

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590469

研究課題名(和文)次世代分子標的治療実現に向けたマルチキナーゼ阻害薬のリプロファイリング

研究課題名(英文) Re-profiling of protein kinase inhibitors for next generation molecular target therapy

研究代表者

津田 真寿美 (Tsuda, Masumi)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30431307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：現在、実臨床においてキナーゼを標的とした分子標的治療薬が使用されているが、耐性細胞の出現など克服すべき問題も多い。本研究では、各種分子標的治療薬に対する耐性メカニズムを解明し、耐性解除のために有効なキナーゼ阻害剤の選定とリプロファイリングを目的とした。本研究結果より、EGFR、c-Met、PDGFRに対する各種キナーゼ阻害剤耐性ヒト膠芽腫細胞株において、c-Met阻害剤はEGFRのATP結合部位に対する薬剤交叉は示さなかったものの、EGFR signalingを含めた複数のシグナル経路を抑制し、さらにPI3K阻害剤と併用することで薬剤耐性を解除できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Several molecular therapeutics targeting protein tyrosine kinases have recently been attempted; however, an emerging drug resistance is a crucial issue. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive brain tumor. Despite technological advances in surgery, combined with regimens of radiotherapy and new generation chemotherapy with temozolomide, the median survival is still 15 months. Here, we established cell lines acquired drug resistance to individual tyrosine kinase inhibitor (TKI) for EGFR, c-Met, and PDGFR that highly expressed in GBM, and characterized the underlying mechanisms. We found that c-Met inhibitor effectively abrogated TKIs-dependent enhancement of phosphorylation of EGFR, although it did not effect on the ATP-binding ability of EGFR. In addition, the combination therapy of c-Met and PI3K inhibitors might be a powerful approach to abolish the TKI resistance for molecular target therapy in GBM, by inhibiting phosphorylations of Akt, Src, and p38 MAPK.

研究分野：腫瘍のシグナル伝達研究

キーワード：腫瘍 分子標的治療 キナーゼ阻害剤 薬剤耐性 シグナル伝達

### 1. 研究開始当初の背景

チロシンおよびセリン・スレオニンキナーゼ (以下 Y キナーゼ、ST キナーゼ) による「リン酸化」は、迅速かつ特異的な細胞内シグナル伝達の鍵となるイベントで、その制御機構の破綻は癌など多くの疾病の発症や悪性化に關与する。実際、ヒト乳癌の発生・転移・薬剤耐性には、HER-2 や Src を始め各種キナーゼの異常な活性化が深く關与することが明らかとなっている (*Nature Med* 2011;17:461-9)。現在、gefitinib (EGFR 阻害薬) や imatinib (BCR-ABL 阻害薬) などキナーゼを標的とした分子標的治療薬が実臨床でも使用されているが、低い奏功率、副作用や耐性細胞の出現など克服すべき問題も多い。この一因は、癌細胞では複数のキナーゼ活性化によるシグナル伝達経路の複雑かつ異常なクロストークが生じていることにある。

申請者は従前研究によって、キナーゼの特異的阻害薬として頻用されている薬剤の中には、Y・ST キナーゼの垣根を越え、複数のキナーゼを標的とするものが存在することを明らかにしている。実際、Src チロシンキナーゼ阻害薬 SU6656 は、セリン・スレオニンキナーゼ Aurora も標的とし、Src と Aurora の ATP 結合部位の構造類似性が二重抑制を可能にすることを報告した (*Eur J Cancer* 2012;48:2417-30)。この結果は、近年、構造生物学の分野において、キナーゼの ATP 結合部位の「構造類似性」に基づいた新たなクラスター分類が進められていることに支持される (*Bioinformatics* 2010;26:198-204)。

分子標的治療において、この構造類似性を逆手に取り、単剤で癌特異的な活性化キナーゼを複数同時に抑制できれば、副作用を増やすことなく治療効果のみを増強することが可能となると期待される。

### 2. 研究の目的

上記の背景を受けて、本研究では、現在癌治療において重大な問題となっている各種分子標的治療薬に対する耐性メカニズムを解明するため、耐性細胞において活性化しているキナーゼを同定ならびに活性化メカニズムを解明し、耐性解除のために有効なキナーゼ阻害薬の選定を目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究目的解決のため、ヒト膠芽腫細胞株 KMG4 を用いて EGFR、c-Met、PDGFR 阻害薬に対する耐性細胞株を樹立後、各細胞株で活

