臨床応用として、新たな乳癌の個別化、ホルモン療法の適応を決める新たな診断指標の探索を行ってきた(総説 Hayashi S. et al. *Cancer Sci.*,100:1773-1778,2009)。それらの研究の中で、細胞に ERE-GFP を安定導入した ER 陽性乳癌細胞 MCF7-E10 細胞を樹立して生きたまま ER 活性をモニターできるレポーター細胞として用いている。そこで、今回、この細胞を親株として、長期エストロゲン枯渇状態や AI 添加状態で生き残ってきたコロニーを GFP のコロニーを指標にして ER 活性を保ったものとそうでないものからそれぞれ複数単離し、細胞株として樹立する

ことによって複数種の耐性モデル細胞を作製し、それらの characterization を詳細に行うことによって、その機序を明らかにする。また、実際の AI 再発症例検体の ER 活性や示唆された耐性機序について解析し、検証する。

### 2. 研究の目的

近年の閉経後乳癌の内分泌治療の中心はアロマトラーゼ阻害剤(AI)である。最初の第3世代の AI が臨床に用いられるようになって10年近くが経過し、近年その再発や耐性が大きな問題となっている。その原因には治療に伴う細胞内のエストロゲンシグナル経路の変化がひとつの大きな要因になっていると思われる。そこで我々が以前樹立した ERE-GFP 導入 ER 陽性乳癌細胞を親株にして各種耐性モデル細胞を作製し、そのシグナル経路を解析し、また臨床検体を用いた検討結果と合わせて詳細なメカニズムを明らかにし、AI 耐性克服の戦略を見出す。

### 3. 研究の方法

特に仮説として次ページの図のような5つの予想される耐性機序を想定し、研究期間内にそれらについてひとつずつ検証していく。まず、GFP 陽性、陰性のそれぞれのエストロゲン(E2)枯渇耐性株を複数作製し、また、E2 枯渇で増殖因子添加による耐性株も作成し、4番と5番の機序の可能性について細胞内シグナル経路を解析することで検証する。また、1番から3番の可能性について調べるために、ERE-GFP を有する細胞株にさらにアロマトラーゼ発現ベクターを導入することにより、アロマトラーゼ酵素を有する ER 陽性乳癌レポーター細胞を作製し、これを E2 枯渇、テストステロン添加、AI 剤添加にて長期培養し、新たな耐性株を樹立し、それらを同様に詳細に解析する。これによってどの仮説が実際に乳癌細胞内で起こりうるのか、そのメカニズムはどのようなものか、エストロゲンシグナル経路はどのように変化するのかということについて明らかにする。それによって、再発患者の個別化を可能にする指標の開発に役立て、またそれぞれの機序の克服のためにとりうる治療法を明らかにする。

## AI耐性のメカニズム(仮説)

1. AI に対する代謝能、排出能の亢進
  2. アロマターゼの構造的質的变化
- } エストロゲンを供給する側の変化

### 3. エストロゲン以外のリガンドによるERの活性化

副腎アンドロゲン代謝産物

### 4. リガンド非依存性のERの活性化

増殖因子シグナルによるリン酸化経路

### 5. ER非依存性の増殖能の獲得

ER機能の低下またはER陰性へ

## 4. 研究成果

研究の目的における、ERE-GFP 導入 ER 陽性乳癌細胞を親株にして各種耐性モデル細胞を作製し、そのシグナル経路を解析した。長期エストロゲン枯渇状態や *in vivo* に近い、アンドロゲン添加状態や AI 剤添加状態で生き残ったコロニーを ER 活性による GFP 蛍光を指標にして複数株を単離・樹立することによって、最終的に 6 種類の耐性機序の異なった耐性モデル細胞を作製した(特許申請中: 特願 2011-152458 特願 2013-108774)。そしてそれらの characterization を詳細に行った結果、従来も報告されていた PI3K-Akt 経路を介した ER のリガンド非依存的活性化による耐性細胞が得られたが(原著論文 J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 139: 61-72, 2014) 他にもエストロゲン様活性を有するアンドロゲン代謝産物を産生して利用する耐性株(原著論文 Breast Cancer Res. Treat. 139:731-740, 2013 及び Breast Cancer Res. Treat. 143(1), 69-80, 2014) やアンドロゲンそのものに依存してアンドロゲン受容体を介して増殖促進するもの(投稿中)など、これまでに知られていない複数の新規耐性機序を明らかにした。今後、さらに研究を進めて、それぞれの機序を識別するバイオマーカーを明らかにして再発乳癌の個別化を可能にすることで、2 次医療の奏効性を上げ得るかもしれない。

## 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 13 件)

1. Yamaguchi Y, Seino Y, Takei H, Kurosumi M, and Hayashi S. Detection of estrogen-independent growth-stimulating activity in breast cancer tissues: implication for tumor aggressiveness.

Cancer Microenvironment, in press, 2014. 査読: 無

2. Higuchi T, Gohno T, Nagatomo T, Tokiniwa H, Niwa T, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Hayashi S. Variation in use of estrogen receptor a gene promoters in breast cancer compared by quantification of promoter-specific mRNA. Clin. Breast Cancer, in press, 2014. 査読: 無
3. Hanamura T, Niwa T, Gohno T, Kurosumi M, Takei H, Yamaguchi Y, Ito K, Hayashi S. Possible role of the aromatase-independent steroid metabolism pathways in hormone responsive primary breast cancers. Breast Cancer Res. Treat. 143(1), 69-80, 2014(Jan). 査読: 有 DOI: 10. 1007/s10549-013-2788-3
4. Fujiki N, Konno H, Kaneko Y, Gohno T, Hanamura T, Imami K, Ishihama Y, Nakanishi K, Niwa T, Seino Y, Yamaguchi Y, Hayashi S. Estrogen response element-GFP (ERE-GFP) introduced MCF-7 cells demonstrated the coexistence of multiple estrogen-deprivation resistant mechanisms. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 139, 61-72, 2014(Jan). 査読: 有 URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2013.08.012>
5. Hanamura T, Niwa T, Nishikawa S, Konno H, Gohno T, Tazawa C, Kobayashi Y, Kurosumi M, Takei H, Yamaguchi Y, Ito K, Hayashi S. Androgen metabolite-dependent growth of hormone receptor-positive breast cancer as a possible aromatase inhibitor-resistance mechanism. Breast Cancer Res. Treat. 139(3), 731-740, 2013(Jun) 査読: 有 DOI: 10. 1007/s10549-013-2595-x
6. Takagi K, Moriya T, Kurosumi M, Oka K, Miki Y, Ebata A, Tushima T, Tsunekawa S, Takei H, Hirakawa H, Ishida T, Hayashi S, Kurebayashi J, Sasano H, Suzuki T. Intratumoral estrogen concentration and expression of estrogen-induced genes in male breast carcinoma: comparison with female breast carcinoma. Hormones and Cancer. 2013 Feb;4(1):1-11 査読: 有 DOI: 10. 1007/s12672-012-0126-6
7. Gohno T, Seino Y, Hanamura T, Niwa T, Matsumoto M, Yaegashi N, Oba H, Kurosumi M, Takei H, Yamaguchi Y, Hayashi S. Individual transcription activity of estrogen receptors in primary breast cancer and its clinical significance. Cancer Medicine, 1(3), 328-337, 2012(Dec). 査読: 有 DOI: 10. 1002/cam4.41