性化亢進しているキナーゼおよびその下流シグナル伝達経路を同定、薬剤耐性を解除するために最も効率の良いキナーゼ阻害薬を洗い出す。

#### (1) ヒト脳腫瘍の分子標的治療薬耐性獲得に重要なキナーゼの同定

ヒト膠芽腫細胞株 KMG4 を、3種類の Y キナーゼ (EGFR、c-Met、PDGFR) に対する阻害薬で長期間処理し、薬剤耐性細胞株を樹立した。これらの薬剤耐性株を用いてリン酸化アレイ (RayBio Phosphorylation Antibody Array I) を実施し、全ての耐性細胞株で普遍的に活性化しているキナーゼを同定した。活性化が認められたキナーゼに対しては、イムノプロットングでその信頼性を検証した。

#### (2) 分子標的治療薬 (キナーゼ阻害薬) 耐性獲得メカニズムの解明

樹立した3種類の分子標的治療薬耐性細胞を用いて、遺伝子プロファイリング、タンパク質プロファイリングを行い、pathway 解析にて治療抵抗性獲得シグナル経路を解明した。具体的には、分子標的治療薬処理後経時的にマイクロアレイ解析 (SurePrint G3 Human GE 8x60K, ver.2.0) およびタンパク質リン酸化解析を実施し、全ての耐性株で共通して発現亢進あるいは活性化亢進しているシグナル経路を解明した。発現量およびリン酸化量に変化が認められた分子に対しては、定量的 RT-PCR およびイムノプロットングを行い、それらの信憑性を検討した。また、KMG4 細胞で得られた結果の普遍性を、他の膠芽腫細胞株ならびに初代培養細胞を用いて検討した。

#### (3) キナーゼ阻害薬の抑制プロファイル構築

上記で同定された薬剤耐性獲得シグナル経路において、重要と想定されるキナーゼの標的分子に対する FRET バイオセンサーを用いて、耐性獲得細胞におけるシグナル経路の活性化状態を検討した。さらに、薬剤耐性獲得細胞を各種キナーゼ (EGFR、c-Met、FAK、PI3K、Src、ERK) に対する阻害薬で処理し、活性化シグナルを抑制し、治療抵抗性を解除するのに有用であるかを検討した。薬剤処理によって活性化の低下が認められたキナーゼに関しては、PyMOL ソフトウェアを用いてキナーゼ阻害薬とキナーゼの ATP 結合領域の *in silico* 構造解析を行い、結合可能性およびキナーゼ間の交叉を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ヒト脳腫瘍の分子標的治療薬耐性獲得に重要なキナーゼの同定

ヒト膠芽種細胞株KMG4を用いて、EGFR、c-Met、PDGFR各阻害剤に対する薬剤耐性株を樹立した。これらの耐性細胞を用いてリン酸化アレイを実施し、コントロール細胞（薬剤無処理）と比較して、6種類のキナーゼが活性亢進、また3種類のキナーゼ活性が低下していることが明らかとなった。この結果は、イムノプロットングにより検証した。

##### (2) 分子標的治療薬（キナーゼ阻害薬）耐性獲得メカニズムの解明

樹立した3種類の分子標的治療薬耐性細胞を用いてcDNAマイクロアレイ解析を実施し、全ての薬剤耐性株で共通して発現亢進が認められるキナーゼ関連シグナル伝達経路（5経路）を同定した。この内、JAK-STATやFAKに関しては、マイクロアレイでの発現変動と(1)のリン酸化アレイでの活性化状態が相関した。これらの分子のmRNA発現量およびリン酸化状態に関しては、qRT-PCRおよびイムノプロットングで検証した。また結果の普遍性を検証するため、他の4種のヒト膠芽腫細胞株（U138, U251, U343, U373）ならびに当教室で分離培養されたヒト膠芽腫初代細胞3種を用いて当該薬剤処理後にイムノプロットングを行い、Akt, Src, ERK, p38MAPKの活性化において再現性が確認された。