8. Suda T, Oba H, Takei H, Kurosumi M, Hayashi S, Yamaguchi Y. ER-activating ability of breast cancer stromal fibroblasts is regulated independently of alteration of TP53 and PTEN tumor suppressor genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 428, 259-263, 2012 査読：有 URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.035>
  9. Kataoka M, Yamaguchi Y, Moriya Y, Sawada N, Yasuno H, Kondoh K, Evans DB, Mori K, and Hayashi S. Antitumor activity of chemo-endocrine therapy in premenopausal and postmenopausal models with human breast cancer xenografts. *Oncology Reports*, 27, 303-310, 2012. 査読：有 DOI: 10.3892/or.2011.1541
  10. Tokuda E, Seino Y, Arakawa A, Saito M, Kasumi F, Hayashi S, and Yamaguchi Y. Estrogen receptor- $\alpha$  directly regulates sensitivity to paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 133(2):427-36, 2012. 査読：有 DOI: 10.1007/s10549-011-1758-x
  11. Onoda A, Ueno T, Uchiyama S, Hayashi S, Kato K, Wake N. Effects of S-equol and natural S-equol supplement (SE5-OH) on the growth of MCF-7 in vitro and as tumors implanted into ovariectomized athymic mice. *Food Chem Toxicol.* 49(9), 2279-2284, 2011.(Sep) 査読：有 DOI:10.1016/j.fct.2011.06.027
  12. Dennis MK, Field AS, Burai R, Ramesh C, Petrie WK, Bologna CG, Oprea TI, Yamaguchi Y, Hayashi S, Sklar SLA, Hathaway HJ, Arterburn, JB, and Prossnitz ER. Identification of a GPER/GPR30 antagonist with improved estrogen receptor counterselectivity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 358-366, 2011. 査読：有 DOI:10.1016/j.jsmb.2011.07.002
  13. Honma N, Saji S, Hirose M, Horiguchi S, Kuroi K, Hayashi S, Ustumi T, Harada N. Sex steroid hormones in pairs of tumor and serum from breast cancer patients and pathobiological role of androstene-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol. *Cancer Sci.*, 102, 1848-1854, 2011. 査読：有 DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.07.002
- [学会発表](計 37 件)
1. 藤井里圭、花村徹、丹羽俊文、笹野公伸、石田孝宣、大内憲明、林慎一：アンドロゲン受容体依存性増殖を示すアロマターゼ阻害剤耐性モデル乳癌細胞. 第 14 回ホルモンとがん研究会(東京) 2013 年 7 月 12 ~ 13 日
  2. 林慎一：ER 陽性閉経後乳癌治療と Clinical Question. Breast Cancer Scientific Exchange Meeting in Sendai (仙台) 2013 年 7 月 2 日
  3. 林慎一：Luminal 型乳癌のトランスレショナルリサーチについて. 第 21 回日本乳癌学会学術総会シンポジウム(浜松) 2013 年 6 月 28 日
  4. 樋口徹、遠藤恵、花村徹、郷野辰幸、丹羽俊文、山口ゆり、堀口淳、竹吉泉、林慎一：Estrone Sulfate 依存性 Aromatase Inhibitor 耐性ヒト乳癌細胞株の増殖機構. 第 21 回日本乳癌学会学術総会(浜松) 2013 年 6 月 27 ~ 29 日
  5. 花村徹、丹羽俊文、郷野辰幸、山口ゆり、黒住昌史、武井寛幸、伊藤研一、林慎一：閉経後ホルモン感受性乳癌における Androgen 代謝による Aromatase 非依存性 ER 活性化機構と新規治療の可能性. 第 21 回日本乳癌学会学術総会(浜松) 2013 年 6 月 27 ~ 29 日
  6. 藤井里圭、花村徹、丹羽俊文、石田孝宣、大内憲明、林慎一：アンドロゲン受容体 (AR) 依存性増殖を示すアロマターゼ阻害剤 (AI) 耐性モデル乳癌細胞株. 第 21 回日本乳癌学会学術総会(浜松) 2013 年 6 月 27 ~ 29 日
  7. 林慎一：アロマターゼ阻害剤耐性機序と新規治療の可能性. 第 17 回がん分子標的治療学会 ランチョンセミナー(京都) 2013 年 6 月 14 日
  8. 林慎一：ホルモン療法耐性機序の多様性と新たな治療戦略. 第 25 回日本内分泌外科学会総会シンポジウム(山形) 2013 年 5 月 24 日
  9. 林慎一：閉経後進行・再発乳癌に対する薬物療法. Breast Cancer Scientific Exchange Meeting in Sendai (仙台) 2013 年 5 月 14 日
  10. Toru Hanamura, Toshifumi Niwa, Sayo Nishikawa, Hiromi Konno, Tatsuyuki Gohno, Chika Tazawa, Yasuhito Kobayashi, Masafumi Kurosumi, Hiroyuki Takei, Yuri Yamaguchi, Ken-ichi Ito, Shin-ichi Hayashi：The androgen metabolite-dependent growth of hormone receptor positive breast cancer as a possible aromatase inhibitor-resistance mechanism. American Association for Cancer Research ANNUAL MEETING 2013 (Washington) April 6-10, 2013
  11. 林慎一：再発乳癌に対する新たな治療の可能性. Breast Cancer Round