##### (3) キナーゼ阻害薬の抑制プロファイル構築

上記で同定された薬剤耐性獲得シグナル経路において、いずれの経路においてもシグナルの伝達およびその分配に重要な働きをしているアダプター分子Crkに対するFRETバイオセンサーを用いて、耐性獲得細胞におけるシグナル経路の活性化状態を検討した。さらに、各種キナーゼ（EGFR, c-Met, FAK, PI3K, Src, ERK）に対する阻害薬で細胞を処理した際のシグナル分子の活性化状態を解析した所、シグナルのクロストークならびに上下関係が明らかとなった。この中で、耐性細胞をc-Met阻害剤SU11274で処理した場合、c-Metに加えてEGFRのリン酸化低下も認められた。逆に、EGFR阻害剤処理ではc-Metの活性抑制は認められなかった。PyMOLソフトウェアを用いてc-Met阻害剤SU11274とc-MetならびにEGFRのATP結合領域の*in silico*構造解析を行った所、

SU11274とEGFRに対する高い結合親和性は認められず、またEGFRに対するSU11274のIC50値はc-Metに対するそれと較べて50倍以上高いことが明らかとなった。また、PI3K阻害剤と併用することで、耐性細胞で活性化している複数のシグナル経路が効率よく抑制されることが明らかとなった。

これらの結果から、ヒト膠芽腫における分子標的治療薬耐性株において、c-Met阻害剤はEGFRに対する交叉は認められなかったものの、耐性獲得に關与する複数のシグナル経路を抑制し、PI3K阻害剤と併用することで耐性を解除できる可能性が示唆された。現在、c-Met, EGFR, PI3Kの下流で機能し、薬剤耐性に直接關与すると示唆される候補分子も見出し、今後、薬剤耐性を解除する上でより効果的な標的分子の同定を目指す。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計15件)

1. Furukawa, J., Tsuda, M., Okada, K., Kimura, T., Piao, J., Tanaka, S., Shinohara, Y. Comprehensive glycomics of a multistep human brain tumor model reveals specific glycosylation patterns related to malignancy. **PLoS ONE**, in press, 2015. 査読有
2. Matsumoto, R., Tsuda, M., Wang, L., Maishi, N., Abe, T., Kimura, T., Tanino, M., Nishihara, H., Hida, K., Ohba, Y., Shinohara, N., Nonomura, K., Tanaka, S. CRK adaptor protein induces epithelial–mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer cells via HGF/c-Met feedback loop. **Cancer Science**, in press, 2015. doi: 10.1111/cas.12662. 査読有
3. Minami, Y., Kohsaka, S., Tsuda, M., Yachi, K., Hatori, N., Tanino, M., Kimura, T., Nishihara, H., Minami, A., Iwasaki, N., Tanaka, S. SS18-SSX-regulated miR-17 promotes tumor growth of synovial sarcoma by inhibiting p21WAF1/CIP1. **Cancer Sci.**, 105, 1152-1159, 2014. doi:10.1111/cas.12479. 査読有
4. Kohsaka, S., Hinohara, K., Wang, L., Nishimura, T., Urushido, M., Yachi, K., Tsuda, M., Tanino, M., Kimura, T., Nishihara, H., Gotoh, N., Tanaka, S. Epiregulin enhances tumorigenicity by activating the ERK/MAPK pathway in glioblastoma.