- Meeting 2013 (仙台) 2013年4月5日
12. 稲葉綾香、花村徹、山口ゆり、林慎一：乳癌においてエストロゲンの制御を受ける FOX 遺伝子. 第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡) 2012 年 12 月 11 ~ 14 日
  13. Toru Hanamura, Toshifumi Niwa, Sayo Nishikawa, Hiromi Konno, Tatsuyuki Ghono, Yasuhito Kobayashi, Masafumi Kurosumi, Hiroyuki Takei, Yuri Yamaguchi, Ken-ichi Ito, Shin-ichi Hayashi : The androgen metabolite-dependent growth in hormone receptor positive breast cancer as a novel aromatase inhibitor-resistance mechanism. Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (San Antonio, USA) December 4-8, 2012
  14. Toshifumi Niwa, Junko Takanobu, Yuri Shinagawa, Haruna Mori, Tatsuyuki Gohno, Yuri Yamaguchi, Takashi Suzuki, and Shin-ichi Hayashi : Membrane-type Estrogen Receptor in Breast Cancer Cells Activated by Specific Ligands. 15<sup>th</sup> International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer (Kanazawa, Japan) November 15-17, 2012
  15. Tatsuyuki Gohno, Fumihiko Suzuki, Toru Hanamura, Yuko Seino, Yuri Yamaguchi, Chika Tazawa, Toshifumi Niwa, Junn Yanagisawa, Shin-ichi Hayashi : Multiple Epigenetic Regulation Mechanism of CHIP Gene and Clinical Significance of Its Functional Re-expression Analysis in Breast Cancer. 15<sup>th</sup> International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer (Kanazawa, Japan) November 15-17, 2012
  16. Yuri Yamaguchi, Hanako Oba, Kenichi Inoue, Tetsuji Suda, Yuko Seino, Hiroyuki Takei, Masafumi Kurosumi, Atsushi Mizokami, Shin-ichi Hayashi : Estrogen Signal-Related Heterogeneity of Carcinoma-Associated Fibroblasts in Breast Cancer. 15<sup>th</sup> International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer (Kanazawa, Japan) November 15-17, 2012
  17. Takako Ito, Nozomi Sato, Chika Tazawa, Yuri Yamaguchi, Takuya Moriya, Hisashi Hirakawa, Shin-ichi Hayashi : Heterogeneity of Luminal-type Breast Cancer and Cancer Stemness. 15<sup>th</sup> International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer (Kanazawa, Japan) November 15-17, 2012
  18. Shin-ichi Hayashi, Yuri Yamaguchi : Individualization of Luminal-subtype Breast Cancer and Hormonal Therapy Resistance. 15<sup>th</sup> International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer (Kanazawa, Japan) November 15-17, 2012
  19. 佐藤望、伊藤貴子、田中美穂、田澤智香、山口ゆり、林慎一：各種乳癌細胞株の癌幹細胞性の検討とサブタイプの可塑性. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  20. 長友隆将、郷野辰幸、樋口徹、丹羽俊文、林慎一：ホルモン療法耐性乳癌細胞におけるエストロゲンレセプターの発現低下とそのエピゲノム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  21. 樋口徹、郷野辰幸、長友隆将、丹羽俊文、堀口淳、竹吉泉、林慎一：乳癌におけるエストロゲンレセプター (ER) 遺伝子の promoter usage の意義. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  22. 山口ゆり、須田哲司、黒住献、武井寛幸、黒住昌史、林慎一：乳癌幹細胞に対する癌微小環境の解析. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  23. 郷野辰幸、鈴木史彦、花村徹、清野祐子、山口ゆり、田澤智香、柳澤純、丹羽俊文、林慎一：乳癌における CHIP 遺伝子発現に関わるエピジェネティック制御機構の解析. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  24. 伊藤貴子、佐藤望、田澤智香、山口ゆり、森谷卓也、平川久、林慎一：乳癌組織分離細胞の癌幹細胞性の検討. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  25. 稲葉綾香、林慎一：ER 陽性乳癌におけるエストロゲン依存性の FOXC1 の発現. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  26. 高信純子、丹羽俊文、品川優理、郷野辰幸、山口ゆり、鈴木貴、林慎一：乳癌細胞膜型エストロゲン受容体に対するエストロゲンの配向性と ERK の活性化. 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌) 2012 年 9 月 19 ~ 21 日
  27. 須田哲司、清野祐子、黒住献、武井寛幸、黒住昌史、林慎一、山口ゆり：ER 活性化能の異なる乳癌間質線維芽細胞が構築する癌微小環境の解析. 第 71 回