- Neuro Oncol.**, 16, 960-970, 2014. PMID: 24470554 査読有
5. Mahabir, R., Tanino, M., Elmansuri, A., Wang, L., Kimura, T., Itoh, T., Ohba, Y., Nishihara, H., Shirato, H., Tsuda, M., Tanaka, S. Sustained elevation of Snail promotes glial-mesenchymal transition after irradiation in malignant glioma. **Neuro Oncol.** 5, 671-685, 2014. doi: 10.1093/neuonc/not239. 査読有
  6. Kanno, H., Nishihara, H., Wang, L., Yuzawa, S., Kobayashi, H., Tsuda, M., Kimura, T., Tanino, M., Terasaka, S., and Tanaka, S. Expression of CD163 prevents apoptosis through the production of granulocyte colony-stimulating factor in meningioma. **Neuro Oncol.**, 15, 853-864, 2013. doi: 10.1093/neuonc/not028. 査読有
  7. Kawamata, F., Homma, S., Kamachi, H., Einama, T., Kato, Y., Tsuda, M., Tanaka, S., Maeda, M., Kajino, K., Hino, O., Takahashi, N., Kamiyama, T., Nishihara, H., Taketomi, A., and Todo, S. C-ERC/mesothelin provokes lymphatic invasion of colorectal adenocarcinoma. **J Gastroenterol.**, 49, 81-92, 2013. doi: 10.1007/s00535-013-0773-6. 査読有
  8. Takahashi, K., Orba, Y., Kimura, T., Wang, L., Kohsaka, S., Tsuda, M., Tanino, M., Nishihara, H., Nagashima, K., Sawa, H., and Tanaka, S. The Relationship between Methyl CpG Binding Protein 2 and JC Viral Proteins. **Jpn J Infect Dis.**, 66, 126-132, 2013. PMID: 23514909 査読有
  9. Kobos, R., Nagai, M., Tsuda, M., Merl, MY., Saito, T., Laé, M., Mo, Q., Olshen, A., Lianoglou, S., Leslie, C., Ostrovnyaya, I., Antczak, C., Djaballah, H., and Ladanyi, M. Combining integrated genomics and functional genomics to dissect the biology of a cancer-associated, aberrant transcription factor, the SAPSCR1-TFE3 fusion oncoprotein. **J Pathol.**, 229, 743-754, 2013. doi: 10.1002/path.4158. 査読有
  10. Fujioka, Y., Tsuda, M., Nanbo, A., Hattori, T., Sasaki, J., Sasaki, T., Miyazaki, T., and Ohba, Y. A Ca<sup>2+</sup>-dependent signaling circuit regulates influenza A virus internalization and infection. **Nat. Commun.**, 4, 2763, 2013. doi: 10.1038/ncomms3763. 査読有
- 査読有
11. Miyazaki, M., Nishihara, H., Hasegawa, H., Tashiro, M., Wang, L., Kimura, T., Tanino, M., Tsuda, M., Tanaka, S. NS1-binding protein abrogates the elevation of cell viability by the influenza A virus NS1 protein in association with CRKL. **Biochem Biophys Res Commun.**, 441, 953-957, 2013. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.011. 査読有
  12. Takahashi, K., Tsuda, M., Kanno, H., Murata, J., Mahabir, R., Ishida, Y., Kimura, T., Tanino, M., Nishihara, H., Nagashima, K., and Tanaka, S. Differential diagnosis of small cell glioblastoma and anaplastic oligodendroglioma: a case report of an elderly man. **Brain Tumor Pathol.**, 31, 118-123, 2013. doi: 10.1007/s10014-013-0158-9. 査読有
  13. Ohba, Y., Fujioka, Y., Nakada, S., Tsuda, M. Fluorescent protein-based biosensors and their clinical applications. **Prog Mol Biol Transl Sci.**, 113, 313-348, 2013. doi: 10.1016/B978-0-12-386932-6.00008-9. 査読有
  14. Arai, R., Tsuda, M., Watanabe, T., Ose, T., Obuse, C., Maenaka, K., Minami, A., Ohba, Y. Simultaneous inhibition of Src and Aurora kinases by SU6656 induces therapeutic synergy in human synovial sarcoma growth, invasion and angiogenesis in vivo. **Eur J Cancer**, 48, 2417-2430, 2012. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.028. 査読有
  15. Tsuda, M., Tanaka, S. Roles for Crk in cancer metastasis and invasion. **Genes & Cancer**, 3, 334-340, 2012. doi: 10.1177/1947601912458687. 査読有
- { 学会発表 } ( 計 47 件 )
- 1) Yusuke Minami, Masumi Tsuda, Shinji Kohsaka, Akio Minami, Shinya Tanaka, Norimasa Iwasaki. Mir-326 promotes tumor growth of human synovial sarcoma. 2015 Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, March 28-31, 2015, Las Vegas, USA
  - 2) Ryuji Matsumoto, Masumi Tsuda, Nobuo Shinohara, Takashige Abe, Shinya Tanaka, Katsuya Nonomura. High Aldo-keto reductase 1C1 expression in metastatic bladder cancer cells associated with invasive