- 日本癌学会学術総会(札幌)2012年9月19~21日
28. 樋口徹、郷野辰幸、長友隆将、堀口淳、竹吉泉、林 慎一：ER 遺伝子の Promoter Usage・エピゲノム制御と ER 陽性乳癌個別化. 第 20 回日本乳癌学会学術総会(熊本)2012年6月28~30日
  29. 佐藤望、伊藤貴子、田中美穂、田澤智香、森谷卓也、平川久、山口ゆり、林 慎一：ホルモン療法耐性細胞と癌幹細胞性の検討. 第 20 回日本乳癌学会学術総会(熊本)2012年6月28~30日
  30. 花村徹、丹羽俊文、遠藤恵、郷野辰幸、山口ゆり、黒住昌史、武井寛幸、伊藤研一、林 慎一：Androgen シグナル抑制による AI 剤耐性機構. 第 20 回日本乳癌学会学術総会(熊本)2012年6月28~30日
  31. 伊藤貴子、佐藤望、田澤智香、山口ゆり、森谷卓也、平川久、林 慎一：癌幹細胞性による Luminal 型乳癌の新たな個別化. 第 20 回日本乳癌学会学術総会(熊本)2012年6月28~30日
  32. 林 慎一：アロマトーゼ阻害剤耐性機序の多様性と治療戦略の基礎. 第 20 回日本乳癌学会学術総会(熊本)2012年6月28~30日
  33. 林 慎一：特別講演. ER 陽性乳癌のホルモン療法耐性獲得機序とその克服. 第 8 回日本乳癌学会関東地方会(大宮)2011年12月3日
  34. Shin-ichi Hayashi, Yuri Yamaguchi. Individualization for Therapeutic Management of Luminal Subtype Breast Cancer. Grobal Breast Cancer Conference 2011 (Seoul, Korea) October 6-8, 2011
  35. 藤木夏、今野広海、郷野辰幸、山口ゆり、清野祐子、丹羽俊文、林 慎一：エストロゲン枯渇耐性乳癌細胞株の ER 非依存的増殖における JNK の役割. 第 70 回日本癌学会学術総会(名古屋)2011年10月3~5日
  36. 遠藤恵、花村徹、郷野辰幸、丹羽俊文、林 慎一：レトロゾール耐性 MCF-7 におけるアロマトーゼ非依存的なエストロゲン産生メカニズム. 第 70 回日本癌学会学術総会(名古屋)2011年10月3~5日
  37. 花村徹、丹羽俊文、西川紗世、今野広海、郷野辰幸、田澤智香、山口ゆり、伊藤研一、林 慎一：アンドロゲン代謝産物依存性増殖を示す乳癌細胞株の樹立と新たなアロマトーゼ阻害薬耐性機序の検討. 第 19 回日本乳癌学会学術総会(仙台)2011年9月2~4日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計2件)

1. 名称：ホルモン療法耐性乳癌細胞株及びそれを用いた薬剤スクリーニング方法  
発明者：林 慎一  
権利者：東北大学  
種類：特許  
番号：特願 2011-152458  
出願年月日：2011年7月11日  
国内外の別：国内
2. 名称：アンドロゲンレセプター依存性乳癌細胞株の作成方法、該当細胞株を用いたスクリーニング方法、ならびに乳癌患者におけるアンドロゲンレセプター依存性獲得の判定方法、キット及びマーカー  
発明者：林 慎一、藤井里圭  
権利者：東北大学  
種類：特許  
番号：2013-108774  
出願年月日：2013年5月23日  
国内外の別：国内

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
林 慎一 (HAYASHI SHINICHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60144862

- (2) 研究分担者 ( )

研究者番号：

- (3) 連携研究者 ( )

研究者番号：