- potential and drug resistance. 30th Anniversary EAU Congress, March 20-24, 2015, Madrid, Spain
- 3) Ryuji Matsumoto, Masumi Tsuda, Nobuo Shinohara, Takashige Abe, Shinya Tanaka, Katsuya Nonomura. Signaling adaptor protein CRK promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer cells via HGF-Met signaling. 30th Anniversary EAU Congress, March 20-24, 2015, Madrid, Spain
  - 4) 松本隆児、津田真寿美、篠原信雄、安部崇重、田中伸哉、野々村克也：High Aldo-Keto reductase 1C1 expression in metastatic bladder cancer cells associated with invasive potential and drug resistance. 第 66 回西日本泌尿器科学会 2014.11.6-8 倉敷市芸文館・倉敷アイビースクエア(岡山県・倉敷市)
  - 5) Heike Keilhack, Satoshi Kawano, Sarah K. Knutson, Natalie M. Warholic, Jamie Kubica, Galina Kuznetsov, Shanqin Xu, Yonghong Xiao, Roy M. Pollock, Jesse S. Smith, Kevin K. Kuntz, Yukinori Minoshima, Masumi Tsuda, Shinya Tanaka, Robert A. Copeland：Preclinical evaluation of EZH2 inhibitors in models of human synovial sarcoma. Connective Tissue Oncology Society, 2014 Annual Meeting, Oct 15-18, 2014, InterContinental Berlin Hotel, Berlin, Germany
  - 6) 三浪友輔、津田真寿美、高阪真路、田中伸哉、岩崎倫政：ヒト滑膜肉腫における miR-326 の機能解析 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 2014 年 10 月 9-10 日 城山観光ホテル(鹿児島県・鹿児島市)
  - 7) Masumi Tsuda, Lei Wang, Mishie Tanino, Taichi Kimura, Hiroshi Nishihara, Shinya Tanaka：Role of IGFBP2 in acquired drug resistance to TKIs targeting EGFR, c-Met, and PDGFR in glioblastoma 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25 日～27 日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
  - 8) Shinya Tanaka, Masumi Tsuda, Lei Wang, Michie Tanino, Taichi Kimura, Hiroshi Nishihara: Resistance to tyrosine kinase inhibitors: Transition from mesenchymal to stemness-like features in glioblastoma. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25 日～27 日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
  - 9) Masumi Tsuda, Lei Wang, Mishie Tanino, Taichi Kimura, Hiroshi Nishihara, Shinya Tanaka：EMT-stemness transition and functional properties of IGFBP2 in acquired drug resistance to TKIs targeting EGFR, c-Met, and PDGFR in glioblastoma. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Mechanisms and Model of Cancer, Aug12-16, 2014, New York, USA.
  - 10) Aiman Elmansuri, Mishie Tanino, Roshan Mahabir, Lei Wang, Taichi Kimura, Hiroshi Nishihara, Yasuhiro Hida, Hirotohi Akita, Masumi Tsuda, Shinya Tanaka：Crk adaptor protein induces EMT and metastasis via novel Rac1/Snail and RhoA/Slug signaling along with TGF- $\beta$ 1 positive feedback loop in lung cancer cell A549. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Mechanisms and Model of Cancer, Aug12-16, 2014, New York, USA.
  - 11) 古川潤一、津田真寿美、岡田和恵、木村太一、朴錦花、田中伸哉、篠原康郎：グリオーマモデル細胞を用いる不死化・癌化に伴う糖鎖発現変動の解析 第 33 回日本糖質学会年会 2014 年 8 月 10-12 日 名古屋大学豊田講堂(愛知県・名古屋市)
  - 12) 三浪友輔、津田真寿美、高阪真路、田中伸哉、岩崎倫政：ヒト滑膜肉腫における miR-326 の機能解析 第 47 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 2014 年 7 月 17-18 日 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)
  - 13) 津田真寿美、王磊、谷野美智枝、木村太一、西原広史、田中伸哉：EGFR、c-Met、PDGFR 阻害薬耐性膠芽腫細胞株における多能性獲得と IGFBP2 の機能解析 第 32 回日本脳腫瘍病理学会 2014 年 5 月 23～24 日 あわぎんホール(徳島県・徳島市)
  - 14) Masumi Tsuda, Lei Wang, Mishie Tanino, Taichi Kimura, Hiroshi Nishihara, Shinya Tanaka. Mechanisms of drug resistance to molecular target therapeutics against tyrosine kinases as EGFR, c-Met, and PDGFR in GBM. AACR-NCI-EORTC International Conference, Molecular Targets and Cancer Therapeutics. 2013.10.19-23, Boston, USA.
  - 15) Roshan Mahabir, Mishie Tanino, Aiman

- Elmansuri, Masumi Tsuda, Taichi Kimura, Lei Wang, Hiroshi Nishihara, Shinya Tanaka : The mesenchymal phenotype in recurrent glioblastoma is due to irradiation induced Snail expression and resultant EMT. AACR-NCI-EORTC International Conference, Molecular Targets and Cancer Therapeutics. 2013.10.19-23, Boston, USA.
- 16) 津田真寿美、谷野美智枝、木村太一、西原広史、田中伸哉 : BRAF 遺伝子変異によるグリオーマの新規診断技術の検討 第 46 回北海道病理談話会 2013.10.12 北海道大学医学部フラテ会館 (北海道・札幌市)
- 17) 津田真寿美、王磊、谷野美智枝、木村太一、西原広史、田中伸哉 : 膠芽腫における主要チロシンキナーゼ EGFR、c-Met、PDGFR に対する分子標的治療薬耐性メカニズムの解明 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3-5 横浜パシフィコ (神奈川県・横浜市)
- 18) 津田真寿美、王磊、谷野美智枝、木村太一、西原広史、田中伸哉 : 膠芽腫における分子標的治療薬耐性メカニズムの解明 第 102 回日本病理学会総会 2013.6.6-8 ロイトン札幌・さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市)
- 19) 田中伸哉、谷野美智枝、津田真寿美、石田雄介、木村太一、西原広史、長嶋和郎 : BRAF 異常とグリオーマ. 第 102 回日本病理学会総会 2013.6.6-8 ロイトン札幌・さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市)
- 20) 田中伸哉、木村太一、津田真寿美、王磊、仙葉慎吾、谷野美智枝、平賀博明、大場雄介、西原広史 : 軟部肉腫におけるシグナル伝達系の異常と治療への応用 : 滑膜肉腫をモデルにして. 第 102 回日本病理学会総会 2013.6.6-8 ロイトン札幌・さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市)
- 21) 津田真寿美、王磊、谷野美智枝、木村太一、西原広史、田中伸哉 : 膠芽腫におけるチロシンキナーゼ阻害薬耐性メカニズムの解析 第 31 回日本脳腫瘍病理学会 2013.5.24-25 KFC Hall 国際ファッションセンター (東京都)
- 22) 藤岡容一郎、津田真寿美、服部ともえ、佐々木純子、佐々木雄彦、宮崎忠昭、大場雄介 : Ras-PI3K シグナルによる外来因子取込み制御機構の解析 第 35 回日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 11-14

日 福岡国際会議場、マリンメッセ福岡 (福岡県・福岡市)

- 23) Shinya Tanaka, Shinji Kohsaka, Kouichi Tabu, Lei Wang, Masumi Tsuda, Taichi Kimura, Mishie Tanino, Hiroshi Nishihara, Hiromichi Kimura: Molecular and pathological analysis of malignant glioma: from tissues to therapeutic reagents 第 71 回日本癌学会学術総会 2012.9.19-21, ロイトン札幌・さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市)
- 24) Hiroshi Nishihara, Hiroko Yanagi, Yusuke Fukushima, Teruki Yanagi, Lei Wang, Taichi Kimura, Mishie Tanino, Masumi Tsuda, Shinya Tanaka: The distinct role of CRKI, CRKII and CRKL in tumorigenesis of human head and neck squamous cell carcinoma. Mechanisms & Models of Cancer Meeting. 2012.8.1-4, Salk Institute, USA.

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 2 件)

1. 名称 : グリオーマの診断マーカー、診断方法、糖鎖マーカーを検出する方法及び糖鎖マーカー  
発明者 : 篠原康郎、田中伸哉、古川潤一、津田真寿美  
権利者 : 同上  
種類 : 特許  
番号 : 特願 : 2014-163222  
出願年月日 : 平成 26 年 8 月 8 日  
国内外の別 : 国内
2. 名称 : ホルマリン固定生体組織内での活性型低分子量 GTP 結合蛋白質検出方法  
発明者 : 田中伸哉、津田真寿美、谷野美智枝  
権利者 : 同上  
種類 : 特許  
番号 : 特願 : 2015-043171  
出願年月日 : 平成 27 年 3 月 5 日  
国内外の別 : 国内

〔その他〕  
北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野ホームページ  
<http://patho2.med.hokudai.ac.jp/>

6 . 研究組織  
(1) 研究代表者  
津田 真寿美 (TSUDA, Masumi)  
北海道大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号 : 3 0 4 3 1 3 0 7